



**Cilt 9 Sayı 1 Mart 2022**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ**  
**MCBÜ-SBED**

# **SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ**

## **MCBÜ-SBED**

2022 Cilt 9, Sayı 1  
e-ISSN 2147-9607  
<http://dergipark.gov.tr/cbusbed>

**Baş Editör**  
*Prof. Dr. Ömer TETİK*

**Alan Editörü**  
*Doç. Dr. Funda YILDIRIM*  
*Dr. Öğr. Üyesi Süheyla RAHMAN*  
*Dr. Öğr. Gör. Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN*

### **Danışma Kurulu**

*Dr. Ömer TETİK* Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
*Dr. Bilal-i Habeş GÜMÜŞ*  
*Dr. Ahmet DİRİCAN*  
*Dr. Beyhan ÖZYURT*  
*Dr. Cengiz KURTMAN*  
*Dr. Cüneyt GÜNŞAR*  
*Dr. Duygu ILGIN*  
*Dr. Elmas KASAP*  
*Dr. Emel KURT*  
*Dr. Emre YANIKKEREM*  
*Dr. Erol OZAN*  
*Dr. Fatih ÖZCAN*  
*Dr. Fatih ŞAHİN*  
*Dr. Kemal GÖRAL*  
*Dr. Murat TAŞ*  
*Dr. Osman YILMAZ*  
*Dr. Mustafa CERRAHOĞLU*  
*Dr. Naci Kemal KUŞÇU*  
*Dr. Betül ERSOY*  
*Dr. Evren DURAK*  
*Dr. Mehmet BOĞA*  
*Dr. Muharrem İsmail BADAĞ*  
*Dr. Osman Tansel DARÇIN*

*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Ankara Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Dokuz Eylül Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*İKÇ Üniversitesi Atatürk Eğitim Arş.*  
*Adnan Menderes Üniversitesi*  
*Adnan Menderes Üniversitesi*  
*Antalya Eğitim ve Araştırma Hast.*

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi “MCBÜ-SBED” internet ortamında yayınlanan, ulusal, hakemli bir dergi olup (İngilizce-Türkçe) 3 ay aralıklarla yılda 4 sayı halinde yayınlanmaktadır. Dergimiz 2018 yılı itibari ile TÜBİTAK-ULAKBİM TR-DİZİN tarafından indekslenmektedir. Yayınlanan makalelere CrossRef aracılığıyla DOI numarası verilmektedir. Sağlık bilimleri alanında güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak temel ve klinik ile deneysel çalışmaların ulusal ve uluslararası literatürde paylaşımını sağlayıp bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması hedeflenmektedir. Dergi yayın kurallarına uygun olarak gönderilen yayınlar, alanında uzman en az iki hakem tarafından orijinal bilgi, fikir, kullanılan yöntem ve bilime katkı açısından değerlendirilmektedir. Dergimizin 26 araştırma makalesi, 3 derleme,1 Olgu Sunumu bulunan 9.cilt 1. sayısı ekte sunulmuştur.

Bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması dileğiyle ...

Baş Editör  
Prof. Dr. Ömer TETİK

**Araştırma Makalesi/ Research Article**

<b>Gaitada Antijen Testi Helikobakter Piloni Enfeksiyonu Tanısında Yeterli midir?</b> Sibel Demiral Sezer	1-4
<b>Sağlık Kurumlarında İyi Uygulama Örnekleri: Türkiye İncelemesi</b> Mustafa Kaya, Sinem Sarıçoban	5-10
<b>İnsan Endometriyum Epitel Hücrelerinde Farklı Kontrollü Ovaryan Hipersitümlasyonu Protokollerinin Eksozom Belirteci CD63 Üzerine Etkisi</b> Melike Özgül Önal, Yıldız Uyar, Ulviye Cansu Öztürk, Hafize Seda Vatansever	11-17
<b>Manisa Yöresinde Beta-Talasemi Mutasyon Dağılımı</b> Şebnem Kader, Hüseyin Gülen, Fatma Taneli	18-22
<b>Relationship Between Health Anxiety and Compliance Preventive Behaviors with Health Literacy in the COVID-19 Process</b> Türkan Akyol Güner	23-31
<b>Platelet Variability Index'in Serebrovasküler Olaylardaki Tanısal Değerinin Değerlendirilmesi ve Önemi</b> Bora Can Şimşek, Ekim Sağlam Gürmen	32-37
<b>Diagnostic Efficacy of Perfusion Index and Pleth Variability Index in Patients Admitted to the Emergency Department with Chest Pain</b> Durali Güllü, Hamit Hakan Armağan, Kıvanç Karaman	38-41
<b>Apoptotic and Antiangiogenic Effects of Noscapine in Human Lung Cancer (A549) Cells</b> İzzet İslam, Alper Karagöz, İbrahim Bulduk, Hande Ayтуğ, Funda Karabağ Çoban	42-49
<b>Savunma Sanayinde Çalışan Bireylerin Stres Düzeyleri, Besin Neofobisi ve Akdeniz Diyetine Uyumlarının İncelenmesi</b> Damla Gümüş, Gülsüm Gizem Topal, Sümeyra Sevim, Mevlüde Kızıllı	50-57
<b>Investigation of Serum Homocystein Levels in Patients with Breast Cancer</b> Funda Kosova, Sedat Abuşoğlu, Özgü Kemal Beksaç, Ali Ünlü, Bahadır Çetin, Gülsüm Abuşoğlu	58-62
<b>Palyatif Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Bakımından Sorumlu Hasta Yakınlarının Bakım Yükleri ile Yaşam Doyumlarının Belirlenmesi</b> Asuman Şener, Aslı Kurtgöz, Zeliha Koç	63-70
<b>Yenidoğanlarda Kritik Konjenital Kalp Hastalığı Tarama Sonuçlarımız</b> Sema Tanrıverdi, Sinem Atik, Şenol Coşkun	71-75
<b>Yenidoğan Bebeklerde Hipoglisemi Sıklığı Ve Hipoglisemiden Korunmada Anne Sütünün Önemi</b> Sema Tanrıverdi	76-82
<b>COVID-19 Hastalarında Huzursuz Bacak Sendromunun Değerlendirilmesi</b> Özgül Ocak, Erkan Melih Şahin	83-86



<b>Pre-menopozal Dönemdeki Kadınlarda Dairesel Antrenman Eğitiminin Vücut Kompozisyonuna Etkisi</b> Özden Başkan, Emre Başkan, Nesrin Yağcı	87-91
<b>U87 Glioblastoma Hücrelerinde Sitokalsin B Uygulamasının Nrf2 Sinyal Yolundaki Anti-Proliferatif Etkisi</b> Ceyhan Hacıoğlu, Fatih Kar	92-98
<b>Predictive Value of Mean Platelet Volume and Platelet Levels for Preeclampsia</b> Hilal İkbal Damar, Huseyin Elbi, Fatih Özcan	99-105
<b>Anticoagulant Treatment and COVID-19</b> İbrahim Halil Özdemir, Mehmet Burak Özen, Ramazan Gündüz	106-111
<b>What Are the Independent Parameters Associated with Increased Mortality Risk in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock in the Intensive Care Unit?</b> Özlem Yıldız, Erhan Tabakoğlu	112-119
<b>Apendiks Güdüğünün Kapatılmasında Kullanılan Hem-o-lok Klips ile İntrakorporal Sütürün Erken ve Geç Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması</b> Mustafa Yeni, Tolga Kalaycı, Murat Kartal	120-125
<b>Genç Kalp Krizlerinde Klinik, Laboratuvar ve Anjiyografi Özellikleri: Çok Merkezli Retrospektif Çalışma</b> Ramazan Gündüz, Songül Usalp	126-130
<b>Tek Damar Off-pump ve On-pump Koroner Arter Cerrahisinin Postoperatif Komplikasyonlara Etkisi</b> Funda Yıldırım, Dilşad Amanvermez Şenarşlan, Barış Bayram, Adnan Taner Kurdal, Özlem Karaaşlan Yüksel, Ömer Tetik	131-135
<b>Antifungal Kullanımının Değerlendirilmesi: Türkiyenin Batısına Ait Çok Merkezli Nokta Prevelans Çalışması</b> Şebnem Şenol Akar, Oya Eren-Kutsoyulu, Özge Turhan, Sema Alp-Çavuş, Meltem Taşbakan, Barçın Öztürk, Selda Sayın-Kutlu, Çiğdem Banu Çetin, Onur Kaya, Betil Özhak, Hüsnü Pullukçu, Bülent Ertuğrul, Murat Kutlu, Gülşen Mermut, Çağrı Ergin, Dilek Yeşim Metin, Nur Yapar, Vildan Avkan-Oğuz	136-142
<b>Prognostic Value of Hematological Parameters in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis</b> Özgül Soysal Gündüz, Aysun Toraman	143-150
<b>Diyabetik Sıçan Deri Yara İyileşmesinde Probiyotik Etkisi</b> Müge Karakayalı, Tuna Önal, Mustafa Öztatlıcı, Rabia Duruşma, Tuğba Çavuşoğlu, Erdoğan Kocamaz, İbrahim Tuğlu	151-158
<b>Transrektal iğne biyopsisinden elde edilen örneklerin 'International Society of Urological Pathology Gleason-scores' değerleri ile karar vermek ne kadar doğru?</b> İlke Onur Kazaz	159-163
<b>Derleme/Review</b>	
<b>Oosit Matürasyonuna Yeni Bir Bakış: N6-metiladenosin Metilasyonu</b> Damla Akoğulları, H. Seda Vatansever	164-168
<b>Akut Akciğer Hasarı (ALI)/Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ve ARDS'li Covid-19 Hastalarında Beslenme Desteği</b>	169-176

**Aşı Paradoksu**

Çetin Çelik, Mehmet Ateş

177-182

**Olgu Sunumu/Case Report**

**The Case of Removal of Intracoronary Broken Stent Catheter's Shaft and Its Balloon Trough Femoral Sheath during Primer PTCA**

Hakan Gocer, Mohammed Abusharekh, Ahmet Baris Durukan

183-185



ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 1-4

## Gaitada Antijen Testi Helikobakter Piloni Enfeksiyonu Tanısında Yeterli midir?

### Stool Antigen Test in Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection Is it enough?

Sibel Demiral Sezer<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye.

e-mail: drdemiralsibel@yahoo.com

Orcid: 0000-0002-7577-5084

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sibel Demiral Sezer

Gönderim Tarihi / Received: 20.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 06.02.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.865636

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonu tanısında invaziv ve non-invaziv testler mevcuttur. Bu testler içerisinde endoskopik biopsi altın standarttır. Bu çalışmada; Hp tanısında kullanılan gaitada antijen testinin özgüllük ve duyarlılığı mide endoskopik biopsisi ile karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma hastanesi iç hastalıkları polikliniğine Ocak 2016-Nisan 2018 tarihleri arasında dispeptik şikayetler ile başvuran toplam 220 hasta geriye dönük taranmıştır. Bu hastalardan; eşzamanlı Hp tanısı için gaitada antijen ve endoskopik biopsi yapılan, her iki tanı testi arasında antibiyotik ve proton pompa inhibitörü almamış olan 74 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Gaitada Hp antijeni pozitif saptanan 45 hastanın 42 (%93,3)'sinde endoskopik biopsi pozitif iken; gaitada Hp antijeni negatif saptanan 29 hastanın 3 (% 10,3)'ünde endoskopik biopside Hp pozitif saptandı. Endoskopik biopsi ile karşılaştırıldığında gaitada Hp antijeninin duyarlılığı %93,3, özgüllüğü %89,6, pozitif prediktif değeri %93,3, negatif prediktif değeri %89,6 olarak bulunmuştur. Hp tespitinde kitin duyarlılığı %94'ün üzerinde kabul edilmektedir. Bu çalışmada da sonuçlar benzerdir (%93,3).

**Sonuç:** Dispeptik şikayetleri olan ve maligniteden şüphelenilmeyen durumlarda Hp tanısı için endoskopi yerine gaitada antijen testi güvenle bakılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Antijen, Dispepsi, Endoskopi, Helikobakter Piloni.

#### Abstract

**Objective:** Invasive and non-invasive tests are available for the diagnosis of Helicobacter pylori (Hp) infection. Among these tests, endoscopic biopsy is the gold standard. In this study; We aimed to compare the specificity and sensitivity of stool antigen test used in the diagnosis of Hp with gastric endoscopic biopsy.

**Materials and Methods:** A total of 220 patients who applied to the Internal Medicine outpatient clinic of Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital with dyspeptic complaints between January 2016 and April 2018 were retrospectively screened. Of these; 74 patients who underwent stool antigen and endoscopic biopsy for the diagnosis of simultaneous Hp, and who did not receive antibiotics and proton pump inhibitors between diagnostic tests were included in the study.

**Results:** While endoscopic biopsy was positive in 42 (93.3%) of 45 patients with positive stool Hp antigen; In 3 (10.3%) of 29 patients who were found to be negative for Hp antigen in the stool, Hp was positive in endoscopic biopsy. When compared with endoscopic biopsy, the sensitivity of Hp antigen in stool was 93.3%, specificity 89.6%, positive predictive value 93.3% and negative predictive value 89.6%. The sensitivity of the kit in the detection of Hp is considered to be over 94%. In this study, the results were similar (93.3%).

**Conclusion:** In cases with dyspeptic complaints and no suspected malignancy, stool antigen test can be safely performed instead of endoscopy for the diagnosis of Hp.

**Keywords:** Helicobacter Pylori, Antigen, Endoscopy, Dyspepsia

## 1. Giriş:

Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonu dünyanın en yaygın enfeksiyonudur. H. Piloni midenin korpus ve antrum bölgeleri başta olmak üzere gastrik hücre metaplazisi olan her yerde görülebilir. Gelişmekte olan ülkelerde %60-85 arasında görülürken kişisel hijyenin arttığı toplumlarda bu oran %10-30'lara kadar gerilemektedir [1,2,3]. H. Piloni Asidik mide ortamını nötralize ederek mide epiteline yapışmayı ve kolonizasyonunu sağlamakta ve amonyak üreten yüzey üreaz enzimi sebebiyle en sık kronik gastrite neden olurken; %15-20 oranında peptik ülser, mukozaya eşlik eden lenfoma ve gastrik kansere neden olabilmektedir [4].

H. Piloni enfeksiyonunun tanısında üre solunum testi, gaitada antijen testi, immünojenik testler ve altın standart olan biopsi yöntemi kullanılmaktadır. Biopsi için invaziv bir yöntem olan endoskopik girişim gerekmektedir. Ancak invaziv olmayan gaitada antijen tanı testinin ise duyarlılığı ve özgüllüğü biopsiye göre düşüktür [1,5,6].

Bu çalışmada; Hp tanısında kullanılan gaitada antijen testinin özgüllük ve duyarlılığını mide endoskopik biopsisi ile geriyedönük karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. Materyel ve Metot

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma hastanesi iç hastalıkları polikliniğine Ocak 2016- Nisan 2018 tarihleri arasında dispeptik şikayetler ile başvuran toplam 220 hasta geriye dönük taranmıştır. Bu hastalardan; antibiyotik kullanan 36 hasta, proton pompa inhibitörü kullanan 43 hasta, hem antibiyotik hemde proton pompa inhibitörü kullanan 19 hasta, sadece endoskopi yapılan 27 hasta ve sadece gaitada antijen bakılan 21 hasta çalışma dışında bırakıldı. Eşzamanlı Hp tanısı için gaitada antijen ve endoskopik biyopsi yapılan, her iki tanı testi arasında antibiyotik ve proton pompa inhibitörü almamış olan 74 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

### 2.1. İstatistik

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 16.0, Chicago, IC, USA) paket programı kullanıldı. Cinsiyet gibi kesikli değişkenler sayı, yaş gibi sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Gruplar arasındaki nitel değerlerin karşılaştırmasında analiz için ki-kare testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 (p<0.05) olarak alındı.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Bulgular

Hastaların 35'i (%47,2) kadın, 39'u (%52,8) erkek ve yaş ortalaması 47.2 (35-58) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların endoskopik tanıları; hiperemik gastropati (n= 20, %27), duodenal ülser (n= 16, %21,6), antral eroziv gastrit (n= 13, %17,5), alt özefagus sfinkter gevşekliği (n= 11, %14,8), gastrik

ülser (n= 8, %10,9), atrofik gastrit (n= 6, %8,2) olarak belirlendi.

Endoskopik biopside 45 (%60,8) hastada HP pozitif saptandı. Atrofik gastrit, gastrik ülser, antral eroziv gastrit ve duodenal ülseri olan hastaların hepsinde HP pozitif saptandı. Özefagus sfinkter gevşekliği olan 2 (%18,1) hastada HP (++) saptandı.

Endoskopik biopside 10 hastada HP (+), 17 hastada Hp (++) , 18 hastada Hp (+++) saptandı. Gaitada Hp antijeni pozitif saptanan 45 hastanın 42 (%93,3)'sinde endoskopik biopsi pozitif iken; gaitada Hp antijeni negatif saptanan 29 hastanın 3 (%10,3)'ünde endoskopik biopside Hp pozitif saptandı. Endoskopik biopsi ile karşılaştırıldığında gaitada Hp antijeninin duyarlılığı %93,3, özgüllüğü %89,6, pozitif prediktif değeri %93,3, negatif prediktif değeri %89,6 olarak bulunmuştur.

**Tablo 1.** Gaitada antijen ve endoskopik biyopsi bulguları

Endoskopik biyopsi			
Gaitada antijen	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	42	3	45
Negatif	3	26	29
Toplam	45	29	74

### 3.2. Tartışma

H. pylori, sindirim sisteminde büyüyen ve mide zarına saldırma eğiliminde olan yaygın bir bakteri türüdür. dünya çapında insanların yaklaşık yüzde 44'ünde H. pylori enfeksiyonu var. H. pylori mide ve ince bağırsaktaki ülserlerin çoğundan sorumludurlar. H. pylori midenin asidik ortamında yaşamaya adapte olmuştur. Adındaki "H", Helicobacter'in kısaltmasıdır. Helico, bakterinin şeklini ifade eden spiral anlamına gelir. Bu bakteri etrafındaki ortamı değiştirebilir ve asitliği azaltabilir, böylece daha kolay hayatta kalabilir. H. pylori'nin sarmal şekli, mukus tarafından korunan ve vücudun bağışıklık hücrelerinin ulaşamadığı mide zarına nüfuz etmesine izin verir. H. pylori genellikle çocukluk döneminde bir kişinin midesini enfekte eder. Bu bakteri türü ile enfeksiyonlar tipik olarak semptomlara neden olmazken, bazı insanlarda peptik ülser ve gastrit olarak bilinen iltihabi mide rahatsızlığı gibi hastalıklara yol açabilir. [1,2]

H. pylori tanısı mide hastalıkları tedavisi için çok önemli bir aşama olmuştur. Ülkemizde H. pylori prevalansı yüksektir. Artan antibiyotik direnci nedeni ile günümüzde de H. pylori halen sorun oluşturmaktadır [1]. İntestinal metaplazi, atrofik gastrit ve displazi gibi prekanseröz yolakların aktivasyonunda H. pylori'nin rolü olduğuna birçok çalışmada değinilmiştir [1-6].

H. pylori pozitifliği superfisial gastritten mide kanserine kadar birçok endoskopik lezyonda saptanmıştır. H. pylori tanısında birçok test kullanılmaktadır. Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü tartışmalıdır. Bu çalışmada; endoskopik biopside 45 (%60,8) hastada HP pozitif saptandı. Gaitada Hp antijeni pozitif saptanan 45 hastanın 42 (%93,3)'sinde endoskopik biopsi pozitif iken; gaitada Hp antijeni negatif saptanan 29 hastanın 3 (%10,3)'ünde endoskopik biopside Hp pozitif saptadık. Endoskopik biopsi ile karşılaştırıldığında gaitada Hp antijeninin duyarlılığı %93,3, özgüllüğü %89,6, pozitif prediktif değeri %93,3, negatif prediktif değeri %89,6 olarak bulundu.

Hp tanısında üre- nefes testi, gaitada antijen testi, serolojik testler ve mide-duodenum endoskopisi kullanılabilir. Serolojik testlerin duyarlılığı diğer testlere göre daha düşüktür. Üre nefes testi maliyet ve uygulamadaki zorluklar nedeni ile tercih edilmemektedir. Hp tanısında altın standart mide-duodenum endoskopisidir. Bu invaziv yöntem histopatolojik inceleme, kültür ve üreaz testi yapılmasını mümkün kılmaktadır [2,7]. Tanıda endoskopik biopsi kullanılacaksa sonuçların doğru çıkması için birkaç basamağa dikkat edilmesi gerekmektedir. Bunlar; antrum bölgesinden (pilora 4 cm uzaklıkta) en az iki biyopsi örneği alınmalı. Hastanın işlem öncesi simetidin alımının ve 5-7 gün öncesinden antibiyotik alımının kesilmesi ve lokal anestezi için lidokain seçilmelidir [8].

Dışkıdan H. pylori'nin kültür yöntemleri ile izolasyonu oldukça zordur. Bu nedenle H. pylori'nin direkt fekal antijen taranması FDA tarafından tanı ve takip amacıyla onaylanmıştır. Ancak test uygun koşullarda yapılmazsa yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir. İşlem öncesinde Hp tedavisi almamış veya tedavi alanlarda en erken 2 hafta sonra bakılabilir. Ceviz büyüklüğünde gaita örneği temiz ve ağzı kapalı bir kap içinde ve soğuk ortamda laboratuara ulaştırılmalıdır [5,7] Direk fekal antijen testi açıdan da oldukça ekonomiktir.

Bizim çalışmamızda; hastaların 35'i (%47,2) kadın, 39'u (%52,8) erkek ve yaş ortalaması 47.2 (35-58) idi, iki grup arasında fark saptanmadı, p>0.05. Endoskopik biopsi sonuçlarına göre hastaların %22,2'sinde (10 hasta) Hp enfeksiyonu hafif seyrederken (+), %37,8'sinde (17 hasta) orta, %40'ında (18 hasta) ağır bulundu.

Hp enfeksiyon tanısında kullanılan histolojik tanıyı %100 kabul edersek gaitada kullanılan testlerin duyarlılığı ve güvenirliliği değişmekle birlikte %95'in üzerinde kabul edilmektedir [9, 10] Kaklıkkaya ve ark. 200 antral mide biyopsi örneklerinde yaptıkları bir çalışmada, kültür ve hızlı üreaz testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %87,1 ve %99, %77,2 ve %92 olarak saptanmıştır.[11] Ege bölgesinden yapılan bir çalışmada histopatoloji, kültür ve PCR yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %61 ve %91, %88 ve %51 oranında rapor

edilmiştir (12). Ülkemizde çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada kültürün duyarlılığı %54,9, hızlı üreaz testinin duyarlılığı %89,2 olarak bildirilmiştir [13]. Biz bu çalışmamızda gaitada Hp antijeninin duyarlılığını %93,3, özgüllüğünü %89,6, pozitif prediktif değerini %93,3, negatif prediktif değerini ise %89,6 bulduk.

#### 4. Sonuç

H. pylori, sindirim sisteminde büyüyen ve mide zarına saldırma eğiliminde olan yaygın bir bakteri türüdür. dünya çapında insanların yaklaşık yüzde 44'ünde H. pylori enfeksiyonu var. H. pylori mide ve ince bağırsaktaki ülserlerin çoğundan sorumludurlar. H. pylori pozitifliği superfisial gastritten mide kanserine kadar birçok endoskopik lezyonda saptanmıştır. H. pylori tanısında birçok test kullanılmaktadır. Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü tartışmalıdır.

Sonuç olarak; evet, gaitada antijen testi helicobakter pilori enfeksiyonu tanısında yeterlidir. Bizim çalışmamızda gaitada Hp antijeninin duyarlılığını %93,3, özgüllüğünü %89,6, pozitif prediktif değerini %93,3, negatif prediktif değerini ise %89,6 bulduk. Ancak çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması nedeni ile daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

#### Referanslar.

1. Tekin, F, Günşar, F, Karasu, Z, et al., Analysis of frequency of duodenal and gastric ulcer patients and frequency of Helicobacter pylori in these cases according to each year: A 10-year retrospective analysis, *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2008, 7(1), 30-33.
2. Malfertheiner, P, Megraud, F, O'Morain, C.A, et al., Management of Helicobacter infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report, *Gut*, 2017, 66, 6-30.
3. Zagari, R.M, Romiti, A, Ierardi E, et al., The "three-in-one" formulation of bismuth quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication with or without probiotics supplementation: Efficacy and safety in daily clinical practice, *Helicobacter*, 2018, 23, 59-65.
4. Fiorini, G, Zullo, A, Saracino, I.M, Gatta, L, Pavoni, M, Vaira, D, Pylora and sequential therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a culture-based study in real clinical practice, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 30, 621-625.
5. Zhang, M, Zhou, Y.Z, Li, X.Y, Tang, Z, Zhu, H.M, Yang, Y, Chhetri, J.K, Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in elderly people in the Beijing region, China, *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(3), 635-639.
6. Chen, H.L, Chen, M.J, Shih, S.C, Wang, H.Y, Lin, I.T, Bair, M.J, Socioeconomic status, personal habits, and prevalence of Helicobacter pylori infection in the inhabitants of Lanyu, *Journal of the Formosan Medical Association*, 2014, 113, 278-283.
7. Den Hollander, W.J, Holster, I.L, Van Gilst, B, Van Vuuren, A.J, Jaddoe, V.W, Hofman, et al., Intergenerational reduction in Helicobacter pylori prevalence is similar between different ethnic groups living in a Western city, *Gut*, 2015, 64, 200-208.
8. Uyanik, M, Hamidullah, M, Aktaş, O, Helicobacter pylori'nin mikrobiyolojik tanısı, *The Eurasian Journal of Medicine*, 2007, 39 (3) 205-9.
9. Gisbert, J.P, de la Morena, F, Abairra V, Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis,

*American Journal of Gastroenterology*, 2006,101,1921-1930.

10. Nguyen, T.V, Bengtsson, C, Nguyen, G.K, Granström, M, Evaluation of a novel monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay (Premier Platinum HpSA PLUS) for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Vietnamese children, *Helicobacter*, 2008, 3, 269-273.
11. Kaklıkkaya, N, Çubukçu, K, Yazıcı, Y, et al., Gastrointestinal yakınması olan hastalarda gram boyama, üreaz ve kültür testleri ile *Helicobacter pylori* varlığının belirlenmesi, *İnfeksiyon Dergisi*, 2003, 17(3), 329-32.
12. Aktepe OC, Ciftçi IH, Safak B, Uslan I, Dilek FH. Five methods for detection of *Helicobacter pylori* in the Turkish population. *World Journal of Gastroenterology*, 2011, 17(47), 5172-6.
13. Özçay, F, Koçak, N, Temizel I.N, et al., *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication, *Helicobacter*, 2004, 9(3), 242-8.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 5-10

## Sağlık Kurumlarında İyi Uygulama Örnekleri: Türkiye İncelemesi

### Good Practice Examples in Healthcare Institutions: Review of Turkey

Mustafa Kaya<sup>1\*</sup>, Sinem Sarıçoban<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Kırıkkale, Türkiye.  
<sup>2</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Sivas, Türkiye.

e-mail: mustafa\_519@hotmail.com, sinemsaricoban@cumhuriyet.edu.tr

ORCID: 0000-0002-2005-5370

ORCID: 0000-0003-3548-3869

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mustafa Kaya

Gönderim Tarihi / Received: 05.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 11.01.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.933264

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Sağlık kurumlarında gerçekleştirilen iyi uygulamalar, hem değişime uyum sağlanması hem de kalite ve verimliliğin artırılması ile ilişkili olması nedeniyle önem arz etmektedir. Ayrıca iyi uygulama çalışmalarının düşük kaynak kullanımı ile gerçekleştirilmesi, bu uygulamaları daha cazip hale getirmektedir. Bu çalışmada Türkiye’de sağlık kurumlarında gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu amaçla 01.12.2019-30.12.2020 tarihleri arasında Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü’ne bağlı sağlık kurumlarında gerçekleştirilen iyi uygulama örnekleri incelenmiştir. Sağlık Bakanlığı’nın internet sitesinden elde edilen veriler, Microsoft Excel Programı yardımıyla düzenlenmiş ve araştırmada kullanılabilir hale getirilmiştir.

**Bulgular:** Araştırma sonucunda, incelemenin yapıldığı tarihlerde toplam 31 ilde, 84 iyi uygulamanın gerçekleştirildiği saptanmıştır. İyi uygulamaların en fazla 2020 yılının Mayıs ayında, eğitim araştırma hastanelerinde ve eğitim ile ilgili alanlarda yapıldığı bulunmuştur.

**Sonuç:** Gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin ihtiyaçlarla paralellik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. hücre sağkalım verimi ve protokol etkinliği açısından kollajenez yönteminin en uygun yöntem olduğu gösterildi.

**Anahtar Kelimeler:** İyi uygulama, İyi uygulama örnekleri, Kalite, Sağlık kurumları

#### Abstract

**Objective:** Best practices in healthcare institutions are important because they are related to both adaptation to change and to increase the quality and efficiency. In addition, the fact that best practice studies are carried out with low resource use makes these applications more attractive. The aim of this study is to examine best practice examples in healthcare institutions in Turkey.

**Materials and Methods:** For this aim, best practice examples carried out in health institutions affiliated to the General Directorate of Turkish Public Hospitals between 01.12.2019-30.12.2020 were examined. The data obtained from the website of the Turkish Ministry of Health have been arranged with the help of Microsoft Excel Program and made available in research.

**Results:** As a result of the research, it was determined that 84 good practices were implemented in a total of 31 provinces. It has been found that the best practices are mostly carried out in May 2020, in education and research hospitals and in education-related fields.

**Conclusion:** It has been concluded that the best practices carried out are in line with the needs.

**Keywords:** Best practices, Best practice examples, Quality, Healthcare institutions

#### 1. Giriş

Sağlık kurumları, sağlık hizmeti sunmakla birlikte sürekli değişime ve gelişime ihtiyaç duymaktadır. Özellikle sağlık teknolojisi ve tedavi yöntemleri

konusunda yaşanan gelişmeler, hastaların beklentilerinin değişmesi ve giderek artması, rekabetin hızlı değişimi gibi durumlar sağlık kurumlarının sıklıkla karşılaştığı ve uyum



sağlanmasının beklendiği gelişmelerdir [1]. Kaliteli sağlık hizmeti sunmak isteyen kurumlar, bu değişimlere uyum sağlamak için çalışan, klinik ve kurumsal düzeyde iyileştirmeler planlayıp uygulamak durumundadır. Bununla birlikte iyileştirmenin yeterli olmadığı, iyileştirmeyi sürdürmek için sistematik bir yaklaşıma sahip olmanın da aynı derecede önemli olduğu vurgulanmaktadır [2].

İyileştirme çalışmalarından olan “iyi uygulamalar (best practices)”, eğitim, sağlık ve kamu yönetimi gibi alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Sağlık kapsamında iyi uygulamalar, aşırı kaynak kullanımı olmadan, deneyim ve araştırmalar yoluyla istenen sonuca götürdüğü güvenilir bir şekilde kanıtlanmış bir teknik veya metodoloji olarak tanımlanmaktadır. İyi uygulamalar başarılı sonuçlara ulaşan ve daha fazla insana fayda sağlamak için yaygınlaştırılması önerilen örnek uygulamalardır [3]. İyi uygulamalar, yalnızca iyi olan bir uygulamayı değil, aynı zamanda iyi sonuçlar verdiği kanıtlanmış bir uygulamayı ifade etmektedir. Genel anlamda iyi uygulamaların, denenmiş ve onaylanmış, tekrarlanan ve daha fazla insanın benimseyebilmesi için paylaşılması gereken başarılı deneyimler olduğu ifade edilebilir [4].

İyi uygulamalar, yabancı literatürde literatüründe “best practices” veya “good practices” olarak ifade edilmektedir. Dolayısıyla iyi uygulamalar kavramının “mükemmellik” veya “altın standart” kavramları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak elde edilen sonuçlar kısmi olabilir veya ele alınan uygulamalar yalnızca küçük bir sonucu hedefleyebilir. Bir iyi uygulama çalışması; bir programın, projenin, politikanın, mevzuatın, stratejinin, faaliyetin veya kılavuzun uygulanmasıyla ilgili de olabilir [5]. İyi uygulamalar hem ekonomik hem de sürdürülebilir olmakla birlikte verimliliğin artırılmasına katkıda bulunabilir [6]. Dolayısıyla iyi uygulama çalışmaları ile her zaman büyük ölçekli değişimler veya iyileştirmeler gerçekleştirilmesi beklenmemelidir.

İyi uygulama çalışmaları için önemli olan bir diğer konu ise yapılan uygulamaları belgelemek ve paylaşmaktır. Uygulamaların belgelenmesiyle hem kurumda yapılan iyileşme ve gelişmeler takip edilebilir hem de benzer amaçları olan diğer kurumlara örnek olunabilir. Bu tür paylaşımlar, sadece mevcut uygulamaların iyileştirilmesini kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda iyi uygulama çalışmaları yapacak olan diğer kurumların yaygın hatalardan kaçınmalarına ve program geliştirmeyi hızlandırmalarına yardımcı olur [7]. Bu nedenle, iyi uygulamaları belgelemek ve paylaşmak için temel gerekçe, sağlık sektöründe çalışan kişi ve kurumların “tekerleği yeniden icat etmekten” kaçınmalarını sağlamaktır [3].

Ng ve Colombani (2015) iyi uygulamaların, belirlenmiş sekiz kriterin tamamı olmasa da birçoğunu karşılaması gerektiğini ifade etmiştir. Belirtilen kriterler; uygunluk, toplum katılımı, paydaş

ış birliği, etik uygunluk, tekrarlanabilirlik, etkililik, verimlilik ve sürdürülebilirliktir [7]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ- WHO) ise etkililik, verimlilik, uygunluk, etik uygunluk, sürdürülebilirlik, tekrarlanabilirlik, paydaşların katılımı, topluluk katılımı ve siyasi taahhüt olmak üzere, benzer dokuz kriter belirlemiştir. DSÖ’ye göre aşırı kaynak kullanılmadan sonuç üretildiği ve fayda sağlandığı sürece bir iyi uygulama çalışmasının belirtilen kriterlerin tümünü karşılamasına gerek yoktur. Ancak bununla birlikte en azından etkililik, verimlilik, uygunluk ve etik uygunluk kriterlerini karşılaması gerektiği belirtilmiştir [3].

İyi uygulama, iyileştirmeler elde etmek, istenen hasta sonuçlarına ulaşmak ve kalitenin iyileştirilmesini teşvik etmenin yollarını tartışan süreç odaklı bir kavram olması nedeniyle temelde kaliteyle ilgili olan bir terimdir [8]. Bu bağlamda iyi uygulama çalışmalarında amaç işleri daha akıllıca yapmak, üstün performans sağlayan uygulamaları gerçekleştirmek, yapılan işlerde kaliteye ulaşmak ve kanıta dayalı uygulamalar sunmaktır [9].

Sağlık kurumlarında iyi uygulama çalışmalarının gerçekleştirilmesi kalite ve verimliliğin artırılmasında önem arz etmektedir. Ayrıca iyi uygulama çalışmalarının düşük kaynak kullanımı ile gerçekleştirilmesi, iyi uygulama örneklerinin artırılması ve yaygınlaştırılmasını sağlamada kolaylaştırıcı faktörlerdir. Bu çalışmada Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü’ne bağlı sağlık kurumlarında verimlilik ve kalite iyi uygulama örnekleri incelenmiştir.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Araştırma Modeli

Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan bu çalışmanın amacı, Türkiye’de sağlık kurumlarında gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin kuruma, zamana, alanlara ve illere göre dağılımlarının incelenmesidir.

### 2.2. Verilerin Toplanması ve Analizi

Çalışmada, Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü’ne bağlı sağlık kurumları tarafından 01.12.2019-30.12.2020 tarihleri arasında gerçekleştirilen iyi uygulama örnekleri belirlenmiş ve incelenmiştir. İyi uygulama örneklerini belirlemek için Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri İyi Uygulama Örnekleri Verimlilik ve Kalite Uygulamaları internet sitesinden faydalanılmıştır. Sağlık Bakanlığı’nın internet sitesinden elde edilen veriler Microsoft Excel Programı yardımıyla düzenlenmiş ve araştırmada kullanılacak hale getirilmiştir. Belirlenen tarihler arasında gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinden herhangi bir eleme yapılmamış ve tüm uygulamalar araştırma kapsamında incelenmiştir.

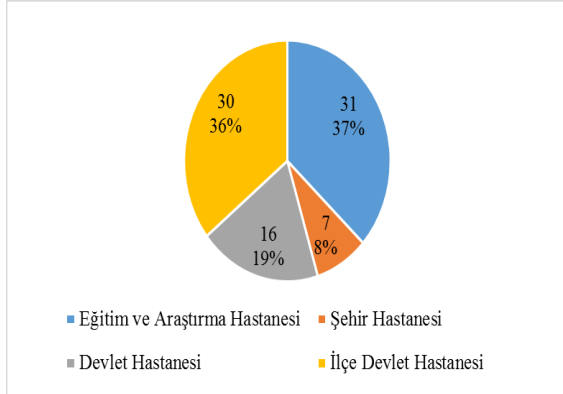
## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Bulgular

Türkiye’de sağlık hizmetlerinde gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin incelendiği bu çalışmada

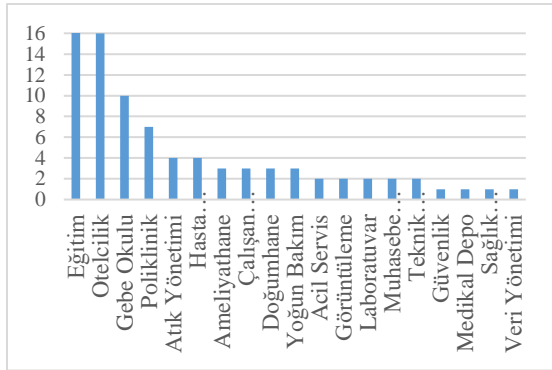


yapılan 84 uygulamanın %37'sinin Eğitim ve Araştırma hastanelerinde, %36'sının ise İlçe Devlet hastanelerinde olduğu görülmüştür (Şekil 1).



Şekil 1. İyi uygulama örneklerinin kurumlara göre dağılımı

Şekil 2'de Türkiye'de gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin zamana göre dağılımı gösterilmiştir. 1 Aralık 2019-30 Kasım 2020 tarihleri arasında 84 uygulama gerçekleştirilmiştir. Bir yıllık sürede gerçekleştirilmiş olan 84 uygulamanın 24'ü 2020 yılının Mayıs ayında yapılmıştır. Grafiğin geneline bakıldığı zaman 2020 yılının ikinci yarısında yalnızca 2 uygulamanın hayata geçirildiği görülmektedir.

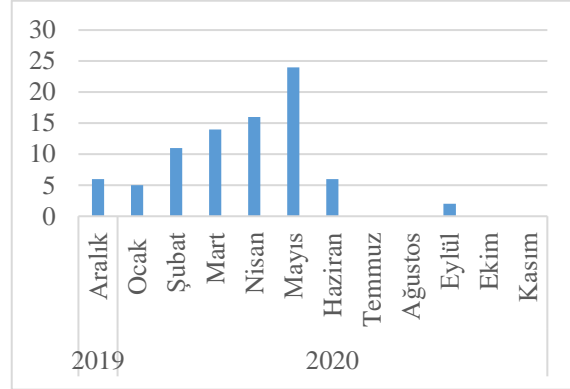


Şekil 2. Gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin zamana göre dağılımı

Şekil 3'te Türkiye'de gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin uygulanan alana göre dağılımı gösterilmiştir. Gerçekleştirilen uygulamalarda ilk sırada eğitim uygulamaları gelmektedir. Gerçekleştirilen toplam 84 uygulamanın 17'sini oluşturan eğitim uygulamalarını, otelcilik (16) ve gebe okulu (10) uygulamaları takip etmektedir.

Şekil 4'te Türkiye'de gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin uygulandığı illere göre dağılımı gösterilmiştir. Gerçekleştirilen uygulamalarda ilk sırada 13 uygulamayla Ankara gelmektedir. Ankara'yı 7 uygulamayla Kayseri, 6 uygulamayla Sakarya ve Samsun illeri takip etmektedir. Son sıralarda ise birer uygulamayla Bartın, Çanakkale, Denizli, Düzce, Erzurum, Eskişehir, Isparta, Kastamonu, Kırıkkale, Kırşehir, Malatya, Mersin ve

Muğla illeri yer almaktadır. 84 uygulama 31 ilde gerçekleştirilmiş olup 50 ilde uygulama olmadığı saptanmıştır.

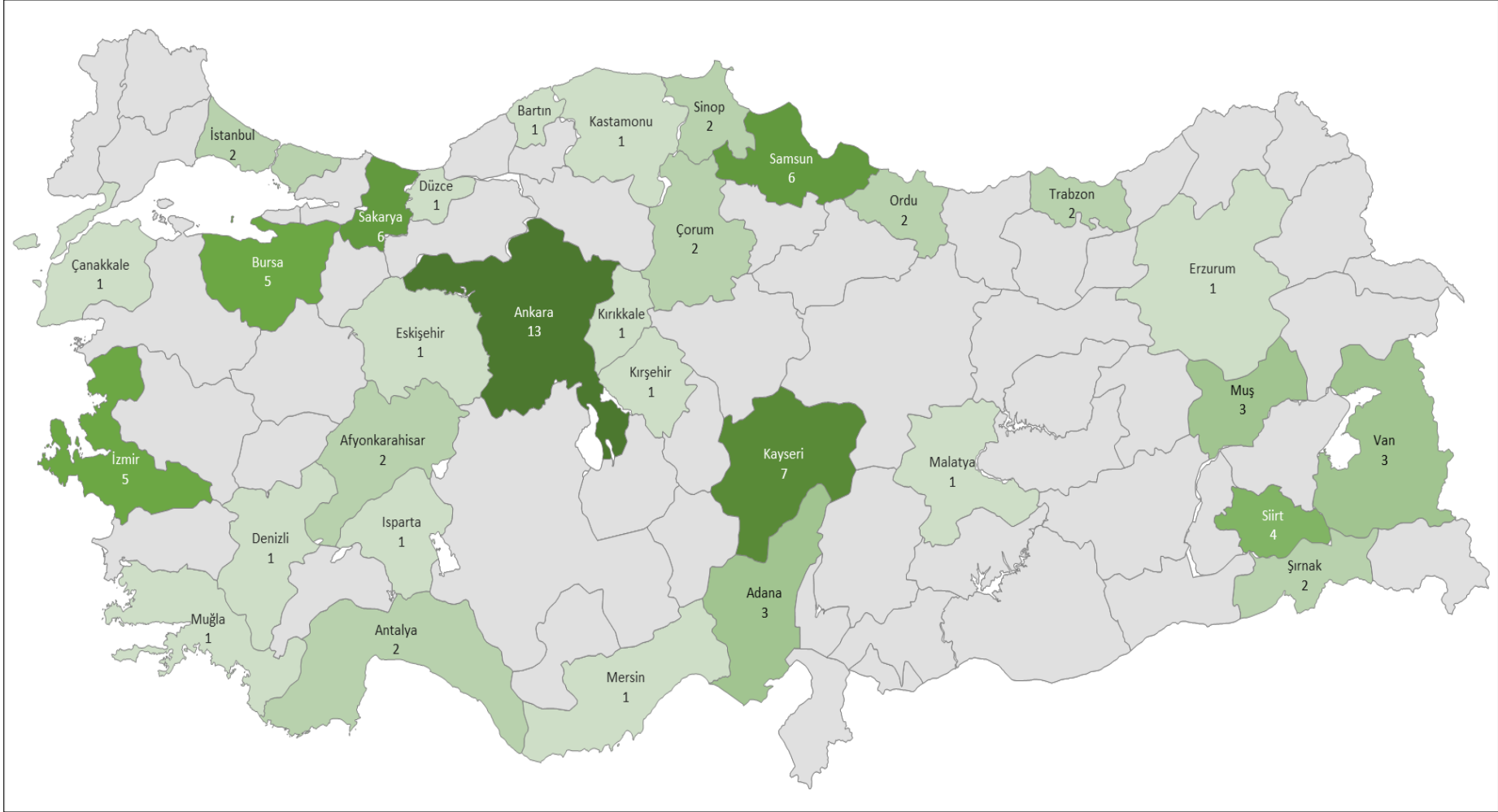


Şekil 3. Gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin alanlara göre dağılımı

### 3.2. Tartışma

Sağlık hizmetleri, insan hayatındaki yeri sebebiyle kendine has özellikleri bulunan hizmetlerdir. Diğer tüm hizmetlerle kıyaslandığında insan için daha vazgeçilmez unsurlara sahiptir. Bu nedenle sağlık hizmetleri kamu ve özel sektör tarafından 7 gün 24 saat esasına göre kesintisiz olarak sunulmaktadır. Birçok mal ve hizmetin talebinde fiyat, gelir, ikame malların fiyatları, tamamlayıcı malların fiyatları, gelecekteki gelir beklentisi, gelecekteki fiyat beklentisi, tüketicinin zevk ve tercihleri etkili olmaktadır. Sağlık hizmetinin kendine has özellikleri diğer mal ve hizmetlerin talebini etkileyen faktörlerden birçoğunu sağlık hizmetleri için geçersiz bırakmaktadır. Sağlık hizmetlerinin talebini ise fiyat, gelir, sağlık güvencesi, kişisel özellikler, koruyucu hizmetlerin durumu, sağlık statüsü, tıbbi teknoloji, hekimin rolü ve sağlık hizmetlerine erişim etkilemektedir. Hizmet sunucularının, dolayısıyla rekabetin arttığı günümüzde bu faktörlere ek olarak hizmet kalitesi en çok aranan unsurlardan biri olmuştur.

Kullanımı zorunlu olan sağlık hizmetlerinde hizmet sunumu kamu, özel ve vakıf gibi farklı taraflar aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Eskiden hizmetin varlığı yeterli durumda iken günümüzde arzı sağlayan kurumların değişimi, farklılığı ve bunlarla birlikte kaliteyi de göz önünde bulundurması gerekmektedir. Hizmet sunan tarafların artması, beraberinde var olan rekabetin şiddetini artırmış ve değişimi takip etmeyi, hizmetlerde farklılığa gitmeyi ve kaliteyi ön planda tutmayı gerekli kılmıştır. Bu çalışmada Türkiye'deki Kamu Hastaneler Genel Müdürlüğü'ne bağlı sağlık kurumlarında gerçekleştirilen iyi uygulama örnekleri incelenmiştir. Araştırma sonucunda gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin büyük kısmının eğitim ve araştırma hastanelerinde (%37) ve ilçe devlet hastanelerinde (%36) olduğu görülmüştür. Gerçekleştirilen uygulamaların zamana göre dağılımı incelendiğinde en fazla uygulamanın m-Mayıs ayında



Şekil 4. Gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin illere göre dağılımı

gerçekleştiği, sonraki dönemde gerçekleşen uygulama sayısının daha düşük olduğu görülmüştür. Tüm dünyanın odak noktası haline gelen ve Türkiye’de 11 Mart 2020 tarihinde ilk vakası görülen COVID-19 pandemisinin yılın ikinci yarısında uygulamaların önüne geçtiği düşünülmektedir. Gerçekleştirilen uygulamaların yapıldığı alanlar incelendiğinde ilk sırada 17 uygulamayla eğitim ile ilgili uygulamalar gelmektedir. Eğitim uygulamalarını, 16 uygulamayla otelcilik hizmetleri ve 9 uygulamayla gebe okulu uygulamaları izlemektedir. Son olarak uygulamaların illere göre dağılımları incelendiğinde ise en çok uygulamanın yapıldığı illerin Ankara, Kayseri, Sakarya ve Samsun olduğu görülmüştür.

Gerçekleştirilen iyi uygulama örneklerinin sadece kurumlar için bir belge elde etmek olarak algılanmaması, hizmet sunum süreçlerini iyileştirmeyi amaçlaması, ülkenin veya gerçekleştirildiği bölgenin ihtiyaçlarına uygun olması, eğitim ve uygulamalarla irdelenerek hayata geçirilmesi gerekmektedir [10]. Akman ve Kopuz (2020) Türkiye ve dünyada sağlık hizmetlerinde kalite algısını inceledikleri çalışmada Türkiye’de sağlık hizmetlerinde memnuniyetsizliğe yol açan faktörlerden birisinin fiziksel koşullar olduğu sonucuna ulaşmıştır [11]. Benzer şekilde Türkiye’de sağlık hizmetleri üzerine yapılan çalışmalarda hizmet içi eğitimlerin gerekli olduğu sonucuna ulaşan çalışmalar bulunmaktadır [12,13]. Sağlık kurumlarında gerçekleştirilen eğitimler sağlığın korunması ve geliştirilmesini sağlarken hiçbir ayırım gözetmeden hasta bakımını gerçekleştirmek, sağlık mesleğini gerekli olduğu konuma taşımak ve toplum için kabul edilebilir nitelikli hizmet verilmesini sağlamayı amaçlamaktadır. Sağlık personeline sağlanamayan eğitimler, sağlık personelinin mevcut bilgi ve becerisini artırma imkanı bulamamasına, bildiklerini unutmamasına ve değişimin gerisinde kalarak yeniliklerden haberdar olmalarına yol açacaktır [14]. Ülkemizde sağlık hizmetlerinde görülen ve üzerinde sıkça durulan konulardan biri de normal doğum sayılarındaki azalmalardır. Bu soruna çözüm olarak Sağlık Bakanlığı gebeleri normal doğum yönünde destekleme, halkı bu konuda bilinçlendirme, kadın doğum alanında çalışan personeline yaptıkları iş ve işin yetki ve sorumluluklarıyla ilgili eğitim vererek farkındalıklarını arttırmaya yönelik çalışmalar başlatmıştır. Bu da halkın bilinçlenmesini ve gebe okullarına olan ilginin artmasını sağlamıştır [15].

#### 4. Sonuç

Türkiye’de konuyla ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde gerçekleştirilen iyi uygulama örnekleri ile Türkiye’de sağlık hizmetlerindeki mevcut sorunların paralellik gösterdiği görülmüştür. Uygulamaların eksiklikleri gidermeye yönelik olması, sağlık hizmetlerinde meydana gelecek iyileşmeleri destekler nitelikte olacağı düşünülmektedir. Bu uygulamaların geliştirilerek sürekliliğinin sağlanması sorunların ortadan kaldırılmasını hızlandıracaktır. Ayrıca geliştirilen uygulamalar diğer kurumlar için rehber niteliği taşıyacaktır. Fakat yalnızca sorun olan alanların değil

tüm alanlarda iyileştirmelerin sağlanabilmesi için o alanlarda da iyi uygulama örneklerinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Araştırmada dikkat çeken bir diğer nokta bazı illerde iyi uygulama örneklerinin yoğunlaşmasıdır. Bu yoğunluk ilgili iller için avantaj olmakla birlikte, bu illere çevresinde yer alan diğer illerdeki iyileştirmeler için yol gösterici rolünü yüklemektedir. Bu illerin deneyimlerini diğer illerle paylaşmasının ve iyileştirmelerin ülke geneline ve tüm alanlara yayılmasının sağlık hizmetlerinde kaliteyi ve verimliliği artıracığı düşünülmekte ve önerilmektedir. Ayrıca ilgili literatürde bu konuyla ilgili olarak yapılan çalışmaların nicelik olarak yeterli olmadığı görülmüştür. İyi uygulama örnekleri konusunda özellikle Türkiye örnekleme yapılacak olan çalışmaların hem ilgili literatüre hem de sahadaki hizmetlerin iyileştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

#### Referanslar

1. Altındış, M, Altındış, S, Saylı, H, Sağlık profesyonellerinin değişim sürecindeki tutumlarını belirlemeye yönelik bir araştırma, *Uluslararası Yönetim İktisat ve İşletme Dergisi*, 2011, 7(14), 75-93.
2. Harvard Business Review, 4 steps to sustaining improvement in health care. <https://hbr.org/2016/11/4-steps-to-sustaining-improvement-in-health-care>, 2016 (Erişim tarihi: 03.05.2021).
3. World Health Organization (WHO), A guide to identifying and documenting best practices in family planning programmes. [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/best-practices-fp-programs/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/best-practices-fp-programs/en/), 2017 (Erişim tarihi: 03.05.2021).
4. The Food And Agriculture Organization of The United Nations (FAO), Good practices template. <http://www.fao.org/3/as547e/as547e.pdf>, 2016 (Erişim tarihi: 03.05.2021).
5. World Health Organization (WHO), Guide for documenting and sharing “best practices” in health programmes. [https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/Guide\\_for\\_documenting\\_and\\_Sharing\\_Best\\_Practice\\_-\\_english\\_0.pdf](https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/Guide_for_documenting_and_Sharing_Best_Practice_-_english_0.pdf), 2008 (Erişim tarihi: 03.05.2021).
6. Kılıç, T, Mızrak, S, Ünver, G, e-Mental sağlık, iyi uygulama örneği, Hollanda. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017, 4(3), 1006-1012.
7. Ng, E, De Colombani, P, Framework for selecting best practices in public health: a systematic literature review, *Journal of public health research*, 2015, 4(3), 157-170.
8. Driever, M.J, Are evidenced-based practice and best practice the same?. *Western Journal of Nursing Research*, 2002, 24(5), 591-597.
9. Perleth, M, Jakubowski, E, Busse, R, What is ‘best practice’ in health care? State of the art and perspectives in improving the effectiveness and efficiency of the European health care systems, *Health Policy*, 2001, 56(3), 235-250.
10. Demir, B, Sağlığın kavramsallaştırılması ve insan odaklı sağlık hizmetlerinde kalite ve akreditasyon perspektifi. *İnsan&İnsan*, 2020, 7(24), 62-83.
11. Akman, E, Kopuz, K, Sağlık hizmetlerinde kalite algısı: Servikal model incelemesi. *Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi*, 2020, 10(3), 866-880.
12. Özpulat, N, Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışmakta olan sağlık personelinin hizmet içi eğitim programına ilişkin görüşlerinin saptanması.

*Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 2010, Sempozyum Özel Sayısı, 283-292.

13. Günay, U.R, Hastanelerde hizmet içi eğitim ve Osmangazi Üniversitesi Hastanesi'nde bir uygulama, Yüksek Lisans tezi, Anadolu Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eskişehir, 1999.
14. Tabak, R.S, Sağlık hizmetlerinde sürekli eğitim ve sürekli mesleki gelişim. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2005, 62(1), 59 – 66.
15. Coşar Çetin, F, Gebe okulu. Sağlık düşüncesi ve tıp kültürü platformu. <https://www.sdplatform.com/Dergi/1069/Gebe-okulu.aspx>, 2018 (Erişim tarihi: 04.05.2021).

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 11-17

## İnsan Endometriyum Epitel Hücrelerinde Farklı Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyonu Protokollerinin Eksozom Belirteci CD63 Üzerine Etkisi

### Effect of Different Controlled Ovarian Hyperstimulation Protocols on Exosome Marker CD63 in Human Endometrial Epithelial Cells

Melike Özgül Önal<sup>1\*</sup>, Yıldız Uyar<sup>2</sup>, Ulviye Cansu Öztürk<sup>2</sup>, Hafize Seda Vatansever<sup>3,4</sup>.

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye.

<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

<sup>3</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

<sup>4</sup>Yakın Doğu Üniversitesi, Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Merkezi, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs.

e-mail: melikeozgulonal@gmail.com, yildizuyar@ttmail.com, u\_cansu\_basaran@hotmail.com,

sedavatansever@yahoo.com

Orcid: 0000-0001-6710-5729

Orcid: 0000-0003-1104-2786

Orcid: 0000-0002-1718-5422

Orcid:0000-0002-7415-9618

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Melike Özgül Önal

Gönderim Tarihi / Received: 07.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 03.10.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 933914

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Eksozomlar; protein, mRNA ve miRNA'ları taşıyan ve hedefledikleri hücrelerde/dokularda fonksiyonel değişikliklere neden olan kargo sistemleridir. CD63, eksozomların tanımlanması ve izolasyonu için anahtar proteindir. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonu (KOH) protokollerinde kullanılan farmakolojik ajanların oosit sayısını ve kalitesini artırarak ovulasyonu indüklediği bilinmekte fakat endometriyum hücreleri üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada; CRL-1671 insan endometriyum hücrelerinde, KOH protokollerinde kullanılan ilaçlarının eksozom belirteci olan CD63 üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** CRL-1671 hücreleri; kontrol grubu, büyüme hormonu (GH) uygulanan grup, Gonadotropin (GnTR) uygulanan grup, GH+GnTR uygulanan grup, Letrozol (L)+GnTR uygulanan grup ve üçlü kombine (L+GnTR+GH) grubu olacak şekilde 8 gün boyunca kültüre edildi. İnkübasyon sonunda hücrelerde CD63 dağılımı indirekt-immunositokimya tekniği ile incelendi.

**Bulgular:** CD63 immunoreaktivitesinin kontrol grubunda orta (++) , GnTR ve L+GnTR gruplarında kuvvetli (+++) ve diğer ilaç uygulanan gruplarda orta (++) şiddette olduğu gözlemlendi. H-score değerleri sırası ile 298 ± 6,71; 300 ± 5; 397 ± 12,55; 303 ± 2,74; 302 ± 5,70 ve 391 ± 4,18 olarak hesaplandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GnTR ve L+GnTR uygulanan gruplarda istatistiksel anlamlı farklılık belirlendi (p<0.001).

**Sonuç:** GnTR ve L+GnTR uygulanan gruplarda CD63 immunoreaktivitesinin arttığı görüldü ve bu artışın endometriyum epitel hücrelerinde eksozom biyogenezinin artması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmüştür. GH uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanmaması GH uygulamalarının eksozom biyogenezini etkilemediği sonucuna varılmıştır. Aynı şekilde letrozol kullanımının eksozom biyogenezini etkilemediği de belirlenmiştir. Sonuç olarak KOH protokollerinde kullanılan ilaçların endometriyum hücrelerindeki eksozomların regülasyonunu nasıl etkilediklerinin aydınlatılmasıyla; bu regülasyonların endometriyal değişikliklerin tanısında ve IVF çalışmalarının başarılı infertilite oranlarının değerlendirilmesinde kullanılabileceği öngörülmüştür.

**Abstract**

**Objective:** Exosomes are cargo systems that carry proteins, mRNAs and miRNAs and cause functional changes in the cells/tissues they target. CD63 is the key protein for the identification and isolation of exosomes. It is known that pharmacological agents used in controlled ovarian hyperstimulation (COH) protocols induce ovulation by increasing the number and quality of oocytes, but their effects on endometrial cells are not fully understood. In this study, it was aimed to evaluate the effects of drugs used in COH protocols on CRL-1671 human endometrium cells on exosome marker CD63.

**Materials and Methods:** CRL-1671 cells were cultured for 8 days as control group, growth hormone (GH) treated group, Gonadotropin (GnTR) treated group, GH+GnTR treated group, Letrozole (L)+GnTR treated group and triple combined (L+GnTR+GH) group. At the end of the incubation, the distribution of CD63 in the cells was examined using the indirect-immunocytochemistry technique.

**Results:** It was observed that CD63 immunoreactivity was moderate (++) in the control group, strong (+++) in the GnTR and L+GnTR groups, and moderate (++) in the other treated groups. The H-score values were calculated as  $298 \pm 6.71$ ;  $300 \pm 5$ ;  $397 \pm 12.55$ ;  $303 \pm 2.74$ ;  $302 \pm 5.70$  and  $391 \pm 4.18$ , respectively. A significant difference was found between the GnTR and L+GnTR groups compared to the control group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** CD63 immunoreactivity increased in GnTR and L+GnTR groups and this increase was thought to be due to the increase in exosome biogenesis in endometrial epithelial cells. There wasn't significant difference between the GH treated groups and control group thus it was concluded that GH treatments did not affect the exosome biogenesis. Similarly, it was thought letrozole didn't affect exosome biogenesis. As a result, by clarifying how the drugs used in COH protocols affect the regulation of exosomes in endometrial cells, it is predicted that these regulations can be used in the diagnosis of endometrial changes and in the evaluation of successful infertility rates of IVF studies.

**Keywords:** CD63, COH, CRL-1671, Endometrium, Exosome.

**1. Giriş**

Günümüzde infertilite, teşhisi ve tedavisi ile global bir sorundur. İnfertil çiftler değerlendirildiğinde infertilite nedenlerinin %37'sinin dişi, %35'inin dişi ve erkek birlikte, %8'inin erkek kökenli olduğu görülmektedir. Dişi infertilitesinin %25'ini ovulasyon bozuklukları, %15'ini endometriyozis, %12'sini pelvik anormalilikler, %11'ini tubal tıkanıklıklar ve %11'ini uterin problemler oluşturmaktadır [1]. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonu (KOH) tedavi protokolleri, in vitro fertilizasyon (IVF) için oosit toplamadan önce çok sayıda dominant folikül ve oositlerin oluşturulmasını sağlamak için yaygın olarak kullanılan tedavilerdir [2].

KOH; IVF ve embriyo transferinin kilit basamağı olarak kabul edilir. Büyüme hormonu (GH), gonadotropinler (GnTR) ve letrozol (L) dahil olmak üzere farklı ilaçları ve kombinasyonlarını içeren farklı KOH protokolleri bulunmakta ve vakaların durumuna göre farklı protokoller seçilebilmektedir. KOH protokollerinin, folikül/oosit sayısını ve kalitesini arttırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte, bu ilaçların endometriyum üzerindeki etkileri de implantasyon ve hamilelik sırasında kadın sağlığının ve embriyo gelişiminin devamlılığı için önemlidir [2].

Büyüme hormonu (GH) hipofiz bezinden salgılanır ve hem erken hem de geç foliküler fazlarda östradiol üretmek için granuloza hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır. Over rezervi, oosit gelişimi ve normal embriyo morfolojisi ile yakından ilgilidir. Bu nedenle GH, IVF tedavisi gören kadınlar için KOH protokollerinde yaygın olarak kullanılır [3]. KOH

sırasında GH uygulamasının, IVF sonuçları üzerinde faydalı etkiler gösterdiği belirtilmektedir. Genel olarak bu iyileşmenin, GH uygulamasının oosit kalitesi üzerindeki uyarıcı etkisinden kaynaklandığını belirten araştırmalar bulunurken aynı zamanda GH'nin endometriyum reseptivitesi üzerinde ki olası olumlu etkisinden kaynaklandığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında ve düşük endometriyum kalınlığına sahip vakalarda GH kullanımının uterus düzeyinde ek bir potansiyel fayda sağlayabileceği belirtilmektedir [4].

Gonadotropinler, temel olarak folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve insan koryonik gonadotropininden (hCG) oluşan bir grup hormondur. Normal foliküler gelişim için overlerde steroid hormonu üretimi için bu hormonların varlığı gereklidir [5]. Günümüzde gonadotropinlerin farklı çeşitleri ve bunların modifiye edilmiş formları olgun oosit elde etmek için kullanılmaktadır [6]. Gonadotropin tedavisi, genellikle anovuluar bozukluklar için kullanılan bir tıbbi yöntemdir. Gonadotropinler, çoklu klomifen sitrat kullanımlarından sonra gebe kalamayan kadınlar için ikinci basamak tedavi seçeneği olarak faydalı görülmektedir. Devam eden klomifen sitrat kullanımına kıyasla gonadotropinler ile canlı doğum oranının arttığını gösteren bir çalışma bulunmaktadır [7]. Buna rağmen 2010'da tamamlanan bir meta-analiz, bir tedavi seçeneğinin diğerine göre üstün olup olmadığına dair net bir kanıt olmadığını belirtmektedir [8].

Sebebi bilinmeyen infertilite tedavisi için kullanılan ve birinci basamak ilaç olan klomifen sitrat (CC), östrojen antagonistidir ve ön hipofizden gonadotropin salınımını artıran agonist etkileri olan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür [9]. Ovulasyon indüksiyonu için yaygın olarak kullanılan bir başka oral ilaç ise letrozoldür. Letrozol, androstenedion ve testosteronun estron ve estradiole dönüşmesini engelleyerek östrojen üretimini engelleyen bir aromataz inhibitörüdür [10]. Letrozol, meme kanserinin uzun süreli adjuvan tedavisi için endikedir ve ovulasyon indüksiyonu için kullanımı, etiket dışı kabul edilir. Bununla birlikte, ovulasyon indüksiyonunda kullanımının hem etkinliğini hem de güvenliğini destekleyen çok sayıda bilimsel çalışma ve çok sayıda komite görüşü vardır. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)'ye göre letrozol, polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınlarda klomifen sitrata göre birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir. Günümüzde letrozolün IVF tedavilerinde tek başına kullanımından çok diğer ajanlarla kombine tedavi şeklinde kullanımı yaygındır [11].

Eksozomlar; hücrelerden ekzositoz ile salınan, 40-100 nm boyutlarında, fosfolipid çift katmanlı veziküllerdir. Eksozomlar kültür süpernatantlarından veya idrar ya da kan gibi çeşitli vücut sıvılarından izole edilebilirler [12]. Eksozomlar bir hücreden diğer bir hücreye bilgi ve destek sağlayan kargolar gibi hareket etmekte ve hedef hücrede fonksiyonel değişikliklere neden olabilmektedirler [13]. Eksozomlar normal fizyolojiyi düzenledikleri gibi taşıdıkları protein, mRNA ve miRNA'lar ile patolojik süreçleri ortaya çıkarmada ya da ilerletmede de biyolojik rollere sahiptirler [12-13]. Yapılan çalışmalar ile eksozomlara özgü yüzey belirteçleri; tetraspaninler (CD63, CD9 ve CD81), Alix, Tümör Duyarlılığı Geni 101 proteini (TSG 101), majör histokompatibilite kompleksi I ve II (MHC I ve II) ve Isı Şok Proteini 70 (HSP 70) olarak tanımlanmıştır [14-15]. Eksozom sekresyonu, embriyonik kök hücreler ve embriyolar dahil olmak üzere birçok hücre tipinde de *in vitro* olarak gösterilmiştir [16]. Bazı çalışmalar endometriyal epitelden türetilen eksozomların ve eksozomlardan daha büyük mikroveziküllerin (100-300 nm) uterus boşluğuna salındığını göstermiştir. Bu eksozomlar veya mikroveziküller taşıdıkları özel protein ve RNA içeriklerini implantasyonu desteklemek için trofektoderm hücrelerine veya endometriyumun diğer hücrelerine transfer edilebilmektedirler [17].

Bu çalışmada, farklı kontrollü ovarian hiperstimülasyon protokollerinin insan endometriyum epitel hücrelerinde ifade edilen CD63 üzerinde meydana getirdiği olası değişikliklerin karşılaştırılmasının immunositokimya tekniği ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Hücre Kültürü, İlaçların Hazırlanması ve Deney Grupları

CRL-1671 (ATCC® RL95-2) insan endometriyal epitel hücreleri, %10 Föetal Sığır Serum (FBS) (Capricorn Scientific, Ebsdorfergrund, Germany), 2 mM L-Glutamin (Capricorn Scientific, Ebsdorfergrund, Germany) ve %1 Penisilin/Streptomisin (Capricorn Scientific, Ebsdorfergrund, Germany) içeren DMEM F-12 (Capricorn Scientific, Ebsdorfergrund, Germany) hücre kültür besiyeri ile 37°C ve %5 CO<sub>2</sub> koşullarına sahip nemli ortamda kültüre edildi.

Çalışmada, KOH protokollerinde kullanılan ilaçlar olan aromataz inhibitörlerinden letrozol (Femara; Novartis, Switzerland), büyüme hormonu olarak somatotropin (Saizen; Merck Serono, Italy) ve gonadotropin olarak follitropin alfa (Gonal-F; Serono, Switzerland) kullanıldı. Uygulamalar için kullanılacak doz ve günler belirlenirken rutin tedavilerde kullanılan standartlara bağlı kalındı. Ortalama 60 kg ağırlığında ve 160 cm boyunda olduğu varsayılan bir kişinin vücut yüzey alanı hesaplanarak kültür kabının yüzey alanına göre ilaç uygulamaları GH için 0.32922 µg/ml, GnTR için 0.00198 µg/ml ve Letrozol için 0.125 µg/ml olacak şekilde uygulandı.

Çalışma; kontrol grubu, büyüme hormonu (GH) uygulanan grup, Gonadotropin (GnTR) uygulanan grup, GH + GnTR uygulanan grup, Letrozol (L) + GnTR uygulanan grup ve üçlü kombine (L + GnTR + GH) grup olmak üzere 6 grup olacak şekilde planlandı. GH uygulaması 1., 4., ve 8. günlerde, GnTR uygulaması 8 gün boyunca ve Letrozol uygulaması ise ilk 5 gün boyunca olacak şekilde klinik uygulamalardaki protokollere göre belirlenerek uygulandı. Letrozol ile GnTR birlikte uygulandığı gruplarda ise GnTR uygulamasına 3.gün başlandı ve 8.güne kadar devam edildi. *In vitro* olarak kullanılan ilaçların dozları ve uygulama zamanları **Tablo 1**'de verilmiştir

### 2.2. İmmunositokimya Analizi

İndirekt immunositokimya yöntemi, 24 gözlü kültür kaplarının her bir gözüne 12 mm çapında steril cam yuvarlak lameller konularak gerçekleştirildi. Her gözde 5x10<sup>4</sup> hücre/ml olacak şekilde ekim gerçekleştirildi. Hücreler %50 konfluensiye ulaştıklarında gruplara uygun olarak ilaç uygulamaları yapıldı. Çalışma tamamlandıktan sonra, her göz steril PBS (Invitrogen, Carlsbad, California, United States) ile yıkandı ve tüm hücreler %4'lük paraformaldehit (387507, Carla Erba, France) ile 30 dakika boyunca oda sıcaklığında fikse edildi. Fiksasyondan sonra 5'er dakikalık 3 kere PBS yıkaması ile fiksatif uzaklaştırıldı. Takiben %3'lük Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (K31355100303, Merck, Darmstadt, Germany) uygulaması oda sıcaklığında gerçekleştirildi. PBS işlemi ile yıkama yapıldıktan sonra permeabilizasyon için %0,1'lik Triton®-X-100 (A4025, Biotomatic, Kanada) ile hücreler 15 dakika buz üzerinde muamele edildi ve tekrar PBS ile yıkama işlemi gerçekleştirildi. Hücreler 1 saat blokama solüsyonu (85-9043, Histostain®-Plus Bulk Kit, Invitrogen, Carlsbad, California, ABD) uygulamasından sonra yıkama işlemi gerçekleştirilmeden anti-CD63 (sc-5275, Santa Cruz,



ABD) primer antikoru ile 1 gece +4°C’de inkübe edildi. Ertesi sabah PBS ile yıkandıktan sonra biotinlenmiş sekonder antikor (30 dakika) ve ardından streptavidin hidrojen peroksidaz (30 dakika) uygulandı (85-9043,

Histostain®-Plus Bulk Kit, İnvitrogen, Carlsbad, California, ABD).

**Tablo 1.** Çalışmada kullanılan ilaçların gruplara göre dozları ve uygulama zamanları

Grup	Doz (µg/ml)	Zaman
Kontrol	-	-
GH	0.32922	1., 4. ve 8. günlerde
GnTR	0.00198	8 gün boyunca
GH + GnTR	0.32922 + 0.00198	GH: 1., 4. ve 8. günlerde GnTR: 8 gün boyunca
L + GnTR	0.125 + 0.00198	L: İlk 5 gün GnTR: 3. günden 8. güne kadar
L + GnTR + GH	0.125 + 0.00198 + 0.32922	L: İlk 5 gün GnTR: 3. günden 8. güne kadar GH: 1., 4. ve 8. günler

uygulamasından sonra yıkama işlemi gerçekleştirilmeden anti-CD63 (sc-5275, Santa Cruz, ABD) primer antikoru ile 1 gece +4°C’de inkübe edildi. Ertesi sabah PBS ile yıkandıktan sonra biotinlenmiş sekonder antikor (30 dakika) ve ardından streptavidin hidrojen peroksidaz (30 dakika) uygulandı (85-9043, Histostain®-Plus Bulk Kit, İnvitrogen, Carlsbad, California, ABD). İki uygulama arasında ve son uygulamadan sonra PBS ile yıkamalar yapıldı. DAB kromojeni (AEM080, ScyTek Laboratories, SensiTek HRP Anti-Polyvalent, Logan, Utah, ABD) oda sıcaklığında 1 dakika uygulanarak antijen antikor komplekslerinin görünürlüğü sağlandı. Daha sonra Mayer’in Hematoksilen (05-06002/L, Bio-Optica, Milano, İtalya) boyası ile art alan boyaması gerçekleştirildi ve örnekler distile su ile yıkandı. Her bir gözdeki lameller lam üzerine alındı ve immunositokimyasal kapatma vasatı (AMT060, Aqueous-Mount, ScyTek Laboratories, Logan, Utah, ABD) ile kapatılarak ışık mikroskobu (BX43, Olympus, Japonya) altında incelendi. İndirekt immunositokimya yöntemi sırasında immunoreaktivitelerin spesifik olup olmadığını test etmek amacı ile negatif kontrol boyamaları yapıldı. Her grup için deneyler üç kez tekrarlandı ve değerlendirmeler iki bağımsız araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

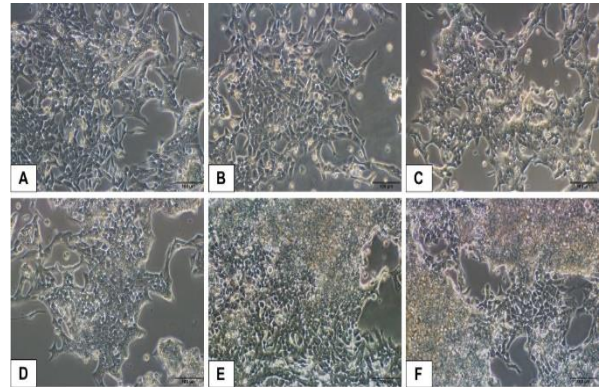
### 2.3. Sonuçların Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler

İmmunositokimya boyama sonucu, örnekler 200x büyütmede değerlendirildi ve fotoğrafları çekildi. Antikorların immunoreaktivite boyanma şiddetleri (i); hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olacak şekilde skorlandı. Her bir preparat için rastgele seçilmiş 5 alanda her 100 hücre içinde pozitif boyanan hücreler sayılarak H-score değerleri belirlendi [H-score:  $\sum P_i (i+1)$  (P<sub>i</sub>: % pozitif boyanmış hücre sayısı; i: boyanma

şiddeti)]. Sonuçlar One-way ANOVA istatistiksel testi ile değerlendirildi ve değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. İstatistiksel olarak p değeri 0.05’ten küçük elde edilen karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001). Her grup için deneyler üç kez tekrarlandı ve değerlendirmeler iki bağımsız araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

### 3. Bulgular ve Tartışma

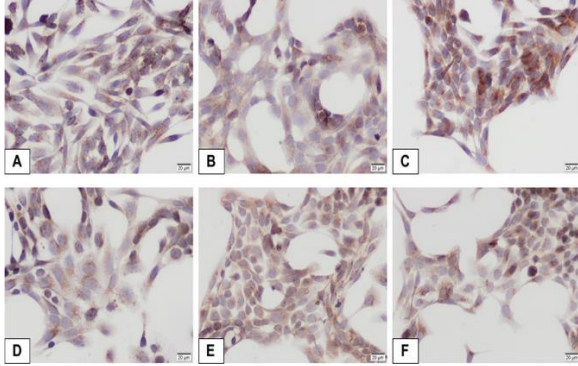
CRL-1671 insan endometriyal epitel hücrelerinin, katmanlı tabakalar şeklinde büyüdükleri ve adherent hücre özelliklerine sahip oldukları belirlendi (Şekil 1A). İlaç uygulamaları gerçekleştirildikten sonra hücrelerde herhangi bir morfolojik değişiklik meydana gelmediği ve endometriyal epitel hücreleri arasındaki hücre-hücre etkileşimlerinin bozulmadığı gözlemlendi (Şekil 1B-F).



**Şekil 1.** CRL-1671 endometriyal epitel hücrelerinin ilaç uygulamaları sonrası sekizinci gündeki morfolojik görüntüleri. A: Kontrol Grubu; B: GH; C: GnTR; D: GH + GnTR; E: L + GnTR; F: GH + GnTR + L. Ölçek: 100 µm

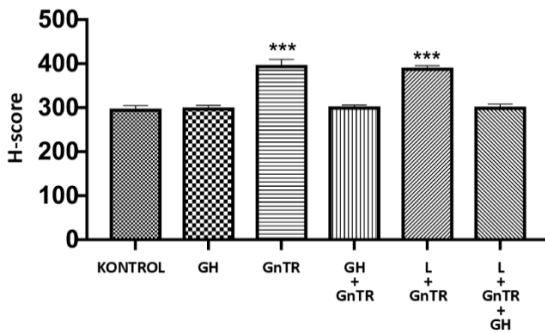


CD63 immunoreaktivitesinin kontrol grubunda orta (++) şiddette (Şekil 2A) ve GnTR ve L + GnTR gruplarında kuvvetli (+++) şiddette iken (Şekil 2C, Şekil 2E, sırasıyla), diğer ilaç uygulanan gruplarda orta (++) şiddette (Şekil 2B, Şekil 2D, Şekil 2F) olduğu gözlemlendi.



**Şekil 2. CRL-1671 endometriyal epitel hücrelerine ait CD63 immunositokimyasal görüntüleri.** CD63 immunoreaktivitesinin kontrol (A) grubunda orta (++) şiddette, GnTR (C) ve L + GnTR (E) gruplarında kuvvetli (+++) ve diğer gruplarda (B, D ve F) orta (++) şiddette olduğu görülmektedir. **A:** Kontrol Grubu; **B:** GH; **C:** GnTR; **D:** GH + GnTR; **E:** L + GnTR; **F:** GH + GnTR + L. Ölçek: 20 µm.

H-score değerleri sırası ile  $298 \pm 6,71$ ;  $300 \pm 5$ ;  $397 \pm 12,55$ ;  $303 \pm 2,74$ ;  $302 \pm 5,70$  ve  $391 \pm 4,18$  şeklinde bulundu (Şekil 3).



**Şekil 3. Gruplara ait CD63 H-score değerleri** (\*\*\*) $p < 0.001$ .

CD63 ifadesinin, GnTR uygulanan ve L + GnTR uygulanan iki tedavi grubunda arttığı belirlendi ( $p < 0.001$ ). Diğer tedavi gruplarında CD63 seviyesi kontrol grubu ile benzer kalırken, ilaç uygulamalarının endometriyal epitel CRL-1671 hücrelerinde CD63 azalmasına neden olmadığı belirlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GnTR ve L + GnTR uygulanan gruplarda istatistiksel anlamlı farklılık belirlenirken ( $p < 0.001$ ) (Şekil 3), diğer uygulama yapılan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ).

Eksozomlar da dahil eksozomal veziküller, miRNA'lar ve proteinler gibi düzenleyici molekülleri taşıyan ve aktaran, bütün vücut sıvılarında bulunan ve hücreler ile dokular arasındaki hücre içi iletişime aracılık eden zar ile

çevrili veziküllerdir. Hem normal hem de patolojik koşullarda gametogenezden, fertilizasyona ve ardından implantasyona kadar olan süreçlerde eksozomların katkılarının ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, üreme sağlığını ilerletmek için değerli tanı ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilecektir [18].

İnfertilite tedavisi için uygulanan KOH protokollerinde kullanılan farmakolojik ajanların oosit sayısını ve kalitesini artırarak ovulasyonu indüklediği bilinmekte fakat endometriyum hücreleri üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir [2]. Bu nedenle KOH ajanlarının endometriyal hücrelerin biyogenezindeki etkilerini ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

GH genellikle PCOS'lu hastaların IVF tedavisinde ve over stimülasyonuna yetersiz yanıt veren, 35 yaş üstü ve oosit kalitesi düşük kadınların tedavisinde kullanılmaktadır. GH'nin oosit toplanması için gereken over stimülasyonunun süresini kısalttığı ve plasebo alan kadınlara göre daha fazla sayıda oosit toplanmasına yol açtığı bilinmektedir. Fakat literatürde GH tedavisi gören bir kadının canlı doğum şansının arttığını gösteren çalışmalar kısıtlıdır. GH'nin rolünün zayıf oosit kalitesinin tedavisinde mi, yoksa over rezervi azalmış ve over sitümlasyonuna düşük yanıtı tedavi etmede mi, yoksa ince endometriyum veya tekrarlayan implantasyon başarısızlığı tedavisinde mi daha etkili olduğunun ortaya çıkarılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [19]. Bu nedenler ile çalışmamızda tek başına GH uygulaması yapılması planlanarak GH'nin adjuvan etkisinin endometriyal epitel hücrelerinde değerlendirilmesi sağlanmıştır.

Çalışmada tek başına GH uygulanan grup değerlendirildiğinde, endometriyal epitel hücrelerinde ifade edilen CD63 ifadesinin değişmediği gözlemlendi. Bu durum tekli GH uygulamalarının, endometriyal hücrelerine ait eksozom biyogenezinin üzerinde etkili olmadığını düşündürdü. GnTR ve GH birlikte uygulanan gruba bakıldığında ise, GH uygulamasının GnTR uygulamasının ortaya çıkardığı CD63 ifade artışını tersi yöne çevirdiği gözlemlendi. Aynı durumun üçlü kombine grupta da ortaya çıkmış olması GH'nin GnTR'ye karşı CD63 ifadesinde azaltıcı etkiye sahip olduğu fakat tek başına uygulandığında endometriyal epitel hücrelerinin hücre içi eksozomal üretimi değiştirecek bir etki yaratmadığı belirlenmiş oldu. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde GH uygulamasının dahil olduğu kombine tedavilerin endometriyal epitel hücrelerinde hücre içi değişikliklere yol açabileceği öngörüldü.

Bu çalışmada GnTR uygulaması içeren deney gruplarına bakıldığında endometriyal epitel hücrelerinde, sadece GnTR uygulanan ve letrozol ile birlikte GnTR uygulanan gruplarda ifade edilen CD63'ün arttığı gözlemlendi. Fakat üçlü kombine tedavi grubunda kontrol grubuna göre herhangi bir artış ya da azalış olmadığı belirlendi. GnTR uygulamasının tek başına ya da letrozol ile birlikte uygulandığında, endometriyal epitel hücrelerinde eksozom seviyelerini arttırdığı belirlenmiş oldu. Bunun yanı sıra; GnTR'nin, GH ve letrozol ile birlikte uygulandığı üçlü kombine tedavi grubunda kontrol

grubuna göre CD63 seviyesinde bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Eksozom düzeylerinin endometriyal epitel hücrelerinde artmasının, endometriyal reseptivite, apozisyon, adezyon ve invazyon gibi implantasyonun ilerlemesindeki önemli basamakların düzenlenmesini etkileyeceği sonucuna varıldı. İlaç uygulamaları sonrasında endometriyal epitelde eksozomların hücre içi biyogenezinin artması ile yeniden düzenlendiği ve implantasyon mekanizmaları üzerine olumlu veya olumsuz sonuçlar ortaya çıkabileceği öngörüldü. Ayrıca eksozomların regülatör proteinler ve miRNA'lar için kargo sistemleri olduğu da göz önüne alındığında, bu artışın sonucunda parakrin olarak uterus dokusundaki diğer hücreleri ve blastokisti etkileyebileceği düşünöldü. Bu çalışmada letrozol uygulaması içeren deney gruplarına bakıldığında, endometriyal epitel hücrelerinde ifade edilen CD63 ifadesinin L ve GnTR'nin birlikte uygulandığı grupta arttığı ve GnTR ve GH ile birlikte uygulanan grupta ise değişmediği gözlemlendi. Bu veriler ile sadece GnTR uygulanan grup ile L + GnTR uygulanan grup arasında bir fark ortaya çıkmaması birlikte değerlendirildiğinde, letrozol kullanımının bu hücrelerde eksozomal düzeyde bir etki yaratmadığı ortaya çıkarıldı. Endometriyal epitel, implante olan embriyo ile etkileşime giren ilk maternal yüzeydir. Birçok çalışmada hücre dışı veziköllerin implantasyon sürecine dahil olmasının yeni bir fenomen olduğu belirtilmektedir [20]. Bu çalışmalarda, çeşitli RNA tiplerini ve proteinleri içeren hücre dışı veziköllerin uterus boşluğuna salındığı ve trofoblast hücrelerine veya endometriyal epitel hücrelerine ulaşarak implantasyonu teşvik ettikleri söylenmektedir [17, 21-23]. Braundmeier ve arkadaşları, insan uterin epitel hücrelerinin, insan uterin fibroblast hücreleri tarafından metaloproteinaz üretimini uyaran ve hücre dışı matriks yeniden şekillenmesini koordine eden glikosile edilmiş transmembran proteinini ekstraselölermatrix metalloproteinaz indükleyici (EMMPRIN) içeren ekstreveziköller salgıladığını göstermişlerdir [24]. Ng ve arkadaşları, fertil hastalara ait endometriyal yüzey epitel hücrelerinde CD63 pozitif eksozomların varlığını göstermişler ve yüksek CD63 seviyesinin implantasyon ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir [21]. GnTR ve L + GnTR uygulamalarının endometriyum epitel hücrelerinde CD63 seviyesini arttırdıklarının bulunması, bu tedavi seçeneklerinin implantasyon süreçlerine eksozom üretimi artırımı üzerinden olumlu katkı sağlayabileceğini düşöndürdü. İnfertil ve sağlıklı kadınlardan elde edilen uterus örneklerinde, endometriyum yüzey epitel hücrelerinde ve glandöler epitel hücrelerin CD63 ifadesinin farklı olduğu gösterilmiştir [25]. Birçok çalışmada embriyo ve uterin mikroçevre arasındaki etkileşimlerin başarılı implantasyon ve sağlıklı gebelik için kritik öneme sahip olduğu belirtilmektedir [26]. Rosenbluth ve arkadaşları bazı eksozomların IVF sikluslarında insan embriyoları tarafından kültür ortamına salgılanabildiğini ve bu eksozomlardan türetilen miRNA'ların, IVF başarısını ve sonucunu tahmin etmede biyobelirteç olarak kullanılabileceğini söylemektedir [27].

miRNA çalışmalarındaki son gelişmeler, miRNA'ların endometriyumun reseptivitesinde ve desidualizasyonunda rol oynadığını göstermektedir ve eksozomal miRNA'ların embriyo-endometriyum karşılıklı iletişimde aracı olarak işlev görebileceğine dikkat çeken çalışma sayısı gün geçtikçe artmaktadır [27].

Hem normal hem de patolojik vakalarda eksozomların oynadıkları rolün ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasının gametogeneze, fertilizasyona ve implantasyona ait mekanizmaların anlaşılması için önemli veriler ortaya çıkaracağı düşünölmektedir. Hem sağlıklı hem de infertil koşullarda endometriyum hücrelerine ait eksozomların embriyonik süreçlere katkılarının ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, IVF uygulamalarında yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Aynı şekilde KOH protokollerinde kullanılan farklı ilaçların endometriyum hücrelerindeki eksozomların biyogenezini değiştirip değiştirmediğinin bilinmesi de önemlidir. Özellikle bu çalışma sonucunda gonadotropinlerin kullanıldığı KOH protokollerinde eksozomal regölasyonların meydana geldiği göz önüne alındığından, bu endometriyal değişikliklerin endometriyal reseptivite, apozisyon, adezyon, invazyon ve blastokist aktivasyonu mekanizmaları üzerinden tedavi etkinliğini değiştirebileceği düşünölmektedir.

#### 4. Sonuç

Bu çalışma ile insan endometriyal epitel CRI-1671 hücrelerinde KOH protokollerinde kullanılan ilaçların etkisinde eksozom yüzey belirteci olan CD63 proteininde meydana gelen değişimler immunositokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, gonadotropin uygulamasının endometriyal epitel hücrelerinin eksozom sekresyonunu artacak şekilde düzenlediğini ve bu artış ile hücresele trafikte artışa neden olarak, endometriyal epitel hücrelerinde otokrin ve parakrin etkilere neden olabilecek moleköllerin salınımını desteklediği düşünöldü. Tek başına büyüme hormonu uygulaması ve diğer ilaçlar ile kombine şekilde letrozol uygulamasının eksozom sekresyonunun etkilemediği görülmesi üzerine endometriyal hücre homeostazında eksozomal salınım açısından etkili olamayacağı önerilebilir. Fakat büyüme hormonunun gonadotropinler ile birlikte uygulanmasının, gonadotropinlerin yarattığı artan eksozomal sekresyonu azaltıcı etki ortaya çıkardığında görülmesi ile kombine uygulamalarda endometriyal hücresele değişikliklerin ileri analizlerinin gerekli olabileceği belirlenmiştir. Sonuç olarak, KOH protokollerinde kullanılan ilaçların ovaryum dokusundaki etkilerinin yanı sıra, gebeliğin devamlılığında önemli olan endometriyum hücrelerindeki eksozomların regölasyonu ile birlikte olası diğer hücresele değişikliklerin incelenmesi gerektiği vurgusu ile IVF sonrası başarılı implantasyon oranlarının değerlendirilmesinde dikkate alınması öngörülmektedir.

#### Referanslar

1. Walker, M.H, Tobler, K.J, Female Infertility, In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

2. Kamath, M.S, Maheshwari, A, Bhattacharya, S, Lor, K.Y, Gibreel, A, Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2017, 11(11), CD008528.
3. Dunne, C, Seethram, K, Roberts, J, Growth Hormone Supplementation in the Luteal Phase Before Microdose GnRH Agonist Flare Protocol for In Vitro Fertilization, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2015, 37(9), 810-815.
4. Altmäe, S, Aghajanova, L, Growth Hormone and Endometrial Receptivity, *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2019, 24, 10, 653.
5. de Castro, F, Morón, F.J, Montoro, L, Real, L.M, Ruiz, A, Pharmacogenetics of controlled ovarian hyperstimulation, *Pharmacogenomics*, 2005, 6(6), 629-37.
6. Wang, X, Tsai, T, Qiao, J, Zhang, Z, Feng, H.L, Impact of gonadotropins on oocyte maturation, fertilisation and developmental competence in vitro, *Reproduction, Fertility and Development*, 2014, 26(5), 752-7.
7. Weiss, N.S, Nahuis, M.J, Bordewijk, E, Oosterhuis, J.E, Smeenk, J.M, Hoek, A, et al., Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised, two-by-two factorial trial, *Lancet*, 2018, 391(10122), 758-765.
8. Cantineau, A.E, Janssen, M.J, Cohlen, B.J, Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 14, (4):CD006942.
9. Wu, C.H, Winkel, C.A, The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy, *Fertil Steril*, 1989, 52(4), 564-8.
10. Cole, P.A, Robinson, C.H, Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1990, 33(11), 2933-42.
11. ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice, *Obstetrics & Gynecology*, 2018, 131(6), e194-e199.
12. van Dommelen, S.M, Vader, P, Lakhali, S, Kooijmans, S.A, van Solinge, W.W, Wood, M.J, et al., Microvesicles and exosomes: opportunities for cell-derived membrane vesicles in drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 2012, 161(2): 635-44.
13. Lee, Y, El Andaloussi, S, Wood, M.J, Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy, *Human Molecular Genetics*, 2012, 21(R1), R125-34.
14. Abels, E.R, Breakefield, X.O, Introduction to Extracellular Vesicles: Biogenesis, RNA Cargo Selection, Content, Release, and Uptake, *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2016, 36(3), 301-12.
15. Rana, S, Yue, S, Stadel, D, Zöller, M, Toward tailored exosomes: the exosomal tetraspanin web contributes to target cell selection, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2012, 44(9), 1574-84.
16. Rosenbluth, E.M, Shelton, D.N, Wells, L.M, Sparks, A.E, Van Voorhis, B.J, Human embryos secrete microRNAs into culture media--a potential biomarker for implantation, *Fertil Steril*, 2014, 101(5), 1493-500.
17. Tannetta, D, Dragovic, R, Alyahyaei, Z, Southcombe, J, Extracellular vesicles and reproduction-promotion of successful pregnancy, *Cellular & Molecular Immunology*, 2014, 11(6), 548-563.
18. Machtinger, R, Laurent, L.C, Baccarelli, A.A, Extracellular vesicles: roles in gamete maturation, fertilization and embryo implantation, *Human Reproduction Update*, 2016, 22(2), 182-93.
19. Hart, R.J, Use of Growth Hormone in the IVF Treatment of Women With Poor Ovarian Reserve, *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2019, 24, 10, 500.
20. Altmäe, S, Koel, M, Vösa, U, Adler, P, Suhorutšenko, M, Laisk-Podar, T, et al., A, Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers, *Scientific Reports*, 2017, 7(1), 10077.
21. Ng, Y.H, Rome, S, Jalabert, A, Forterre, A, Singh, H, Hincks, C.L, Salamonsen, L.A, Endometrial exosomes/microvesicles in the uterine microenvironment: a new paradigm for embryo-endometrial cross talk at implantation, *PLoS One*, 2013, 8(3), e58502.
22. Vilella, F, Moreno-Moya, J.M, Balaguer, N, Grasso, A, Herrero, M, Martínez, S, Marcilla, A, Simón, C, Hsa-miR-30d, secreted by the human endometrium, is taken up by the pre-implantation embryo and might modify its transcriptome, *Development*, 2015, 142(18), 3210-3221.
23. Burns, G, Brooks, K, Wildung, M, Navakanitworakul, R, Christenson, L.K, Spencer, T.E, Extracellular vesicles in luminal fluid of the ovine uterus, *PLoS One*, 2014, 9(3), e9091.
24. Braundmeier, A.G, Dayger, C.A, Mehrotra, P, Belton, R.J, Nowak, R.A, EMMPRIN is secreted by human uterine epithelial cells in microvesicles and stimulates metalloproteinase production by human uterine fibroblast cells, *Reproductive Sciences*, 2012, 19, 1292-1301.
25. Uyar, Y, Özgül, M, Gökop, S, Ok, G, Tan, A, Vatansever, H.S, The correlation between unexplained infertility and exosomes, *Ginekologia Polska*, 2020, 91(5):240-246.
26. Burnett, L.A, Nowak, R.A, Exosomes mediate embryo and maternal interactions at implantation and during pregnancy, *Frontiers in bioscience (Schol Ed)*, 2016, 8, 79-96.
27. Liu, W, Niu, Z, Li, Q, Pang, R.T, Chiu, P.C, Yeung, W.S, MicroRNA and Embryo Implantation, *American Journal of Reproductive Immunology*, 2016, 75(3), 263-71.

CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayricariri4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 18-22

## Manisa Yöresinde Beta-Talasemi Mutasyon Dağılımı

### Distribution of Beta-Thalassemia Mutation in Manisa Region

Şebnem Kader<sup>1</sup>, Hüseyin Gülen<sup>2</sup>, Fatma Taneli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Birimi, Trabzon, Türkiye.

<sup>2</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Birimi, Manisa, Türkiye.

<sup>3</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

e-mail: sebnem\_kader@yahoo.com, huseyingulen@hotmail.com, fatmataneli@gmail.com

Orcid: 0000-0001-7585-4228

Orcid: 0000-0002-5374-4957

Orcid: 0000-0002-5194-0460

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Şebnem Kader

Gönderim Tarihi / Received: 26.05.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 11.02.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.943198

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Beta ( $\beta$ )-talasemi, Türkiye'deki en yaygın genetik bozukluklardan biridir. Bu çalışmanın amacı Manisa ili ve çevresindeki  $\beta$ -talasemi mutasyonlarının tipini ve dağılımını tespit etmek, Manisa'nın Türkiye  $\beta$ -talasemi mutasyon haritasındaki yerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma; Etik Kurul onayı alındıktan sonra Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya,  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığı tanısıyla takip edilen 85 hasta alındı.  $\beta$ -talasemi taşıyıcılarında çalışmaya dahil edilme kriteri olarak HbA2 düzeyinin %3,5'in üzerinde olması dikkate alındı. Beta Globin Strip Assay yöntemi ile beta globin geninde sıklıkla görülen ve Akdeniz ülkelerine özgü 22 mutasyon tarandı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 85 hastanın 15'inde, taranan 22 mutasyondan hiçbirinde pozitiflik saptanmadı. Kalan 70 hastanın 2 tanesinin birleşik heterozigot formunda (%2,8), 1 hastanın homozigot formunda (1.4), 67 hastanın da heterozigot formunda (%95,8) mutant alle taşıdığı tespit edildi. En yaygın görülen  $\beta$ -talasemi mutasyonu, Türkiye genelinde olduğu gibi IVS1-110 (%35,3) olarak bulundu. Bunu sırasıyla IVS2-1 (%14,1), codon 39 (%8,2), IVS2-745 (%7,1), IVS1-6 (%5,9), IVS1-1 (%3,5), codon 5 (%2,4), codon 8 (%3,5), codon 44 (%2,4), -87 (%1,2), codon 36/37 (%1,2) mutasyonları takip etti. -30, HbC, HbS, codon 6, codon 8/9, codon 22, codon 30, IVS1-2, IVS1-5, IVS1-116, IVS1-25, codon 44 mutasyonları hiçbir hastamızda tespit edilmedi.

**Sonuç:** Çalışmamızda beta globin strip assay testinin sensitivitesi %82,3 oranında bulundu. Beta-Talasemi mutasyonları açısından Türkiye'deki genel ortalamanın Manisa'da da değişmediği, IVS1-110 mutasyon tipinin Manisa'da da en sık mutasyon olduğu bulundu. Manisa ilinde talasemi taşıyıcılığının %4,5 gibi yüksek bir oranda bulunmasının yanı sıra en çok göç alan iller arasında yer alan ilimizde akraba evliliğinin fazla görülmesinden dolayı prenatal tanı merkezlerinin artırılması ve bir halk sağlığı sorunu olan bu konu üzerinde aktif olarak çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:**  $\beta$ -talasemi, Manisa, Mutasyon.

#### Abstract

**Objective:** Beta ( $\beta$ ) – thalassemia is one of the most common inherited genetic disorders in Turkey. The purpose of this study was to determine the type and distribution of  $\beta$ -thalassemia mutations in Manisa province and around of it and to determine the location of Manisa in the  $\beta$ -thalassemia mutations map of Turkey.

**Materials and Methods:** This study was carried out prospectively in Celal Bayar University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Hematology, after the approval of the Ethics Committee. Eighty-five patients with a diagnosis

of  $\beta$ -thalassemia major and  $\beta$ -thalassemia carrier were included in the study. HbA2 level above 3.5% was taken into account as inclusion criteria in  $\beta$ -thalassemia carriers.

**Results:** 22 mutations frequently seen in the beta globin gene and specific to Mediterranean countries were screened with the Beta Globin Strip Assay method. No positivity of the 22 mutations screened were found in 15 of the 85 patients included in the study. It was determined that 2 of the remaining 70 patients carried the mutant allele in the combined heterozygous form (2.8%), 1 patient in the homozygous form (1.4), and 67 patients in the heterozygous form (95.8%). The most common  $\beta$ -thalassemia mutation overall was found IVS1-110 (35.3%), as in Turkey. This was followed by mutations of IVS2-1 (14.1%), codon 39 (8.2%), IVS2-745 (7.1%), IVS1-6 (5.9%), IVS1-1 (3.5%), codon 5 (2.4%), codon 8 (3.5%), codon 44 (2.4%), -87 (1.2%), codon 36/37 (1.2%), respectively. Mutations of -30, HbC, HbS, codon 6, codon 8/9, codon 22, codon 30, IVS1-2, IVS1-5, IVS1-116, IVS1-25, codon 44 were not detected in any of the patients.

**Conclusion:** In our study, the sensitivity of beta globin strip assay test was found to be 82.3%. Beta-thalassemia mutations weren't changed in terms of the overall average in Manisa in Turkey and IVS1-110 was found to be the most common type of mutation in Manisa.

We think that prenatal diagnosis centers actively working on this issue should be increased in number as  $\beta$ -thalassemia is a big public health problem due to the high rate of 4.5% of consanguineous marriage in Manisa province as it is one of the most immigrant attending provinces, as well as the high rate of thalassemia carriage.

**Key words:**  $\beta$ -thalassemia, Mutation, Manisa

### 1. Giriş

Beta ( $\beta$ ) talasemi, 11. kromozomun kısa kolunda lokalize olan  $\beta$ -globin geninde genellikle nokta mutasyon sonucu ortaya gelişen, otozomal resesif olarak kalıtılan ve en sık görülen kan hastalığıdır [1]. Beta gen mutasyonuna göre hastalık  $\beta$ -talasemi majör, intermedia ve minör olarak üç kategoriye ayrılır [2].

Türkiye genelinde  $\beta$ -talasemi sıklığı %2,1, Güney Sahil Bölgelerinde %4,3, Manisa ilinde % 4,5 olarak bildirilmektedir [3, 4].

Ege Bölgesi, talasemi sendromları açısından oldukça geniş bir spektrum göstermektedir. Ege bölgesinde yer alan Manisa ilinde beta talasemi mutasyon dağılımı hakkında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Gen mutasyonlarının dağılımının yöresel olarak farklılık göstermesi neticesiyle Manisa yöresinin de gen mutasyonlarının belirlenmesi ve en sık saptanan mutasyonların saptanması yöresel haritanın çıkarılması açısından faydalı olacaktır.

Bu çalışmanın amacı, Manisa ili ve çevresindeki mutasyonların tipini ve dağılımını tespit etmek ve Manisa'nın Türkiye  $\beta$ -talasemi mutasyon haritasındaki yerini belirlemektir.

### 2. Materyal ve Metod

Bu çalışma; Celal Bayar Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Proje No:2008\*051) alındıktan sonra, Mayıs 2008 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Poliklinik takibinde olan ve  $\beta$ -talasemi majör ve minör tanısı bulunan toplam 85 hastada prospektif olarak gerçekleştirildi.  $\beta$ -intermedia tanılı hastamız yoktu.

Çocuk Hematoloji Polikliniğine anemi etiyolojisi tetkik amacı ile yönlendirilip hemogram, periferik yayma, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin çalışılıp talasemi ön tanısı ile Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi ile hemoglobin elektroforezi çalışılan hastalardan  $\beta$ -talasemi majör ve  $\beta$ -talasemi minor tanısı konulan hastalar çalışmaya

dahil edildi.  $\beta$ -talasemi minörlerde çalışmaya dahil edilme kriteri olarak HbA2 düzeyinin % 3,5'in üzerinde olması dikkate alındı [2]. Çalışmaya alınan tüm hastaların yasal vasilerinden yazılı onay alındı. Hastaların cinsiyet, doğum tarihi, doğum yeri not edildi; göç, ailede talasemi ve akrabalık öyküsü ve derecesi sorgulandı.

Beta-talasemi gen mutasyonlarını saptamak için hastalardan EDTA'lı tüpe 3 ml venöz kan örneği alındı.  $\beta$ -globulin mutasyon analizi revers hibridizasyon yöntemine dayalı Strip Assay (Vienna Lab; Vienna, Austria) yöntemiyle yapıldı.  $\beta$ -Globin Strip Assay yöntemi; biotinize PCR ürünlerinin reverse-hibridizasyon ile membran test striplerinin üzerine allel-spesifik oligonükleotidlerin sabitlenmesi temeline dayalı olarak yapılmaktadır.

Çalışmamızda "Strip Assay yöntemi" hazır reaktifler kullanılarak dört aşamada tamamlandı:

1- İlk aşamada genomik DNA, ekstraksiyon kiti (Spin Micro DNA Extraction Kit, Vienna Lab Diagnostics GmbH, Vienna, Austria) kullanılarak periferik EDTA'lı kandan ekstrakte edilerek -200C da saklandı. Toplanan örnekler haftada bir analiz edildi.

2- İlgili  $\beta$ -globulin gen sekanslarının amplifikasyonu için single multipleks PCR uygulandı.

3- Biotinize amplifikasyon ürünlerinin, test striplerindeki oligonükleotid problemlere hibridizasyonu yapıldı.

4- Spesifik bağlı mutant ya da wild-type alleleri, enzimatik renk reaksiyonu ile görünür hale getirilerek saptandı.

Her polimorfik pozisyonda 3 boyama ölçütü ile değerlendirildi:

1- Wild-type prob pozitif: normal genotip

2- Wild-type ve mutant prob pozitif ise heterozigot genotip (taşıyıcı birey)

3- Mutant prob pozitif: homozigot mutant genotip (etkilenmiş birey) olarak değerlendirildi.

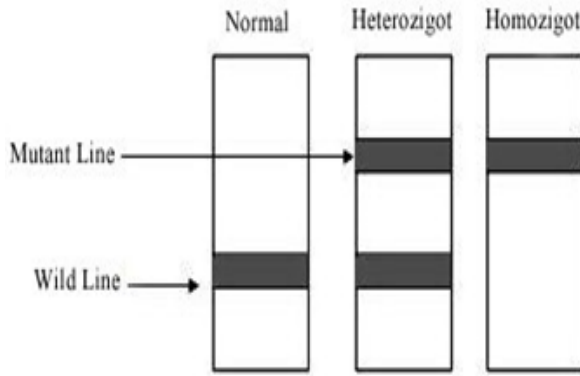
Beta globin strip assay yöntemi ile sonuçların yorumlanması Tablo 1'de gösterilmiştir.



**Tablo 1.** Beta-globin strip assay yöntemi ile sonuçların yorumlanması

Wild	Mutant prob	Genotip
Pozitif	Negatif	Normal
Pozitif	Pozitif	Heterezigot
Negatif	Pozitif	Homozigot

Beta-globin strip assay yönteminde enzimatik reaksiyon ile görünür hale getirilen bantların strip üstünde yorumlanması Şekil 1’te gösterilmiştir.



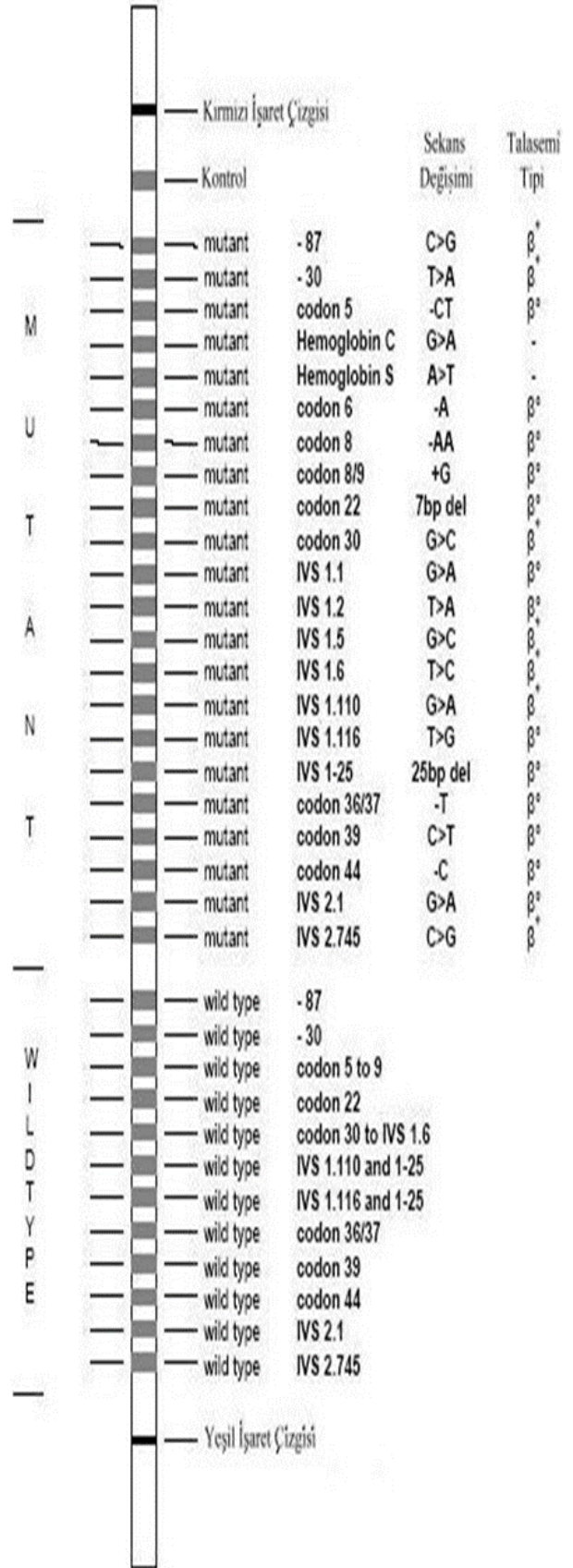
**Şekil 1.** Strip üzerindeki bantların yorumlanması

Beta globin strip testi beta globin geninde sıklıkla görülen ve Akdeniz ülkelerine özgü 22 mutasyonu kapsamaktadır. Bunların iki tanesi anormal hemoglobin (HbS ve HbC), 20 tanesi ise beta talasemi mutasyonudur. Membranın üst kısmında toplam 22 mutant dizi, alt kısmında ise 12 tane normal dizi vardır. Test şeridindeki mutasyonların bazıları birbirine çok yakın oldukları için bunlara tek bir normal oligonükleotid probu kullanılmıştır; dolayısıyla 22 mutasyon sadece 12 normal prob ile tanımlanabilmektedir (Şekil 2).

Beta Globin Strip Assay yöntemi ile beta globin geninde sıklıkla görülen ve Akdeniz ülkelerine özgü 22 mutasyon tarandı. Taranan mutasyonların lokalizasyonları ve sekans değişiklikleri:

-87 [C>G], -30 [T-A], Codon 5 [-CT ], Hemoglobin C, Hemoglobin S, Codon 6 [-A], Codon 8 [-AA], Codon 8/9 [+G], Codon 22 [7bp del], Codon 30 [G>C], IVS I.1 [G>A], IVS I.2[T>A], IVS I.5 [G>C], IVS I.6 (T>C), IVS I.110 [G>A], IVS I.116 [T>G], IVS I-25 [25bp del], Codon 36/37 [-T], Codon 39 [C>T], Codon 44[-C], IVS II-1 [G>A], IVS II .745 [C>G].

Çalışmaya alınan 85 hastanın verileri bilgisayara yüklendikten sonra, “Statistical Package for the Social Sciences 16.0 for Windows” (SPSS) paket programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilerin ortalama ve standart hata değerleri belirlendi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma) ve Student T test kullanıldı.



**Şekil 2.** Beta globin strip assay yönteminde kullanılan stripin görünümü

### 3. Bulgular ve Tartışma

Çalışmaya toplamda 85 hasta dahil edildi. Hastaların 3 tanesi  $\beta$ - talasemi major, 82 tanesi  $\beta$  talasemi minör tanısı ile izlenmekteydi. Hasta grubumuz 2-17 yaş arasındaydı. Ortalama yaş  $8,2 \pm 4,2$  yıl olarak bulundu. Hastaların 40 tanesi kız (%47), 45 tanesi (%53) erkekti.

Köken olarak Manisa'lı olan 65 hasta (%76,5), Manisa dışı olan 20 hasta (%23,5) vardı. Akraba evliliği açısından sorgulandığında 17 hastanın (%20,1) ebeveynleri arasında akrabalık olduğu bulundu. Akrabalık derecesi açısından bakıldığında, akrabalık derecesi 1. derece olan 11 hasta (%12,9), 2. derece olan 2 hasta (%2,4), 3. derece olan 2 hasta (%2,4), 4. derece olan 2 hasta (%2,4) olduğu saptandı.

Çoğu anemi etiolojisi tetkik amacıyla hastanemize sevk edilmiş olan hastaların ailelerine talasemi taşıyıcılığı açısından kendi durumlarını bilip bilmedikleri sorulduğunda anne-babada talasemi taşıyıcılığı olduğu bilinen olgu sayısı 44 (%51,8) olduğu bulundu.

Manisa ili, Doğu bölgelerimizden en fazla göç alan iller arasında İstanbul, İzmir, Ankara gibi illerden sonra önde gelen iller arasında yer almaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu 2009 verilerine göre, Ege Bölgesinin göç alma oranı %1.74 olarak hesaplanmıştır [5]. Bu durum kültürel zenginlik yanı sıra farklı mutasyonların da görülmesine yol açmaktadır. Yaptığımız çalışmada 11 farklı mutasyon tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen 85 hastanın 15 tanesinde HbA2 değerleri %3,5 üzerinde olduğu halde taranan 22 mutasyondan hiçbirinde pozitiflik saptanmadı. Kalan 70 hastanın 2 tanesinde birleşik heterozigot formunda ( $\beta^0/\beta^+$ ) (%2,8), 1 hastanın homozigot formunda ( $\beta^0/\beta^0$ ) (1,4), 67 hastanın da heterozigot formunda ( $\beta/\beta^+$ ) (%95,8) mutant allele taşıdığı tespit edildi. İki hastada saptanan birleşik heterozigot formunda mutant alleller codon 8(-AA)/IVS II-745(C>G), IVS I-6(T>C)/Codon 39(C>T) formundaydı. 1 hastada saptanan homozigot formunda mutant allelin IVS I-110 / IVS I-110 formunda olduğu görüldü.

Çalışmamızda, Türkiye'de bugüne kadar yapılmış olan çalışmalara uygun olarak en sık mutasyon, IVS I-110 olarak saptandı.  $\beta$ -talasemi mutasyonları açısından Türkiye'deki genel ortalamanın Manisa'da da değişmediği ve ülke genelinde sıklıkla görülen IVS I-110 mutasyon tipinin Manisa'da da en sık mutasyon olduğu görüldü [6]. Tadmouri'nin yaptığı çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda IVS II-1(G>A) ikinci en sık mutasyon olarak saptandı [6]. IVS II-1(G>A) mutasyonunun Türkiye'de bölgelere göre dağılımı %2,6-8,5 arasında ve ortalama olarak %4,7 oranında gözükmekteydi. Bizim çalışmamızda bulduğumuz %14,1'lik bu oran, daha önceki çalışmalarda saptanan oranların üstünde olarak bulundu. Cd 39(C>T) %8,2'lik oran ile üçüncü en sık saptadığımız mutasyondur. Bu mutasyon, Türkiye'de bölgelere göre %0,9-7,6 arasında ve ortalama % 3,8 oranında gözükmekteydi [7]. Bu mutasyon Yunanistan, Bulgaristan, Romanya gibi Balkan ülkelerinde de sıklıkla rastlanan bir mutasyon tipiydi. Çalışmamızda Cd 39(C>T) mutasyonunu taşıyan

7 hastadan birinin Balkan göçmeni olduğunu, bir hastanın da Muğla'dan göç ile Manisa'ya geldiği öğrenildi. %5,9'luk oran bulduğumuz IVS I-6(T>C) mutasyonu ise Tadmouri'nin bölgemiz için belirttiği %12,6'lık orana göre daha düşük olarak bulundu [6]. Bu frekansları Tadmouri'nin Ege ve Akdeniz bölgelerinde toplam 198 hastada bulunduğu verilere göre oranladığımız düşünürsek 85 hasta üzerinde yaptığımız bu çalışmanın Manisa yöresinde talasemi mutasyonlarının dağılımını daha iyi gösterdiği düşünülebilir [6]. Tadmouri'nin sonuçlarına göre, bölgemizde IVS I-110 mutasyon oranının Türkiye genelindeki ve Ege/Akdeniz bölgesi için yaptığı çalışmadaki bulunduğu sonuçlara göre daha düşük olduğu görüldü [6].

Beta Globin Strip Assay testinin sensitivitesi %100 olarak belirtilmektedir [8]. Bu test ile DNA analizi yapmadan önce  $\beta$ -talasemi tanısının Hematoloji bölümlerinde kesin olarak konulması önemli bir husustur. Çalışmamızda Beta Globin Strip Assay testinin sensitivitesini %82,3 oranında bulduk.

Testteki mutasyonlardan hiçbirini taşımayan gözükken bir birey, nadir veya yeni bir mutasyon da taşıyor olabilir. Bizim çalışmamızda da taranan mutasyonlardan hiç birinde pozitiflik saptanmayan 15 hastanın bu açıdan değerlendirilmek üzere gen sekans analizi yapılması planlandı.

### 5. Sonuç

Manisa ilinde talasemi taşıyıcılığının %4,5 gibi yüksek bir oranda bulunmasının yanı sıra en çok göç alan iller arasında yer alan ilimizde akraba evliliğinin fazla görülmesinden dolayı prenatal tanı merkezlerinin artırılması ve bir halk sağlığı sorunu olan bu konu üzerinde aktif olarak çalışılması gerekmektedir.

Çalışmamızdaki verilerin tanı koyma ve tedavi planlamada klinisyene yardımcı olacağını ve Manisa ve çevresindeki gen haritasının çıkarılması ile ülkemizin talasemi mutasyon haritasının belirlenmesine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

### 6. Teşekkür ve Bilgilendirme

Çalışmamız Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından projelendirilmiştir.

### Referanslar

1. Weatherall, D.J., Clegg J.B., et al., The clinical and molecular heterogeneity of the thalassemia syndromes, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1980, 344, 83-100.
2. Origa Rn,  $\beta$ -Thalassemia, *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 2017, 19(6), 609-619.
3. Arcasoy A, Çavdar A, ve ark., Türkiye'de talassemi ve anormal hemoglobin insidansı, Ankara: Nuray Matbası, 1978, 19-26.
4. Canatan D, Dünyada ve Türkiye'de talasemi ve anormal hemoglobinler, Türk Hematoloji Derneği 5. Ulusal Talasemi Gençlik Kamptı, 2004, İzmir, Türkiye.
5. TÜİK, Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemine göre Düzey 1 bölgelerinin (12 bölge) aldığı göç, verdiği göç, net göç ve net göç hızı, Türkiye İstatistik Kurumu, 2009.
6. Tadmouri G.O, Tüzmen Ş, ve ark., Molecular and population genetic analyses of beta-thalassemia in Turkey, *American journal of hematology*, 1998, 57(3), 215-20.
7. Tadmouri G.O, Başak A.N, Beta-thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects, *Hemoglobin*, 2001, 25(2), 227-39.

8.Ugozzoli, L.A, Lowery J.D, et al., Evaluation of the BeTtha gene 1 kit for the qualitative detection of the eight most common Mediterranean beta-thalassemia mutations, *American journal of hematology*, 1998, 59(3), 214-22.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.







ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 23-31

## COVID-19 Sürecinde Sağlık Okuryazarlığı ile Sağlık Anksiyetesi ve Önleyici Davranışlara Uyum İlişkisi

### Relationship Between Health Anxiety And Compliance Preventive Behaviors with Health Literacy in the COVID-19 Process

Türkan Akyol Güner

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Zonguldak, Türkiye.,

e-mail: akyol\_turkan@hotmail.com

Orcid: 0000-0003-0138-0669

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Türkan Akyol Güner

Gönderim Tarihi / Received: 31.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 19.06.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.945431

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** COVID-19 gibi salgın dönemlerinde bireylerin sağlık okuryazarlık düzeyleri oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 sürecinde sağlık okuryazarlığı ile sağlık anksiyetesi ve önleyici davranışlara uyum arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma tanımlayıcı ve ilişki arayıcı tiptedir. Veriler Ocak-Nisan 2021 tarihleri arasında Google Drive Form aracılığı ile toplanmıştır. Çalışma, Türkiye'nin kuzey batısında bir şehir merkezinde yer alan dahil edilme kriterlerine uyan 428 belediye çalışanı ile yapılmıştır. Veriler, Sosyo Demografik ve Önleyici Davranışlara Uyum Formu, Sağlık Anksiyetesi Ölçeği (SAÖ) ve Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği (TSOY-32) ile toplanmıştır.

**Bulgular:** Araştırmaya katılanların yeterli sağlık okuryazarlığına sahip oldukları ( $35,51 \pm 7,13$ ) bulunmuştur. COVID-19 sürecinde bireylerin yeterli sağlık okuryazarlık düzeylerinin önleyici davranışlara uyum konusunda etkili olduğu gözlemlendi. Sağlık Okuryazarlığı puan ortalaması ile Sağlık anksiyetesi puan ortalamaları arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon olduğu bulundu ( $r = -0,459$ ,  $p = 0,000$ ).

**Sonuç:** COVID-19 döneminde özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde yada halk sağlığı alanında çalışanlar tarafından verilecek sağlık okuryazarlığı eğitim ve danışmanlık hizmetleri, bireylerin sağlık anksiyetesini azaltarak önleyici davranışlara uyumu artırabilir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, Halk sağlığı, Sağlık okuryazarlığı, Sağlık anksiyetesi, Önleyici davranışlar.

#### Abstract

**Objective:** Health literacy levels of individuals are very important during epidemic periods such as COVID-19. The aim of this study is to evaluate the relationship between adaptation to preventive behavior and health anxiety with health literacy level in the COVID-19 process.

**Material and Methods:** This study is a descriptive and correlational study. The data were collected between January and April 2021 via Google Drive Form. The study involved 428 people who met the inclusion criteria working in a Provincial Municipality in north-west Turkey. The data were collected using Socio-demographic and compliance to preventive behavior data form, "Turkey Health Literacy Scale" and "Health Anxiety Scale".

**Results:** Participants in the study were found to have adequate health literacy ( $35.51 \pm 7.13$ ). It was observed that the level of adequate health literacy of individuals during the COVID-19 process were effective complying with preventive behavior. It was found that there was a significant negative correlation between the health literacy score averages and the health anxiety score averages ( $r = -0.459$ ,  $p = 0.000$ ).

**Conclusion:** Health literacy education and counseling services especially by those working in the field of primary health care and public health, can reduce health anxiety by increasing the adaptation of individuals to preventive behaviors during the COVID-19 period.

**Keywords:** COVID-19, Public health, Health literacy, Health anxiety, Preventive behaviors.

## 1. Introduction

The Coronavirus disease (COVID-19), which emerged in late December 2019, rapidly spreading to many countries and killed nearly two million people during 2020, alarmed the World Health Organization (WHO) and many international health organizations. Shortly after its emergence, it was declared a pandemic by WHO on 11 March 2020 due to its serious effects [1].

In the fight against this pandemic around the world, many policies have been determined by health authorities and preventive measures, information and solution suggestions regarding the prevention of infection have been explained [2]. In order for this information disclosed from correct sources to be understood correctly by individuals, a certain level of health information, that is, sufficient health literacy [HL], is required [3,4]. HL was defined by WHO in 1998 as a concept that represents “the cognitive and social skills which determine the motivation and ability of individuals to gain access to, understand and use information in ways which promote and maintain good health” [5]. Accepting this definition the Republic of Turkey Ministry of Health, defines the concept of HL as “a tool for creating a culture for protecting and sustaining health” [6]. Considering these definitions, it has been reported that adequate level of HL in epidemic diseases such as COVID-19 will contribute significantly to the prevention and control of diseases, adoption of immunization services, compliance with disease prevention measures, and reduction of health-related anxiety [7,8].

Health anxiety is the feeling of anxiety, fear about one's health. In other words, it is a situation where people face many physiological and psychological problems with increasing sympathetic, parasympathetic and endocrine stimuli with anxiety and tension that they experience against the danger that they expect for their health. In this respect, early diagnosis of anxiety and taking precautions are important [9]. Health anxiety may increase when individuals encounter an unexpected and unknown situation such as COVID-19. In this case, it is thought that the HL levels of the individuals will be important. As with other outbreaks and diseases, the COVID-19 pandemic is seen as a problem that can be controlled both by clinical interventions and by the dissemination of HL. The correct understanding of the information made about the process by society and the level of anxiety that may arise will vary depending on the HL level of society. A study conducted on the subject reported that the adequate level of HL in individuals diagnosed with COVID-19 is effective in implementing protective measures and improving the quality of life. In the same study, it was reported that there are a limited number of studies on the subject and the effect on the health anxiety levels of individuals of this process should also be considered [7]. Therefore, the aim of this study is to evaluate the

relationship between adaptation to preventative behavior and health anxiety with HL levels in the COVID-19 process.

## 2. Material and Methods

### 2.1. Study Design and Participants

This descriptive and correlational type work was carried out with employees in a municipality located in an urban center in north-west Turkey. The population of the study is 462 employees working for the municipality in an urban center. The sample of the study consisted of 428 employees working for the municipality who met the inclusion criteria. The survey form was created using the Google Drive Form feature, and the link of the survey was sent to individuals via e-mails, WhatsApp and other social media. Participants were encouraged to present the questionnaire to as many people as possible. After receiving and clicking the link, the participants were automatically directed to the information about the study and their approval was obtained. Inclusion criteria in the study; being 18 years or older, using e-mail, WhatsApp and other social media tools and volunteering to participate in the study; the exclusion criteria were determined as not wanting to participate in the study.

### 2.2. Data Collection Tools

The data were collected using “Socio-demographic and compliance to preventive behavior data form”, “Turkey Health Literacy Scale (THLS-32)” and “Health Anxiety Scale (HAS)”.

**2.2.1. Socio-demographic** and compliance to preventive behavior data form: This questionnaire consists of questions about age, gender, education, marital status, socio-economic status, presence of chronic disease, health status assessment and compliance to preventive behavior. This form has been prepared by researchers based on similar studies [7,10].

**2.2.2. THLS-32: THLS-32 was developed by a Turkish consortium** (2016) consisting of academicians and specialists from the Turkish Ministry of Health [11]. Cronbach's alpha level of the scale was 0.927. It is a 4 point Likert type questionnaire with responses ranging from very easy (1) to very difficult (4). The lowest score is 32 and the highest is 128. Total scores are standardized to range between 0 and 50. Four levels of health literacy was defined as; 0-25 for “inadequate”, >25-33 for “problematic”, >33-42 for “sufficient” and >42-50 for “excellent”. As a result of the use of the scale in this study, Cronh's alpha value was found to be 0.91.

**2.2.3. HAS:** This scale consists of 18 questions. Each item scores between 0-3, and a rise in the score indicates an increase in health anxiety. The total score of 20 and above from the first 14 questions was evaluated as increased health anxiety [12]. In this study, scores of 20 and above were considered high health anxiety. As a result of the use of the scale in this study, Cronh's alpha value was found to be 0.89.

### 2.3. Statistical Analysis

Statistical analysis of the data was performed using SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) package program. Descriptive statistics are shown with frequency and percentage, and distribution of variables by scale scores are shown as Mean±SD values. The normality distribution of the continuous data was analyzed with the Shapiro Wilk test and it was found to be normally distributed. According to the normality results, the Independent-Samples t test and One-Way Anova were used among the parametric tests. Tukey test, one of the Post-Hoc tests, was used to determine the differences in variables with more than two groups. In all statistical analysis in the study, p values less than 0.05 were accepted as statistically significant.

### 2.4. Ethical Considerations

In order to conduct the study, approval of the Ministry of Health with the form number 2020-06-09T16\_56\_07 to conduct the study during the pandemic period. Then, ethical approval was obtained from Human Research Ethics Committee of Zonguldak Bülent Ecevit University (date/approval no: 31.12.2020/992). After that, approval was obtained from the institution where the study was conducted (date/approval no: 06.01.2021/031). Before the data was collected, the conditions of “Informed Consent” and “Volunteerism Principle” were fulfilled by informing the participants about the purpose and benefits of the research.

### 3. Results and Discussion

The socio-demographic characteristics of the individuals participating in the study are given in Table 1. 50.4% of the participants are between the ages of 21-40, 79.2% were men, 43.0% were university graduates, 71.0% were married and most of them (89.0%) had a moderate income (Table 1).

**Table 1.** Socio-demographic Features of the Participants (n = 428)

Socio-Demographic Features	n(%)
<b>Age</b>	
21-40 age	216(50.4)
41-60 age	212(49.6)
<b>Sex</b>	
Female	89(20.8)
Male	339(79.2)
<b>Education level</b>	
Primary/Secondary	154(36.0)
High School	58(13.6)
Graduate	184(43.0)
Postgraduate	32(7.5)
<b>Marital status</b>	
Married	304(71.0)
Single	124(29.0)
<b>Income status</b>	
Good	47(11.0)
Middle	381(89.0)

In Table 2, the health status and COVID-19 process related data of the participants are examined, and it was found that 34.8% have chronic diseases and

54.7% have a moderate health status according to their own assessment. Upon examination of the data of the participants in the study on COVID-19; it was found that 61.4% had partial knowledge about COVID-19, 89.0% were not diagnosed with COVID-19, and 67.3% had daily internet use and TV watching time between 3-5 hours during this period (Table 2).

**Table 2.** Participants' Information on Health and the COVID-19 Process

Variables	n(%)
<b>Chronic disease status</b>	
Yes	149 (34.8)
No	279 (65.2)
<b>Health status</b>	
Good	194(45.3)
Middle	234 (54.7)
<b>Adequate information about COVID-19</b>	
Yes	137(32.0)
No	34 (6.6)
Partially	257 (61.4)
<b>Diagnosed with COVID-19</b>	
Yes	47 (11.0)
No	381 (89.0)
<b>Family or neighbors diagnosed with COVID-19</b>	
Yes	47 (11.0)
No	381 (89.0)
<b>Daily internet usage or TV watching time in the COVID-19 process</b>	
1-3 hours	32 (7.5)
3-5 hours	288(67.3)
More than 5 hours	108 (25.2)

The average score of the Health Literacy Scale (THLS-32) of the individuals participating in the study was found to be  $35.51 \pm 7.13$  and it was observed that they were in the category of adequate health literacy. When the diagnostic characteristics of the participants were compared with their health literacy levels, it was determined that the health literacy levels showed a statistically significant difference according to age, gender, marital status, education level, presence of chronic disease and health status ( $p < 0.05$ ). Further analysis revealed that the health literacy scale scores of those who stated their education level as university and graduate were higher (Table 3). When the health literacy levels of the participants are compared with their knowledge about the COVID-19 process; It was found that there was a significant difference according to the status of having adequate knowledge about the COVID-19 (according to their own assessment) and daily internet use and TV watching during the COVID-19 process ( $p < 0.05$ ), (Table 3).

The average score of the HAS of the individuals participating in the study was found to be  $21.51 \pm 7.34$

and was rated as high in health anxiety. When the diagnostic characteristics of the participants were compared with their health anxiety, it was determined that the health anxiety levels showed a statistically

significant difference according to age, gender, marital status, chronic disease status and health status, diagnosed with COVID-19 ( $p < 0.05$ ), (Table 3).

**Table 3.** Comparison of the Descriptive Characteristics of the Participants According to Their Health Literacy and Health Anxiety Average

Variables		THLS-32		HAS	
		Mean±SD	Statistical Analysis	Mean±SD	Statistical Analysis
		<b>35.51±7.13</b>		<b>21.51±7.34</b>	
Age	21-40 age	35.71±5.25	<b>p=0.012*</b>	20.12±6.45	<b>p=0.025*</b>
	41-60 age	32.98±5.32	t=-2.456 <sup>a</sup>	23.14±4.96	t=-3.568
Gender	Female	35.22±8.66	<b>p=0.036*</b>	19.26±8.69	<b>p=0.028*</b>
	Male	24.68±10.89	t=-2.141 <sup>a</sup>	16.67±8.43	t=-2.856 <sup>a</sup>
Marital status	Married	38.48±10.15	<b>p=0.012*</b>	18.41±8.74	p=0.056
	Single	27.76±13.05	t=3.396 <sup>a</sup>	15.91±8.13	t=3.125 <sup>a</sup>
Education level	Primary /secondary school <sup>1</sup>	25.19±1.62		18.81±9.92	
	High School <sup>2</sup>	28.31±5.69	<b>p=0.028*</b>	18.57±8.87	p=0.185
	Graduate <sup>3</sup>	33.69±8.13	F=3.929 <sup>b</sup>	17.04±8.14	F=3.674 <sup>b</sup>
	Postgraduate <sup>4</sup>	38.77±4.44	Difference: 3>1, 4>1	15.17±6.46	
Socio-economic status	Good	41.08±0.88	<b>p=0.001*</b>	16.56±5.64	p=0.065
	Middle	26.74±7.00	t=3.705 <sup>a</sup>	18.65±6.78	t=4.123 <sup>b</sup>
Chronic disease status	Yes	39.28±9.90	<b>p=0.014*</b>	19,23±8,61	<b>p=0.001*</b>
	No	28.09±8.02	t=2.648 <sup>a</sup>	15,25±6,48	t=3.602 <sup>a</sup>
Health status (according to their own assessment)	Good	36.79±6.69	<b>p=0.003*</b>	15.19±7.13	<b>p=0.003*</b>
	Middle	33.00±8.54	t=2.980 <sup>a</sup>	17.21±8.65	t=2.980 <sup>a</sup>
Adequate information about COVID-19 (according to their own assessment)	Yes <sup>1</sup>	37.91±5.71	<b>p=0.001*</b>	15.67±7.64	p=0.245
	No <sup>2</sup>	33.63±8.51	F=3.781 <sup>b</sup>	18.25±6.87	F=3.458 <sup>b</sup>
	Partially <sup>3</sup>	35.78±9.12	Difference : 1>3	16.65±5.46	
Diagnosed with COVID-19	Yes	30.47±8.79	p=0.270	21.12±5.45	<b>p=0.013*</b>
	No	35.01±4.24	t=0.609 <sup>a</sup>	16.85±6.87	t=2.980 <sup>a</sup>
Family or neighbors diagnosed with COVID-19	Yes	36.01±8.64	p=0.851	16.65±5.46	p=0.687
	No	36.47±7.65	t=0.547 <sup>a</sup>	15.67±7.64	t=0.749 <sup>a</sup>
Daily internet usage or TV watching time during the COVID-19	1-3 Hours <sup>1</sup>	35.10±7.66	<b>p=0.016*</b>	19.56±8.87	p=0.061
	3-5 Hours <sup>2</sup>	39.28±9.90	F=3.858 <sup>b</sup>	20.12±5.81	F=3.858 <sup>b</sup>
	More than 5 Hours <sup>3</sup>	38.09±8.02	Difference: 2>1, 3>1	21.23±8.36	

<sup>a</sup>Independent samples t- test, <sup>b</sup>One-Way Anova, \* $p < 0.05$ .

THLS-32: Turkey Health Literacy Scale; HAS: Health Anxiety Scale

In Table 4, the relationship of the participants' health literacy levels with the prevention measures applied in the COVID-19 process was examined. According to the table, those who answer yes to the questions on wearing a mask outside ( $\bar{x} = 38.54 \pm 8.95$ ), avoiding crowded environments ( $\bar{x} = 36.47 \pm 8.79$ ), Washing hands frequently ( $\bar{x} = 36.22 \pm 8.76$ ), using disinfectant ( $\bar{x} = 36.79 \pm 8.69$ ), paying attention to

personal hygiene ( $\bar{x} = 37.91 \pm 8.71$ ), avoiding shaking hands ( $\bar{x} = 37.74 \pm 6.79$ ), avoiding hugging/kissing ( $\bar{x} = 36.43 \pm 8.75$ ), not leaving the house unless necessary ( $\bar{x} = 37.26 \pm 7.68$ ), paying attention to social distance ( $\bar{x} = 36.30 \pm 7.69$ ) and thinking COVID-19 vaccines were effective ( $\bar{x} = 37.54 \pm 1.55$ ) had health literacy score averages higher than those who stated

partially/no. It was found that the difference is statistically significant ( $p < 0.05$ ) (Table 4).

**Table 4.** Comparison of Health Literacy Averages With Compliance to Prevention Measures Implemented in the COVID-19 Process

Variables		n	THLS-32		Variables		n	THLS-32	
			Mean±SD	Analysis				Mean±SD	Analysis
Wearing mask outside	Yes	250	38.54±8.95	$t=2.891^a$ $p=0.228^*$	Avoiding eating in restaurants	Yes	122	36.22±8.76	$t=1.778^a$ $p=0.076^*$
	Partially/No	178	32.97±8.28			Partially/No	306	33.66±8.18	
Avoiding crowded environments	Yes	190	36.47±8.79	$t=2.302^a$ $p=0.022^*$	Not leaving the house unless necessary	Yes	160	37.26±7.68	$t=2.909^a$ $p=0.018^*$
	Partially/No	238	34.01±8.24			Partially/No	268	32.96±6.86	
Washing hands frequently	Yes	202	36.22±8.76	$t=2.987^a$ $p=0.029^*$	Regular exercise	Yes	110	35.22±9.68	$t=1.907^a$ $p=0.065^*$
	Partially/No	226	33.66±8.18			Partially/No	318	34.98±7.18	
Using disinfectant	Yes	190	36.79±8.69	$t=3.018^a$ $p=0.036^*$	Regular sleep	Yes	136	36.12±8.56	$t=0.608^a$ $p=0.084^*$
	Partially/No	238	34.00±8.54			Partially/No	292	35.02±5.18	
Paying attention to personal hygiene	Yes	216	37.91±8.71	$t=3.783^a$ $p=0.001^*$	Avoiding taking public transport	Yes	140	35.32±9.76	$t=1.874^a$ $p=0.078^*$
	Partially/No	212	34.63±8.51			Partially/No	288	34.56±7.18	
Paying attention to nutrition	Yes	178	36.54±8.95	$t=1.777^a$ $p=0.685^*$	Avoiding intercity travel	Yes	215	36.31±8.95	$t=1.778^a$ $p=0.086^*$
	Partially/No	250	4.97±8.28			Partially/No	213	35.69±8.56	
Avoiding shaking hands	Yes	243	37.74±6.79	$t=3.202^a$ $p=0.026^*$	Paying attention to social distance	Yes	178	36.30±7.69	$t=3.711^a$ $p=0.018^*$
	Partially/No	185	33.01±7.24			Partially/No	250	33.47±8.71	
Avoiding hugging/kissing	Yes	241	36.43±8.75	$t=3.014^a$ $p=0.004^*$	Thinking COVID-19 vaccines are effective	Yes	262	37.54±1.55	$t=3.456^a$ $p=0.001^*$
	Partially/No	187	32.81±7.98			Partially/No	166	33.97±2.28	

<sup>a</sup>Independent samples t- test, \* $p < 0.05$ ,

THLS-32: Turkey Health Literacy Scale

In the study, as the level of health literacy of the participants increased, the overall health anxiety scores decreased, and it was found that there was a

significant negative correlation between the THLS-32 score averages and the HAS score averages ( $r = -0.459$ ,  $p = 0.000$ ), (Table 5).

**Table 5.** The Relationship Between Health Literacy and Health Anxiety

Scales	THLS-32 Score				Analysis
	Inadequate	Problematic	Sufficient	Excellent	
HAS score	18.62±8.10 <sup>a</sup>	16.65±6.98 <sup>a</sup>	15.46±7.01 <sup>a</sup>	14.22±7.37 <sup>a</sup>	$p=0.009$ $a3.817$
	$r=-0.459$		$p=0.000^*$		

\*Pearson correlation; <sup>a</sup>One-Way Anova;  $p < 0.05$

With the rapid spread of the COVID-19 disease and its transformation into a pandemic, individuals' acquisition of information about this new virus and adaptation of this information to daily life has also accelerated. Therefore, individuals' ability to obtain correct information from correct sources, to apply the information they have acquired in daily life and their HL have become a very important factor [3]. HL includes the ability of individuals to understand and apply the health knowledge acquired in order to make appropriate decisions on their own, especially in emerging health problems [13]. In this complex COVID-19 process, individuals encountered many medical terms they had not heard before and tried to make sense of these concepts, so some individuals reacted to the process in an overreaction and others at a reckless level. However, in order to control the epidemic, the whole society must understand and implement the measures to be taken. This situation will only occur if the society has a certain level of HL, and it has been reported that the fight against the epidemic will be easier with a high level of HL in the society [14]. This study examines the relationship between compliance with preventive behaviors and health literacy during the COVID-19 process. The average point of the THLS-32 of the individuals participating in the study was found to be  $35.51 \pm 7.13$ , and it was observed that the participants were in the sufficient HL category according to the scale evaluation. Turkey does not offer a good table in terms of HL levels. 68.9% of the society in a study conducted by the Ministry of Health in Turkey has been determined to be at inadequate and problematic-limited health literacy level [6]. When we evaluated this result, it is seen that approximately seven out of ten people living in our country had a limited HL level. Similarly, as a result of a study conducted by Sorensen et al. examining the average HL of nine European Union member countries, it was found that 47.5% of the participants had insufficient or problematic HL [15]. In this study, it is thought that the fact that the health literacy level was above average was due to the fact that the majority of the participants had high school and above education level, and in a similar study, it was found that the level of SSI was higher in undergraduate and above education groups compared to other groups [10].

When the socio-demographic characteristics of the participants were compared with their health literacy levels, statistically significant differences were found in their health literacy levels according to age, gender, marital status, education level, economic status, health status and presence of chronic disease. In the study, it was observed that those between the ages of 21-40 had higher scores on the HL scale and the scale scores decreased as the age increased. Actually results of the "Turkey HL Report" held across Turkey indicate that 18-24 age group has the lowest number of individuals at insufficient level and it was determined that advancing age decreases the level of HL [6]. So it is seen that group best equipped in terms of HL of young people in Turkey. The reason for this is the low rate of benefiting from higher education among older age groups. Similar results can be found in

the research conducted by Sorensen et al. (2015) on nine member countries of the European Union. In this study, it was concluded that with the increasing age, HL competence decreased [15]. These results are similar to the result of the age variable in the study, and it can be said that the young population with a high level of knowledge about the COVID-19 process will also have higher compliance to preventive behaviors, and the low levels of HL of individuals aged 65 and over will make them more vulnerable during the COVID-19 process.

In the study, it was concluded that women have a higher level of HL compared to men. Results of a similar study demonstrated that women have higher HL levels compared to men [16]. The relationship between gender and HL varies from study to study, and different from this study results, there are also studies showing that men have higher HL levels than women [17,18]. In the study, it was also found that those who stated their marital status as married had higher HL levels than singles. In similar studies conducted for determining HL, it was found that the level of HL of unmarried people was lower [19,20].

In the study, it was determined that the level of education affects the HL, especially the individuals with undergraduate and graduate education have higher HL levels, and it is seen that as the socio-economic status declines, the level of HL also decreases. As a matter of fact, similar results were found in the study of Sorensen et al., it was determined that the socio-economic level decreased with the low level of education and that the HL level was insufficient [15]. This situation is thought to be due to the fact that individuals with low educational and socio-economic levels are deprived of tools and education to increase their health literacy. It has been stated that the level of education and the high socio-economic level will contribute positively to the increase of compliance with the behaviors aimed at preventing the COVID-19 epidemic by directly affecting the HL level [21]. In a similar study, it was stated that societies may remain ineffective in the epidemic and disease processes they encounter due to the low education level and socio-economic status [22]. The way to solving these difficulties and inadequacies lies in increasing the education level of the society, achieving a general improvement in socio-economic status, increasing the income level in economic terms, and accordingly, raise the HL to sufficient and perfect levels.

The insufficient level of HL hinders the protection individuals from diseases and epidemics. As a matter of fact, as seen in this study, those who stated their health status as good according to their own evaluations are found to have higher HL levels. In the data obtained as a result of the examination of the studies carried out, it has been found that individuals with low HL are also in poor health [6,15]. The study also found that individuals with chronic diseases have higher HL levels. It has been announced to the public through all media and scientific studies that the ongoing COVID-19 process has much more negative effects on individuals with chronic diseases. These individuals were warned to be more careful, and it was reported that inadequate HL in chronic



diseases is associated with various adverse health consequences [23]. For this reason, it is quite natural for participants with chronic diseases to develop sensitivity to the subject and it is thought to have a positive effect on the level of HL.

With the rapid transformation of the COVID-19 disease into a pandemic, people started to spend more time on various platforms to learn about this new virus and resulting the process [24]. The HL level of individuals has become even more important in this period, as some of this newly learned information may also include misleading recommendations and practices that go as far as information pollution and negatively affect public health [14]. In this study, it was determined that the HL score average of the participants who had information about COVID-19 and reported daily internet use or television watching time increased during this period. Although there are limited studies on the subject in the literature, as a result of a study conducted during the COVID-19 process, it was determined that individuals who follow the information and developments about COVID-19 in the country and in the world have a higher level of HL [25].

Anxiety can be defined as the state of uneasiness caused by any fear of danger [26]. On the other hand, health anxiety is a psychological experience that triggers the physical and emotional anxiety symptoms that occur with the thought that the individual is under a great threat to her health [27]. Health anxiety is a condition that can be observed frequently and is not considered pathological unless its frequency and severity affect human life. In the period of the sudden pandemic, it has been observed that people's anxiety levels have increased considerably [28]. In the COVID-19 period, the health anxiety of the individuals participating in the study was found to be higher than the scale evaluation. In studies similar to this study, it was determined that individuals have high health anxiety during the COVID-19 period [29,30]. When the health anxiety levels of the participants were examined according to demographic characteristics, the health anxiety level was found to be significantly higher in women, in individuals with chronic disease and in individuals with a moderate health status according to their own evaluation, and those diagnosed with COVID-19. In a similar study conducted to determine the health anxiety levels of individuals during the COVID-19 period, it was determined that the health anxiety level was high in women, in the advanced age group and in those who were diagnosed with COVID-19 or their relatives [30].

One of the important factors affecting health anxiety is having a chronic illness. In this study, it was found that those with chronic diseases had higher health anxiety scores. It has been determined that causes such as physical limitations and a decrease in quality of life in individuals with chronic disease can increase health anxiety [31]. A study similarly found that people with chronic disease had significantly higher health anxiety levels [32].

In the study, participants who comply with preventive behaviors related to COVID-19 disease such as wearing masks outside, avoiding entering crowded environments, washing their hands frequently, using disinfectant/cologne, paying attention to individual hygiene, avoiding shaking hands and hugging/kissing, not leaving the house unless necessary, paying attention to social distance and thinking that the COVID-19 vaccine is effective are found to have higher HL levels. In the COVID-19 process, especially in the public service announcements prepared by the Ministry of Health, the most important measures to be followed during the illness process are openly underlined as; wearing a mask, respecting social distance, paying maximum attention to personal hygiene, washing hands frequently and not leaving the house unless necessary. Consequently, the awareness of the individuals on the subject has increased and these protective behaviors have become more observed [33]. In a study conducted by Lin et al during the COVID-19 pandemic process, the keywords "hand washing" and "wearing a mask" were searched in an internet-based search engine, and it was determined that there was a negative decrease between the keyword "handwashing" and the speed of COVID-19 spread [34]. As a result of the study, it was emphasized that frequent washing of hands is related to the health literacy level of the society and should be among the policies that can be applied to reduce the epidemic [34]. Again, a similar study conducted by Papagiannis et al., during the COVID-19 process found that high knowledge score is largely associated with the application of protective measures by individuals [35]. It is seen that this study results are similar to these results.

Compliance to the behaviors to protect against the COVID-19 epidemic can be considered as an important indicator of the HL level of individuals. It is believed that important strategic public health approaches are needed to ensure the sustainability of these behaviors. In the results of the study, which examined the relationship between HL and adherence to protective behavior before the COVID-19 epidemic, it was stated that individuals with low HL levels had lower infectious diseases prevention behavior and awareness and that initiatives should be taken to increase the level of HL in the society to control infectious diseases [10,36].

It is known how effective the vaccines are to prevent infectious diseases and how important the health literacy of individuals is for the applicability of the vaccine [8]. It has been reported that insufficient health literacy leads to a low level of knowledge on vaccines, which leads individuals to have a negative attitude towards vaccination [37,38]. In a meta-analysis study examining the effect of health literacy on preventing infectious diseases, it was determined that protection behaviors such as vaccination and hand hygiene were related to HL, and individuals with insufficient HL adopted and applied protection measures less [38]. Ren et al., found in their study that the level of HL is related to vaccination and there's positive and significant relation between HL and having influenza vaccines. Similar to the results of other

studies, this study found that the HL levels of the participants who thought that vaccination during the COVID-19 process would be effective are higher [37]. It is thought that having a high HL level will provide individuals with accurate information about vaccination and thus, creating social immunity and providing significant advantages in combating infectious diseases. When we examine the relationship between health anxiety and health literacy in the study; It has been determined that as the level of health literacy increases, health anxiety decreases. While the poor health literacy category is the group with the highest HAS total score average, the excellent health literacy category is the group with the lowest total score average. A study found that there is a significant relationship between low health literacy level and high anxiety [39]. In the literature review, no study was found on the correlation between health literacy and health anxiety. This research may be the first in this regard.

#### 4. Conclusion

Health literacy is among the most important issues of public health. This study shows that there is a significant relationship between health literacy levels of individuals and their compliance with preventive behaviors and health anxiety. The results of this study and similar studies show that high health literacy levels of individuals will facilitate the reduction of anxiety level by increasing compliance with preventive measures. In addition, the course of the epidemic may be negatively affected by the misinformation of individuals with insufficient health literacy about the pandemic process, and it may increase the levels of anxiety, anxiety and anxiety of the individuals. In short, in the period of COVID-19, increasing the health literacy levels of people, reducing their health anxiety, supporting people psychologically will facilitate adaptation to the measures and new lifestyle. In order to increase health literacy, especially those working in the field of public health should be provided with education and consultancy services on the subject.

#### 5. Acknowledgements and Disclosures

The author would like to thank those who voluntarily participated in this study.

In order to conduct the study, approval of the Ministry of Health with the form number 2020-06-09T16\_56\_07 to conduct the study during the pandemic period. Then, ethical approval was obtained from Human Research Ethics Committee of Zonguldak Bülent Ecevit University (date/approval no: 31.12.2020/992). After that, approval was obtained from the institution where the study was conducted (date/approval no: 06.01.2021/031).

Study design: TAG; data collection and analysis: TAG and, manuscript preparation: TAG.

#### 6. References

1. World Health Organization. Statement on the Second Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee Regarding the Outbreak of Novel Coronavirus Geneva, Switzerland. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)), 2019 (accessed 10.01.2021).
2. Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>, 2020 (accessed 11.01.2021).
3. Paakkari, L, Okan, O, COVID-19: Health literacy is an underestimated problem. *Lancet Public Health*, 2020, 5(5), e249-50.
4. Akbal, E, Gökler, M.E, COVID-19 Salgını Sürecinde Eksikliği Ortaya Çıkan Bir Gerçek: Sağlık Okuryazarlığı. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 2020, 5(COVID-19 Special Issue), 148-155.
5. World Health Organization. Health Promotion Glossary Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/health-promotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf?ua=1>, 1998 (accessed 10.01.2021).
6. Republic of Turkey Ministry of Health General Directorate of Health Promotion. Turkey health literacy levels and related factors research. <https://sggm.saglik.gov.tr/TR-56524/turkiye-saglik-okuryazarligi-duzeyi-ve-iliskili-faktorleri-arastirmasi.html>, 2018 (accessed 10.01.2021).
7. Nguyen H.C, Nguyen M.H, Do B.N, Tran C.Q, Nguyen T.T, Pham K.M, et al., People with suspected COVID-19 symptoms were more likely depressed and had lower health-related quality of life: The potential benefit of health literacy. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(4), 965.
8. Castro-Sánchez, E, Chang, P.W.S, Vila-Candel, R, Escobedo, A.A, Holmes, A.H, Health literacy and infectious diseases: Why does it matter?. *International Journal of Infection Disease*, 2016, 43, 103-110.
9. Andersson, G, Hedman, E, Andersson, E, Internet based cognitive behavioural therapy for severe health anxiety: randomized controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 2011, 198(3), 230-236.
10. Bukhsh, A, Hussain, S, Rehman, I.U, Mallhi T.H, Khan Y.H, Khaliel A.M, et al., Awareness and perception of seasonal influenza (Flu) among health science and Non-Health science university students in Pakistan: A nation wide survey. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 32(4), 1789-1796.
11. Okyay, P, Abacıgil, F, Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik Ve Geçerlilik Çalışması. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Sa%C4%9Fl%C4%B1k%20Okur%20Yazarl%C4%B1%C4%9F%C4%B1.pdf>. 2016 (accessed 2 January 2021).
12. Aydemir, O, Kirpınar, I, Sati, T, Uykur, B, Cengiz, C, Reliability and validity of the Turkish Version of the Health Anxiety Inventory. *Archive of Neuropsychiatry*, 2013, 50(4), 325-331.
13. Nutbeam, D, Health literacy as a public health goal: A challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health Promotion International*, 2000, 15, 259-267.
14. Abel, T, McQueen, D, Critical health literacy and the COVID-19 crisis. *Health Promotion International*, 2020, 35(6), 1612-1613.
15. Sørensen, K, Pelikan, J.M, Röthlin, F, Ganahl, K, Slonska, Z, Doyle, G, et al., Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *European Journal of Public Health*, 2015, 25(6), 1053-1058.
16. Jovic-Vranes, A, Bjegovic-Mikanovic, V, Marinkovic, J, Kovac, N, Health literacy in a population of primary health-care in Belgrade, Serbia. *International Journal of Public Health*, 2011, 56(2), 201-207.
17. Liu, Y.B, Liu, L, Li, Y.F, Chen, Y.L, Yong-Bing, Liu, et al., Relationship between health literacy, health-related behaviors and health status: A survey of elderly chinese. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2015, 12(8), 9714-9725.
18. Toçi, E, Burazeri, G, Kamberi, H, Jerliu, N, Sorensen, K, Brand, H, Socio-economic correlates of functional health literacy among patients of primary healthcare in Kosovo. *Public Health*, 2014, 128(9), 842-848.



19. Morris, N.S, MacLean, C.D, Littenberg, B, Change in health literacy over 2 years in older adults with diabetes *Diabetes Educational*, 2013, 39(5), 638-646.
20. Ussher, M, Ibrahim, R.S, Reid, F, Swah, A, Rowlands, G, Psychosocial correlates of health literacy among older patients with coronary heart disease. *Journal of Health Communication*, 2010, 15(7), 788-804.
21. Han, B.C, Covid-19 has reduced us to a “society of survival”.  
<https://www.efc.com/efe/english/destacada/byung-chul-han-covid-19-has-reduced-us-to-a-society-of-survival/50000261-4244328> 2021 (accessed 5.01.2021).
22. Ataguba, O.A, Ataguba, J.E, Social determinants of health: the role of effective communication in the COVID-19 pandemic in developing countries. *Global Health Action*, 2020, 13(1), 1-6.
23. Neter, E, Brainin, E, Association between health literacy, ehealth literacy, and health outcomes among patients with long-term conditions: A systematic review. *European Psychologist*, 2019, 24(1), 68-81.
24. Zarocostas, J, How to fight an infodemic. *The Lancet*. 2020, 395(10225), 676.
25. Peksoy, K.S, Kaplan, S, Evaluating the relationship between nursing students awareness of the COVID-19 pandemic and health behaviors with health literacy. *Journal of Education and Research in Nursing*, 2020, 17(4), 304-11.
26. Manav, F, Kaygı Kavramı. *Toplum Bilimleri Dergisi*, 2011, 5(9), 201-211.
27. Özdelikara, A, Ağaçdiken, A.S, Mumcu, N, Determination of health perception, health anxiety and effecting factors among nursing students. *Medical Journal of Bakırköy*, 2018, 14(3), 275-282.
28. Biçer, İ, Çakmak, C, Demir, H, Kurt, M, Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Kısa Formu: Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 2020, 25(1), 216-225.
29. Ekiz, T, İlman, E, Dönmez, E, Bireylerin Sağlık Anksiyetesi Düzeyleri İle Covid-19 Salgını Kontrol Algısının Karşılaştırılması. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 2020, 6(1), 139-154.
30. Kulu, M, Özsoy, F, Sağlık Çalışanları Dışı Toplumsal Örnekleme COVID-19 Anksiyete ve Sağlık Anksiyetesi Düzeyleri. *Kocaeli Medical Journal*, 2021, 10(1), 112-117.
31. El-Gabalawy, R, Mackenzie, C.S, Thibodeau, M.A, Asmundson, G.J.G, Sareen, J, Health anxiety disorders in older adults: conceptualizing complex conditions in late life. *Clinical Psychology Review*, 2013, 33(8), 1096-1105.
32. Rode, S, Salkovskis, P, Dowd, H, Hanna, M, Health anxiety levels in chronic pain clinic attenders. *Journal of Psychosomatic Research*, 2006, 60(2), 155-161.
33. Republic of Turkey Ministry of Health. COVID-19 new coronavirus disease. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/> 2021 (accessed 20.01.2021).
34. Lin, YH, Liu, CH, Chiu, Y.C, Google searches for the keywords of “washhands” predict the speed of national spread of COVID-19 outbreak among 21 countries. *Brain, Behavior and Immunity*, 2020, 87(3), 30-32.
35. Papagiannis, D, Malli, F, et al., Assessment of knowledge, attitudes, and practices towards new coronavirus (SARS-CoV-2) of health care professionals in Greece before the outbreak period. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(14), 4925.
36. Wang, M, Han, X, et al. Impact of health education on knowledge and behaviors toward infectious diseases among students in Gansu province, China. *Biomed Research International*, 2018, 7, 6397340.
37. Ren, L.L, Wang, Y.M, et al., Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal*, 2020, 133(9), 1015-1024.
38. Lorini, C, Santomauro, F, et al., Health literacy and vaccination: A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2018, 14(2), 478-488.
39. Smith, S.G, Curtis, L.M, Wardle, J, von Wagner, C, Wolf, M.S, Skill Set or Mind Set? Associations between health

literacy, patient activation and health. *PLoS ONE*, 2013, 8(9), e74373.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 32-37

## Platelet Variability Index'in Serebrovasküler Olaylardaki Tanısal Değerinin Değerlendirilmesi ve Önemi

### Evaluation and Importance of Platelet Variability Index Diagnostic Value in Cerebrovascular Events

Bora Can Şimşek<sup>1</sup>, Ekim Sağlam Gürmen<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

e-mail: boracan159@yandex.com, ekimdr@hotmail.com

Orcid: 0000-0002-4558-4674

Orcid: 0000-0002-8672-6181

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ekim Sağlam Gürmen

Gönderim Tarihi / Received: 31.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 19.06.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.945571

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Akut inmeye bağlı mortalite ve morbidite oranları yüksek olduğundan bu hastaların erken prognoz öngörüsünü yapmak önemlidir. Acil serviste iskemik ya da hemorajik inme tanısı alan hastaların Ortalama trombosit hacmi (MPV), Platelet (PLT) ve MPV/PLT değerleri ile hastaların demografik özellikleri, triaj kodu, sonlanımı, hastaların vital parametreleri ve Glaskow Koma Skalası (GKS) arasındaki ilişki değerlendirilmeye çalışılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma 3. Basamak Üniversite Hastanesi Acil servisine başvuran 18 yaş üstü, yapılan tetkikler neticesinde iskemik veya hemorajik inme tanısı alan 200 hasta üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamıza 116 (%58)'sı erkek olmak üzere toplam 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 68 yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların 178 (%89)'inin iskemik, 22 (%11)'sinin hemorajik inme tanısı aldığı görüldü. Hastaların yaşı ve MPV/PLT oranları arasında korelasyon bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları değerlendirildiğinde; MPV/PLT ile sistolik kan basıncı değerleri arasında korelasyon bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda iskemik ya da hemorajik inme ile acil servise başvuran hastaların MPV, PLT ve MPV/PLT değerleri ile hastaların demografik özellikleri, triaj kodu, sonlanımı, hastaların vital parametreleri ve GKS skorları arasındaki ilişki değerlendirilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda hastaların sistolik kan basıncı, yaşı ile MPV/PLT oranları arasında korelasyon bulunmuştur. Hastaların başvuru anındaki triaj kodu ve GKS skorları, sonlanımı ile MPV/PLT oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. İskemik ve Hemorajik inme gruplarında, MPV/PLT oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Acil Servis, Hemorajik İnme, İskemik İnme, Ortalama Trombosit Hacmi, Platelet

#### Abstract

**Objective:** Since mortality and morbidity rates due to acute stroke are high, it is important to predict early prognosis in these patients. The relationship between mean platelet volume (MPV), Platelet (PLT) and MPV/PLT values of patients diagnosed with ischemic or hemorrhagic stroke in the emergency department, and demographic characteristics, triage code, outcome, vital parameters of patients, and Glasgow Coma Scale (GCS) were tried to be evaluated.

**Materials and Methods:** This study was carried out retrospectively on 200 patients over the age of 18 who applied to the 3rd Stage University Hospital Emergency Department and were diagnosed with ischemic or hemorrhagic stroke as a result of the examinations.

**Results:** A total of 200 patients, 116 (58%) of whom were men, were included in our study. The mean age of the patients was 68 years. It was seen that 178 (89%) of the patients were diagnosed with ischemic stroke and 22 (11%) with hemorrhagic stroke. A correlation was found between the patients' age and MPV / PLT ratios ( $p < 0.05$ ). Systolic and diastolic blood pressure of the patients are evaluated; a correlation was found between MPV / PLT ratio and systolic blood pressure values, it is statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In our study, we tried to evaluate the relationship between MPV, PLT and MPV / PLT values of patients admitted to the emergency department with ischemic stroke or hemorrhagic stroke, and the demographic characteristics, triage code, outcome, vital parameters and GCS scores of the patients. In our study, a correlation was found between systolic blood pressure and age of the patients MPV / PLT ratios. No statistically significant correlation was found between the triage code and GCS scores, outcome and MPV/PLT ratios at the time of admission. No significant difference was found between MPV/PLT rates in the ischemic and hemorrhagic stroke groups.

**Keywords:** Emergency Medicine, Hemorrhagic Stroke, Ischemic Stroke, Mean Platelet Volume, Platelet

### 1. Giriş

İnme, herhangi bir neden olmaksızın ani gelişip, fokal veya generalize serebral disfonksiyonla karşımıza çıkabilen, geçici ya da kalıcı olabilen ve bazen de ölüm ile seyreden vasküler nedenli klinik bir tablodur [1]. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de toplam ölümlerin %15’ini oluşturan ikinci sırada ki ölüm nedenidir [2].

İnme; iskemik ve hemorajik olarak iki grupta incelenmektedir. Dünyadaki inme vakalarının yaklaşık %85’ini iskemik, %15’ini de hemorajik inmeler oluşturmaktadır [3,4]. Ülkemiz verilerine göre de %72’si iskemik ve %28’si hemorajik inme olarak raporlanmıştır [5]. İlk 30 gün içinde ölüm oranları iskemik inmede %8-20 iken hemorajik inme de %30-55 seviyesindedir. Ölümlerin yaklaşık %50 si ilk 2 günde meydana gelmekte olup, %6’sı ise hastaneye ulaşmadan gerçekleşmektedir [6]. Ölüm genellikle; primer nörolojik hasar, immobilitate, kardiyak nedenler, malignite vs. gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır [7].

Akut inmeye bağlı mortalite ve morbidite oranları yüksek olduğundan bu hastaların erken mortalite ve prognoz öngörüsünü yapmak önemlidir. Son yıllarda koroner arter hastalıkları, kanser ve inme gibi mortalitesi yüksek hastalıkların erken tanısını koyup, mortalitesini erken dönemde öngörmek amacıyla klinik bulgular, skorlama sistemleri, biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalar revaçtadır.

Bu çalışmada da ucuz ve erişilebilirliği yüksek olan Tam Kan Sayımı tetkiki kullanılarak prognostik değerlendirme yapılmaya çalışılmıştır. Prognostik değerlendirmede Ortalama Platelet Hacmi (MPV) ve Platelet (PLT)değerleri, MPV/PLT oranı ile inme hastalarının Glaskow Koma Skorları (GKS) arasında ilişki olup olmadığı, hastalığın sonlandırılma şekli ve demografik özellikleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

### 2. Materyal ve Metot

01.11.2019-01.05.2020 tarih aralığında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Acil servisine başvurup, yapılan tetkikler neticesinde non-travmatik hemorajik ve iskemik inme tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hasta verileri hastane otomasyon sistemi “Probel” üzerinden temin edilmiş olup, ICD koduna göre SVO tanısı almış hastaların demografik özellikleri ile MPV, PLT değerlerine ve MPV/PLT oranına bakılmıştır. Bu değerler ile servis, yoğun bakım yatışı ya da taburculuk arasında bir ilişki olup olmadığı, başvuru anındaki triaj

kodları, GKS skorları, kan basıncı değerleri, kalp hızı değerleri ile MPV/PLT oranları arasında ilişki olup olmadığı, 65 yaş üstü ve 65 yaş altı yaş gruplarında bu oranın hangi yönde etkilenmiş olduğu değerlendirilmiştir. 18 yaş altında olma, son 1 hafta içinde geçirilmiş kafa travması öyküsü olması, tanılı koagülasyon bozukluğunun olması ve gebelik durumu olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmanın tanımlayıcı analizleri için SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. İkili karşılaştırmalar için, normal dağılıma uyan veriler için parametrik testlerden, Student t testi , One-Way-Anova testi ve Pearson Korelasyon testi, normal dağılıma uymayan veriler için de Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.

Çalışma ile ilgili etik kurul onayı, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından alınmıştır.

### 3. Bulgular

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında; çalışma grubunu 116 erkek (%58) 84 kadın (%42) hasta oluşturmaktaydı. Olguların yaş ortalaması 68 yıl olup, olguların yaş aralığı 25-94 yıl idi. Erkek olguların yaş ortalaması 66,25 ve kadın olguların yaş ortalaması 70,75 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %41’ini (N=82) 65 yaş üzeri hastalar oluşturmaktaydı.

Hastaların cinsiyetine göre tanı dağılımı incelendiğinde 116 erkek hastanın 102’sinin İskemik SVO, 14’ünün de Hemorajik SVO olduğu, kadın hastaların ise 76’sının iskemik SVO, 8’inin hemorajik SVO tanısı aldığı tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 200 hasta değerlendirildiğinde 178 hastanın iskemik inme (%89), 22 hastanın hemorajik inme (%11) tanısı aldığı saptanmıştır.

Hastaların cinsiyeti ile hastaların PLT-MPV ve MPV/PLT değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p>0.05).

Hastaların yaşı ve MPV/PLT oranları arasındaki korelasyon bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05) (Tablo 1).

65 yaş üstü hasta grupları ve 65 yaş altı hasta grupları arasındaki MPV-PLT ve MPV/PLT değerlerine bakıldığında iki yaş grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p> 0.05).

İskemik ve Hemorajik İnme gruplarında MPV, PLT ve MPV/PLT oranlarının değerlendirildiğinde, her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 2).

**Tablo 1.** Yaş ve MPV/PLT Korelasyonu

		YAŞ	PLT	MPV	MPV/PLT
YAŞ	Pearson Correlation	1	-,052	,107	,140*
	Sig. (2-tailed)		,469	,132	,048
	N	200	200	200	200
PLT	Pearson Correlation	-,052	1	-,316**	-,629**
	Sig. (2-tailed)	,469		,000	,000
	N	200	200	200	200
MPV	Pearson Correlation	,107	-,316**	1	,363**
	Sig. (2-tailed)	,132	,000		,000
	N	200	200	200	200
MPV/PLT	Pearson Correlation	,140*	-,629**	,363**	1
	Sig. (2-tailed)	,048	,000	,000	
	N	200	200	200	200

**Tablo 2.** İskemik ve Hemorjik Grupta MPV-PLT ve MPV/PLT

	TANI	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Error Mean
PLATELET	İskemik	178	252,31	110,984	8,319
	Hemorajik	22	252,86	79,564	16,963
MPV	İskemik	178	9,555	1,1370	,0852
	Hemorajik	22	9,750	1,4745	,3144
MPV/PLT	İskemik	178	,0448	,02565	,00192
	Hemorajik	22	,0443	,02302	,00491

Çalışmaya katılan hastaların başvuru anındaki triaj kodu değerlendirilmesinde 103 hastanın kırmızı, 97 hastanın sarı triaj kodu aldığı saptanmıştır. Triaj kodları da MPV, PLT ve MPV/PLT oranlarına göre değerlendirildiğinde; triaj kodları ve MPV/PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hastaların GKS skorları ile MPV, PLT ve MPV/PLT değerleri arasında korelasyon, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hastaların sistolik kan basınçları ile MPV/PLT oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 3).

Hastaların yoğun bakım,servis yatışı ya da taburcu olma durumları ile MPV, PLT ve MPV/PLT değerleri arasında ilişki olup olmadığı, 65 yaş üstü ve

arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4).

#### 4. Tartışma

İnme tüm dünyada kalıcı sakatlığın en sık, demansın 2. en sık, ölümün ise 3. en sık nedenidir [8]. İnme tipleri arasında %87 ile en sık iskemik inme görülür. Akut inmeye bağlı mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olmasından dolayı bu hastaların erken mortalite öngörüsünü yapmak önemlidir.

Çalışmamızda oldukça ulaşılabilir bir laboratuvar tetkiki olan hemogram parametrelerinden MPV ve PLT değerlerine bakılarak; inme hastalarında servis, yoğun bakım yatışı ya da taburculuk arasında bir ilişki olup olmadığı, kan basıncı değerleri ile MPV/PLT oranları

**Tablo 3.** Kan Basıncı ve MPV-PLT , MPV/PLT Korelasyonu

		PLT	MPV	MPV/PLT	SISTOLİK	DIYASTOLİK
PLATELET	Pearson Corr.	1	-,316**	-,629**	-,159*	-,103
	Sig. (2-tailed)		,000	,000	,024	,147
	N	200	200	200	200	200
MPV	Pearson Corr.	-,316**	1	,363**	,053	,116
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,456	,101
	N	200	200	200	200	200
MPV/PLT	Pearson Corr.	-,629**	,363**	1	,150*	,085
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,034	,232
	N	200	200	200	200	200
SISTOLİK	Pearson Corr.	-,159*	,053	,150*	1	,701**
	Sig. (2-tailed)	,024	,456	,034		,000
	N	200	200	200	200	200
DIYASTOLİK	Pearson Corr.	-,103	,116	,085	,701**	1
	Sig. (2-tailed)	,147	,101	,232	,000	
	N	200	200	200	200	200

**Tablo 4.** Hasta Sonlanımı MPV/PLT ilişkisi

	SONLANIM	N	Mean Rank
PLT	Yoğun Bakım	104	97,61
	Servis	76	108,20
	Taburcu	20	86,28
	Total	200	
MPV	Yoğun Bakım	104	96,52
	Servis	76	102,49
	Taburcu	20	113,60
	Total	200	
MPV/PLT	Yoğun Bakım	104	102,00
	Servis	76	94,42
	Taburcu	20	115,83
	Total	200	

65 yaş altı yaş gruplarında bu oranın hangi yönde etkilendiği değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ayrıca hastaların başvuru anındaki triaj kodu ile MPV, PLT, MPV/PLT değerleri arasında ilişki olup olmadığı da değerlendirilmiştir.

Ntaios ve ekibinin 2011 yılında RDW değeri ile inmenin fonksiyonel sonuçlarının ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında hastaların yaş ortalamasını 72 olarak tespit etmişlerdir [9]. Buna benzer olarak Yoneda ve ark. [10] çalışmalarında yaş ortalamasını 70±11 olarak, Reganon ve ark. [11] 65.3±8.2, Williams ve ark. [12] 64±3 olarak hastalıkların sıklığı da artmaktadır. 2606 hastanın değerlendirildiği bir çalışma, kadınların daha ileri yaşta (ortalama kadınlarda 70 ve erkeklerde 65) ve daha ciddi klinikle inme geçirdiğini göstermiştir [13]. Demirci ve ark.'nın çalışmasında ise yaşla birlikte inme oranında artışın 70 yaş üstü kadınlarda daha belirgin olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur [14]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadın hastaların yaş ortalaması (70.75), erkek hastaların yaş ortalamasından (66.25) daha yüksek bulunmuştur. Hipertansiyon, hem iskemik inme hem de intrakraniyal kanama için majör bir risk faktörüdür. Kan basıncı ve inme riski arasında sürekli, kademeli ve tutarlı bir ilişki vardır. Kan basıncı arttıkça, hipertansif aralıkta olmasa bile, inme riski de artar. Hipertansiyon endotel disfonksiyonuna neden olarak ateroskleroza artırır, ayrıca idiyopatik atrial fibrilasyon içinde bir risk faktörüdür [15] İskemik ve hemorajik inmeyi önlemenin en etkili stratejisi hipertansiyon tedavisidir [16]. Türkiye verilerine bakacak olursak

Somay ve ark.'nın yaptıkları inme risk faktörleri ile ilgili çalışmalarında inme gelişimi açısından hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus'u en önemli risk faktörleri olarak belirtmişlerdir. Hipertansiyon (%60,1) en sık saptadıkları risk faktörüdür [17]. Çalışmamızda hastaların komorbid hastalıkları değerlendirilirse de başvuru anındaki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine bakılmış ve elde edilen ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, normal sınırın üzerinde bulunmuştur (Sistolik Kan Basıncı:151.59 mm/Hg, Diyastolik Kan Basıncı 87.27 mm/Hg). Literatür ile benzer olarak hastaların sistolik kan basınçları ile MPV/PLT oranı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Nadar ve ark.'ı yaptıkları çalışmada serebrovasküler hastalık için bir risk faktörü olan hipertansiyonun MPV üzerine olan etkisini incelemişler ve hipertansif hastalarda MPV'nin hipertansiyonu olmayan hastalara göre anlamlı yüksek olduğunu, 6 aylık izlemde sistolik ve diastolik kan basıncında düşüş gözlenenlerde MPV'nin de anlamlı düştüğünü bildirmişlerdir [18]. Bizim çalışmamızda ise diyastolik kan basıncı ile MPV değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmazken, sistolik kan basıncı ile MPV/PLT değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Plateletler aterosklerotik plağın erozyonu veya rüptüründen sonra trombus oluşumuna sağladıkları katkı ile iskemik inme patofizyolojisinde kilit rol alırlar. MPV olarak ölçülen platelet hacmi, platelet aktivasyonunun ve fonksiyonunun iyi bir göstergesidir. İri plateletler daha dens granüller içerirler, küçük plateletlere göre metabolik olarak daha aktifler ve yüksek trombotik potansiyel taşırlar. Önceki çalışmalarda artmış MPV miyokard infarktüsü, kronik vasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi arasındaki ilişki ortaya konmuştur [19,20].

Arıkanoglu ve ark. yaptıkları çalışmada iskemik inmeli hastaların MPV ortalamasını  $8.6\pm 1.95$  olarak bulmuşlardır ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir [21]. Tamer ve ark.'nın inme hastaları üzerinde yaptıkları çok merkezli araştırmada ise kontrol grubu ve hasta grubunda MPV değerleri arasında fark saptamamışlardır [22]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak MPV değeri hemorajik inmeli grupta  $9.75\pm 1.47$ , iskemik inmeli grupta  $9.55\pm 1.13$  bulunmuş ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

O'Malley ve ark. yaptıkları çalışmada inme grubunda MPV değerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır ama inme alt tipleri arasında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir [23]. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak iskemik SVO ve Hemorajik SVO'da MPV değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. İskemik ve Hemorajik SVO'da MPV/PLT oranları

arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Literatür taraması yapıldığında, iskemik ve hemorajik inmeli hastaların, acil servise başvuru anında GKS skorunu ve triaj kodunu değerlendiren çalışma yoktur. Benzer şekilde hastaların sonlanımı ile ilgili de çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda hem iskemik hem hemorajik inmeli hastaların başvuru anındaki GKS skoru ve triaj kodu ile MPV-PLT ve MPV/PLT oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Çalışmamızda hasta sonlanımı ile MPV-PLT ve MPV/PLT oranları arasında da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

## 5. Sonuç

Her geçen gün yaşanan nüfusla beraber inme insidansı da artmaktadır. SVO'nun erken tanı ve tedavisi için yıllardır çeşitli yollar aranmaktadır. Çalışmamızda MPV, PLT ve MPV/PLT değerleri ile sadece sistolik kan basıncı ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Gelişen teknoloji ve görüntüleme tekniklerine ulaşım kolay da olsa hastaların prognostik değerlendirilmesinin yapılması için daha ulaşılabilir ve hızlı tetkikler göz önünde bulundurulmalıdır.

## Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızda MPV, PLT ve MPV/PLT değerlerini değerlendirirken, bu değerleri etkileyebilecek olan Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus ve Koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıkların çalışma içinde incelenmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca çalışmanın tek merkezli yapılmış olması nedeniyle veriler tüm bölgeyi kapsamamaktadır.

## Referanslar

1. Weinberger, J. Stroke and TIA, *Geriatrics*, 2002,57, 1
2. Ozturk, S. Serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ve risk faktörleri-Dünya ve Türkiye perspektifi, *Turkish Journal of Geriatrics*, 2009, 13(1), 51-58.
3. Raymond, AD, Victor, M, Ropper, AH, Principles of neurology, In: Cerebrovascular Diseases, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2006, 34, pp 660-667.
4. Sacco, R.L. Pathogenesis, classification, and epidemiology of cerebrovascular disease, Merrit's Textbook of Neurology, 1995, 227.
5. Utku, U, Çelik, Y. Stroktta Etiyoloji, Sınıflandırma ve risk faktörleri, Ed: Balkan S, *Serebrovasküler Hastalıklar*, 2009, 51-62.
6. Utku, U, Çelik Y. Stroktta Etiyoloji, Sınıflandırma ve risk faktörleri, Ed: Balkan S, *Serebrovasküler Hastalıklar*, 2005, 167-179.
7. Bamford, J, Dennis, M, Sandercock, P, Burn, J, Warlow, C, The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1990, 53(10), 824-829.
8. Deb, P, Sharma, S, Hassan, K. M, Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis, *Pathophysiology*, 2010,17(3), 197-218.
9. Ntaios, G, Gurer, O, Faouzi, M, Aubert, C, Michel, P. Red cell distribution width does not predict stroke severity or functional outcome, *International Journal of Stroke*, 2012, 7(1), 2-6.
10. Yoneda, Y, Okuda, S, Hamada, R, Toyota, A, Gotoh, J, Watanabe, M. et all., Hospital cost of ischemic stroke and

- intracerebral hemorrhage in Japanese stroke centers, *Health Policy*, 2005, 73(2), 202-211.
11. Reganon, E, Vila, V, Martínez-Sales, V, Vaya, A, Lago, A, Alonso, P, et al., Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke, *Thrombosis research*, 2003, 112(4), 217-221.
  12. Williams, L.S, Bruno, A, Rouch, D, Marriott, D.J, et al. Stroke patients' knowledge of stroke: influence on time to presentation, *Stroke*, 1997, 28(5), 912-915.
  13. Arrich, J, Müllner, M, Lalouschek, W, Greisenegger, S, Crevenna, R, Herkner, H. Influence of socioeconomic status and gender on stroke treatment and diagnostics, *Stroke*, 2008, 39(7), 2066-2072.
  14. Demirci, S, Yalçiner, B. Z, Bakaç, G, Dayan, C, Aysal, F, Baybaş, S, Risk Factors That Affect Stroke Recurrence, *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 2010, 23(1), 38.
  15. Polovina, M, Potpara, T, Giga, V, Stepanović, J, Ostojić, M, Impaired endothelial function in lone atrial fibrillation, *Vojnosanitetski pregled*, 2013, 70(10), 908-914.
  16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies, *Lancet*, 2002, 360(9349), 1903-13.
  17. Somay, G, Topaloğlu, P, Somay, H, Araal, Ö, Halaç, G.U, Bulkan, M, Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes in different age groups: a hospital-based study, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2006, 36(1), 23-29.
  18. Nadar, S.K, Lip, GY, Blann, A.D, Platelet morphology, soluble P selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke, *Thrombosis and haemostasis*, 2004, 92(12), 1342-1348.
  19. Kishk, Y. T, Trowbridge, E. A, Martin, J. F. Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site, *Clinical Science*, 1985, 68(4), 419-425.
  20. Kario, K, Matsuo, T, Nakao, K, Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis, *Clinical & Laboratory Haematology*, 1992, 14(4), 281-287.
  21. Arikanoğlu, A, Yucel, Y, Acar, A, Cevik, M. U, Akil, E, Varol, S, et al. The relationship of the mean platelet volume and C-reactive protein levels with mortality in ischemic stroke patients, *European Review of Medical Pharmacological Science*, 2013, 17(13), 1774-1777.
  22. Tamer, D, Fevzi, Y, Deniz, A. E, Cemil, K, Fatih, B, Cihat, Y, et al., The value of serum mean platelet volume in ischaemic stroke patient, *Journal of Pakistan Medical Association*, 2013, 63(63), 1509-10.
  23. O'malley, T, Langhorne, P, Elton, R. A, Stewart, C, Platelet size in stroke patients, *Stroke*, 1995, 26(6), 995-999.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.







ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 38-41

## Acil Servise Göğüs Ağrısı ile Başvuran Hastalarda Perfüzyon İndeksi ve Pleth Variability Index'in Diagnostik Etkinliği

### Diagnostic Efficacy of Perfusion Index and Pleth Variability Index in Patients Admitted to the Emergency Department with Chest Pain

Durali Güllü<sup>1</sup>, Hamit Hakan Armağan<sup>2</sup>, Kıvanç Karaman<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Hakkari State Hospital, Department of Emergency Medicine, Hakkari, Turkey.

<sup>2</sup>Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Isparta, Turkey.

<sup>3</sup>Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Muğla, Turkey.

e-mail: duraligullu@hotmail.com, hhakan2002@yahoo.com, kiwanckaraman@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-4499-724X

ORCID: 0000-0002-5749-3753

ORCID:0000-0002-4105-2785

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Kıvanç Karaman

Gönderim Tarihi / Received: 01.06.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 30.08.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.946307

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Akut koroner sendrom (AKS) dünya çapında ölümlerin en önemli sebebidir. Bu nedenle acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda hızlı bir şekilde ayırıcı tanı ve tedavinin yapılması gerekmektedir. Hızlı tanı ve tedavinin hayat kurtarıcı olduğu bu patolojide her geçen gün yeni tanı yöntemleri öne sürülmektedir. Bu çalışma ile göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların değerlendirilmesinde Perfusion Index (PI) ve Pleth Variability Index (PVI) ölçümlerinin katkısının ortaya konulması amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Acil servise göğüs ağrısı ile 01/04/2019-01/10/2019 tarihleri arasında başvuran bütün erişkin hastalara rutin klinik işleyiş sırasında çalışmaya kör olan eğitimli bir triaj hemşiresi tarafından Masimo Radical 7 Pulse Oksimetre Cihazı ile PI and PVI ölçümü yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, PI, PVI, HEART skoru, EKG bulguları ve troponin değerleri kayıt edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 96 (%62,3)'sı erkek, toplam 154 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması erkeklerde 55.1 ±18.2, kadınlarda 56,8 ±20,2, toplamda 56,3±18,9 yıl olarak hesaplandı. Hastaların 66 (%42,8)'sinin AKS tanısı ile hastaneye yatırıldığı, 88(%57,2) hastanın ise taburcu edildiği saptandı. AKS tanısı alan hastalar ile taburcu edilen hastalar karşılaştırıldığında; yatan hastaların istatistiksel olarak daha yüksek Troponin, HEART skoru ve yaş ortalaması sahip olduğu görüldü. İki grup arasında PI ve PVI açısından bir farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** PI ve PVI'nin acil serviste AKS şüphesi ile değerlendirilen hastaların yönetiminde acil hekimlerine katkısının sınırlı olacağı görüşündeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Akut koroner sendrom, Göğüs ağrısı, Perfüzyon indeksi, Pleth variability index

#### Abstract

**Objective:** Acute coronary syndrome (ACS) is the leading cause of death worldwide. Therefore, rapid differential diagnosis and treatment is required in patients who present to the emergency department (ED) with chest pain. In this disorder, in which rapid diagnosis and treatment are life-saving, novel diagnostic methods are being proposed every day. This study aimed to reveal the contributions of the Perfusion Index (PI) and the Pleth Variability Index (PVI) measurements to management of patients with chest pain.

**Materials and Methods:** PI and PVI measurements were carried out during routine clinical procedure by a trained triage nurse who was blinded to the study using the Masimo Radical 7 Pulse Oximetry Device in all adult patients who were admitted to the ED with the complaint of chest pain between April 1st, 2019 and October 1st, 2019. The demographic characteristics, PI, PVI, HEART score, ECG findings, and troponin levels were recorded.

**Results:** A total of 154 patients, 96 (62.3%) of whom were males, were included in our study. The mean age was calculated as  $55.1 \pm 18.2$  years in men,  $56.8 \pm 20.2$  years in women, and  $56.3 \pm 18.9$  years in total. Of all patients, 66 (42.8%) were hospitalized with ACS diagnosis, and 88 (57.2%) were discharged from ED. The hospitalized patients had statistically higher values for Troponin, HEART score, and mean age. There was no difference between the two groups regarding PI and PVI.

**Conclusion:** We think that the contributions of PI and PVI to emergency physicians in the management of patients who are evaluated with suspicion of ACS in the ED will be limited.

**Keywords:** Acute coronary syndrome, Chest pain, Perfusion Index, Pleth Variability Index

## 1. Introduction

Acute Coronary Syndrome (ACS) is the most important cause of death worldwide and one of the most critical disorders that need to be diagnosed rapidly in patients who present to the emergency department (ED) with chest pain. For this reason, guidelines have recommended that electrocardiography (ECG) should be performed within the first ten minutes of admission, and an investigation for the cardiac enzymes should be performed immediately after obtaining a focused story in patients presenting to the ED with chest pain [1,2]. In this disorder, in which rapid diagnosis and treatment are life-saving, new diagnostic methods are being proposed day by day.

Photoplethysmography is commonly used in patient monitoring as a noninvasive method based on the absorption of infrared light by tissues. Due to pulsatile blood flow in peripheral tissues, the amount of light absorbed varies with each heartbeat. Perfusion Index (PI) is a parameter determined by comparing the amount of infrared light recorded by the photoplethysmograph in both the pulsatile and non-pulsatile periods in a specific region (e.g., the hand finger or foot) and believed to be a reliable indicator of peripheral perfusion [3]. Pleth Variability Index (PVI) is a parameter that measures the changes in PI due to the ventilatory cycle and is considered to be an indicator of cardiac output and intravascular volume [3]. Due to their properties, it is evident that both PI and PVI are closely associated with cardiac function.

This study aimed to reveal the contributions of the PI and PVI to the rapid assessment and diagnosis of patients with chest pain, a significant and common indicator of cardiac dysfunction.

## 2. Materials and Methods

This study was a prospective, cross-sectional, single-center study conducted in patients admitted to the ED of Suleyman Demirel University Hospital, Isparta. Ethical approval was obtained from the local ethics committee (protocol# 2018/206). This study was supported by Suleyman Demirel University Scientific Research Projects Coordination Unit (project no: TTU-2019-6951)

PI and PVI measurements were performed by a trained triage nurse, blinded to the study, using the Masimo Radical-7 Pulse Oximetry Device (Masimo Corporation, Irvine, CA) during the routine clinical

evaluation process such as anamnesis, physical examination, and ECG in all adult patients (age > 18 years) who presented to the ED with acute-onset chest pain between April 1st, 2019 and October 1st, 2019. The oximeter probe used for measuring PI and PVI was placed at the index fingertip of the right hand, and the value was recorded after a fixed value was observed on the monitor or after waiting for 60 seconds. Triage nurses working in the ED are regularly trained on using the device for measurement. Then, the patients whom emergency physicians followed up with the preliminary diagnosis of ACS were included in the study. All patients included in this study were diagnosed and treated according to the American Heart Association's guideline for managing ACS in adults [1,2]. The patients' demographic characteristics (age, gender), systolic/diastolic blood pressures (SBP/DBP), Heart Rate (HR), PI, PVI measured at admission, the HEART score, ECG findings (ST-elevation/non-specific changes/normal) and high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) values were recorded.

Patients who did not have a preliminary diagnosis of ACS at the initial evaluation and did not undergo cardiac follow-up, who were diagnosed with ACS in a peripheral center and referred to cardiology, those with a history of peripheral artery disease, a chest trauma within the last week, a non-cardiac diagnosis such as pneumonia or pneumothorax that explained the chest pain, and pregnant patients were excluded from the study.

### 2.1. Statistical Analysis

The study's data were evaluated for statistical analysis using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, version 22 software. The Kolmogorov-Smirnov test assessed the normalization of numerical data distribution. Since numerical data did not have a normal distribution, the Mann-Whitney U test was used for statistical analysis, and descriptive statistics were shown as mean  $\pm$  standard deviation and median (min-max). The Chi-square test was used to make statistical analyses for categorical variables, and descriptive statistics were shown as frequency (%).  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## 3. Results and Discussion

### 3.1. Results

A total of 154 patients, 96 (62.3%) of whom were males, were included in our study. The average age was  $55.1 \pm 18.2$  years in males,  $56.8 \pm 20.2$  years in females, and  $56.3 \pm 18.9$  years in general. The

demographic, clinical, and laboratory values of the patients were presented in detail in Table 1.

**Table 1.** Demographic, clinical, and laboratory data of patients

<b>Gender (n)</b>	<b>Male</b>	<b>96 (%62.3)</b>
	Female	58 (%37.7)
<b>Age (year)</b>	Male	55.1 ±18.2
	Female	56.8 ±20.2
	Total	56.3 ±18.9
<b>Blood pressure (mmHg)</b>	Systolic	136.7 ±24.4
	Diastolic	80.3 ±14.2
<b>Pulse (beats/min)</b>		81.5 ±17.7
<b>ECG (n)</b>	ST elevation	15 (%9.4)
	Non-specific change	44 (%27.3)
	Normal	95 (%63.3)
<b>Intermediate Outcome (n)</b>	Hospitalization	66 (%42.8)
	Discharge	88 (%57.2)
<b>High-sensitivity cardiac troponin T (ng/ml)</b>		0.068 ±0.217
<b>HEART score</b>		4.8 ±2.3
<b>PI</b>		4.4 ±3.0
<b>PVI</b>		21.7 ±11.2

ECG: Electrocardiography, PI: Perfusion Index, PVI: Pleth Variability Index

It was found that the cardiology department hospitalized 66 (42.8%) patients with ACS diagnosis. When the patients diagnosed with ACS and the discharged patients were compared, it was found that the hospitalized patient group had statistically significantly higher hs-cTnT value, HEART score, and average age. There were no significant differences between the two groups regarding PI and PVI values (Table 2).

**Table 2.** Comparison of the hospitalized and discharged patients

	<b>Hospitalized (n:66)</b>	<b>Discharged (n:88)</b>	<b>p-value</b>
<b>Age (years)</b>	63.20 ±13.79	51.35 ±20.61	<b>&lt;0.001</b>
<b>Gender (m/f)</b>	46/20	50/38	0.077
<b>Systolic blood pressure (mm Hg)</b>	140.0 ±25.1	134.3 ±23.7	0.223
<b>Diastolic blood pressure (mmHg)</b>	81.2 ±13.1	79.6 ±15.1	0.599
<b>Pulse (beats/min)</b>	81.6 ±17.7	81.4 ±17.7	0.716
<b>High-sensitivity cardiac troponin T (ng/ml)</b>	0.138 ±0.310	0.010 ±0.014	<b>&lt;0.001</b>
<b>HEART score</b>	6.64 ±1.72	3.57 ±1.83	<b>&lt;0.001</b>
<b>PI</b>	4.81 ±3.09	4.11 ±2.92	0.140
<b>PVI</b>	23.26 ±13.84	20.53 ±8.80	0.445

PI: Perfusion Index, PVI: Pleth Variability Index

### 3.2. Discussion

Our study revealed that the PI and PVI values measured at admission in patients with chest pain who were followed up with suspicion of ACS in the ED were not effective in diagnosing ACS. PI and PVI measurements, which are considered objective indicators of peripheral circulatory disorders, have been investigated in many clinical disorders [3-6]. On the other hand, to the best of our knowledge, there is no study in the literature investigating PI and PVI measurements' effectiveness in ACS patients. In this respect, our study is important because it is the first study in the literature. Our study showed that the patient group hospitalized with ACS diagnosis had a higher age, hs-cTnT value, and HEART score as expected. These results were valuable since they showed that our study was compatible with the literature and that our results could be generalized. PI has been an increasingly commonly used method for peripheral perfusion measurement in recent years. Various studies have shown that a PI value above 1.4 was an indicator of impaired peripheral perfusion [4]. On the other hand, controversial results have been reported in studies on PI in the ED. While Pirneskoski et al. suggested that pulse photoplethysmography wave amplitude could be used for patient assessment in the emergency room, Oskay et al. reported that PI was an insignificant parameter to predict the hospitalization and mortality status in the ED [7,8]. Even though only patients with chest pain were studied in our study, PI was an insignificant

parameter to decide for hospitalization in the ED or diagnosing ACS. Besides, both PI and PVI were previously shown to be affected by sympathetic activity [9,10]. In this respect, the fact that there were no differences between the two groups regarding hemodynamic parameters (SBP, DBP, HR) supports the absence of any difference between the groups regarding PI and PVI values.

PVI is a new parameter based on measuring dynamic changes in PI due to the ventilatory effect. Even though its use has been suggested to be limited in patients with spontaneous breathing due to difficulties in keeping the ventilatory pressures fixed, it has been considered that PVI provided information about the intravascular volume and cardiac functions to the clinicians [9]. Keller et al. reported in patients with spontaneous breathing that while cardiac output increased with passive leg raising, PVI decreased significantly, and the other hemodynamic parameters did not change significantly [11]. We hypothesized that PVI might have a role in diagnosing ACS in patients with chest pain, considering that myocardial infarction would affect cardiac output and thus, would cause a change in PVI, but our study revealed no significant difference between patients diagnosed with ACS and those who were discharged.

#### Study Limitations

Our study involved various limitations besides being primarily single-centered. A detailed comparison of ACS types could not be made in the patients included in our study. The cause of this situation was the relatively small number of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), and more importantly, this study aimed to investigate the effectiveness of PI and PVI in ACS diagnosis.

#### 5. Conclusion

In conclusion, PI and PVI have been promising as easily applicable, repeatable, and objective parameters that clinicians would benefit from in many fields such as peripheral perfusion, cardiac function, and cardiac output in recent years. On the other hand, even though we think that PI and PVI will have limited contributions to emergency physicians while evaluating their patients with suspicion of ACS in the ED, it is evident that more comprehensive studies with more cases are needed.

#### References

1. Amsterdam, E.A, Wenger, N.K, Brindis, R.G, Casey, D.E Jr, Ganiats, T.G, Holmes, D.R Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, 23, 64(24), e139-e228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
2. Gara, P.T, Kushner, F.G, Ascheim, D.D, Casey, D.E, Chung, M.K, de Lemos, J.A, et al., 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 61(4), e78, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012>.

3. Sahni, R, Noninvasive monitoring by photoplethysmography, *Clinics in Perinatology*, 2012, 39(3), 573-583, doi: 10.1016/j.clp.2012.06.012.
4. Lima, A.P, Beelen, P, Bakker, J, Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion, *Society of Critical Care Medicine*, 2002, 30(6), 1210-1213.
5. Chu, H, Wang, Y, Sun, Y, Wang, G, Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 2016, 30, 265-274, doi:10.1007/s10877-015-9742-3.
6. Karaman, K, Sağlam Gürmen, E, The role of peripheral perfusion index in differential diagnosis of cardiac and pulmonary-origin dyspnea in emergency service, *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 2020. doi:10.1177/1024907920944050.
7. Pirneskoski, J, Harjola, V.P, Jeskanen, P, Linnamurto, L, Saikko, S, Nurmi, J, Critically ill patients in emergency department may be characterized by low amplitude and high variability of amplitude of pulse photoplethysmography, *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2013, 24, 21, 48, doi: 10.1186/1757-7241-21-48.
8. Oskay, A, Eray, O, Dinc, S.E, Aydin, A.G, Eken, C, Prognosis of Critically ill patients in the ED and value of perfusion index measurement: a cross-sectional study, *The American Journal of Emergency Medicine*, 2015, 33(8), 1042-1044.
9. Bennett, V.A, Aya, H.D, Cecconi, M, Evaluation of cardiac function using heart-lung interactions, *Annals of Translational Medicine*, 2018, 6(18), 356, doi: 10.21037/atm.2018.08.10.
10. Biais, M, Cottenceau, V, Petit, L, Masson, F, Cochar, J.F, Sztark, F, Impact of norepinephrine on the relationship between pleth variability index and pulse pressure variations in ICU adult patients, *Critical Care*, 2011, 12, 15(4), R168. doi: 10.1186/cc10310.
11. Keller, G, Cassar, E, Desebbe, O, Lehot, J.J, Cannesson, M, Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers, *Critical Care*, 2008, 12, R37, doi: 10.1186/cc6822.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 42-50

## İnsan Akciğer Hücre Hatlarında Noskapinin Antianjiogenik ve Apoptotik Etkileri

### Apoptotic and Antiangiogenic Effects of Noscapine in Human Lung Cancer (A549) Cells

İzzet İslam<sup>1\*</sup>, Alper Karagöz<sup>2</sup>, İbrahim Bulduk<sup>3</sup>, Hande Aytuğ<sup>1</sup>, Funda Karabağ Çoban<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uşak University, The Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Molecular Biology and Genetics, Uşak, Turkey.

<sup>2</sup>Uşak University, Faculty of Science and Literature, Department of Molecular Biology and Genetics, Uşak, Turkey.

<sup>3</sup>Uşak University, School of Health, Department of Occupational Health and Safety, Uşak Turkey.

e-mail: izzetislam64@gmail.com, alper.karagoz@usak.edu.tr, ibrahim.bulduk@usak.edu.tr, handeaytugg@gmail.com, funda.karabag@usak.edu.tr

Orcid: 0000-0002-8498-7804

Orcid: 0000-0002-8178-223X

Orcid: 0000-0001-6172-7738

Orcid: 0000-0002-1109-1222

Orcid: 0000-0002-1565-3210

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: İzzet İslam

Gönderim Tarihi / Received: 04.06.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 02.11.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 947486

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri olan akciğer kanseri hem kadınlarda hem de erkeklerde en sık ölüme neden olan kanser türüdür.

İnsan alveolar karsinom hücrelerinden kaynaklanan A549 akciğer hücreleri, tip II alveolar hücre fenotipiyle eşleşmesine rağmen, insan primer alveolar epitel hücrelerinin sahip olduğu birçok özelliğe de sahiptir.

Noskapin, haşhaş somniferum (afyon) içindeki bileşenlerden oluşur. İlk olarak 1817'de Papaver somniferum'dan (afyon) izole edilmiştir. Morfinden sonra afyon bitkisinde (toplam bileşimin %10'una kadar) bulunan en bol opioidlerden oluşur. Narcotine, Nectodon, Nospin, Anarcotine ve (arkaik) Opiane olarak da bilinir ve S, R stereokimyasına sahip bir (-) izomerdir (fitalid-karbonda S stereokimyası ve izokinolin-karbonda R). Noskapin yapısal ve kimyasal olarak morfin, kodein, tebain, papaverin ve narsein gibi diğer afyon alkaloidlerinden farklıdır. Bu çalışmanın amacı, insan akciğer kanseri (A549) hücrelerinde noskapin'in apoptotik ve antianjiogenik etkilerinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, 40 ppm, 50 ppm, 60 ppm, 65 ppm, 70 ppm, 75 ppm, 80 ppm, 90 ppm ve 100 ppm konsantrasyonları kullanılmıştır.

**Bulgular:** Canlılık değerlerinin çoğalma deneyi oranı. Düşüğü gözlemlendi ve LD50 değeri 40 ppm olarak belirlendi. Kullanılan istatistiksel analiz: Analizlerin istatistiksel analizi SPSS Statistics 20,0 programı kullanılarak yapıldı. Bulgular: VEGF değerleri 20 ppm, 40 ppm ve 80 ppm noskapin konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre azaldı. 80 ppm'de PARP değerlerinde önemli bir düşüş oldu.

**Sonuç:** Bulgular sonucunda; Noskapin konsantrasyonlarının 10 ppm, 20 ppm olduğu düşünülmektedir. 40 ppm, VEGF seviyelerini düşürerek anjiyogenezi azaltabilir ve metastazı önleyebilir. PARP seviyeleri tüm noskapin konsantrasyonlarında azaldı, ancak en önemli fark 80 ppm'de görüldü.

**Abstract**

**Objective:** Lung cancer, one of the most important health problems today, is the most common type of cancer that causes death in both women and men.

Although A549 lung cells originating from human alveolar carcinoma cells match the type II alveolar cell phenotype, it also has many characteristics that human primary alveolar epithelial cells have.

Noscapine consists of the components in the poppy somniferum (opium). It was first isolated from Papaver somniferum (opium) in 1817. It consists of the most abundant opioids found in the opium plant (up to 10% of the total composition) after morphine. It is also known as Narcotine, Nectodon, Nospin, Anarcotine and (archaic) Opiane, and S is an (-) isomer with R stereochemistry (S stereochemistry in phthalid-carbon and R in isoquinoline-carbon). Noscapine is structurally and chemically different from other opium alkaloids such as morphine, codeine, thebaine, papaverine and narcein. The aim of the study is the investigation of the apoptotic and antiangiogenic effects of noscapine in human lung cancer (A549) cells.

**Materials and Methods:** In the study, concentrations of 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, 40 ppm, 50 ppm, 60 ppm, 65 ppm, 70 ppm, 75 ppm, 80 ppm, 90 ppm and 100 ppm were used in the proliferation experiment proportion of vitality values. It was observed that it decreased and the LD50 value was determined as 40 ppm. Statistical analysis used: Statistical analysis of the analyzes was performed using SPSS Statistics 20.0 program.

**Results:** VEGF values decreased at 20 ppm, 40 ppm and 80 ppm noscapine concentrations compared to the control group. There was a significant decrease in PARP values at 80 ppm.

**Conclusions:** As a result of the findings; It is thought that concentrations of noscapine 10 ppm, 20 ppm and 40 ppm can reduce angiogenesis and prevent metastasis by lowering VEGF levels. PARP levels decreased at all noscapine concentrations but the most significant difference was seen at 80 ppm noscapine concentration.

**Keywords:** A549, Noscapine, PARP, Papaver Somniferum, VEGF

---

**1. Introduction**

Turkey as well as in the whole world which is characterized by uncontrolled cell division and proliferation and located among the most common causes of cancer death; It is basically a genome disease that occurs as a result of changes in DNA, and then manifests itself with proteomics and metabolic changes as well as changes in the genome structure [1].

Genetic susceptibility, mutations, changes in hormones and changes in the immune system are the main factors that lead to cancer, but some external factors such as smoking and alcohol use, unbalanced diet, viral and bacterial infections, chemicals, radiation and air pollution can also play an effective role in cancer development [2].

It is important to diagnose and diagnose cancer at early stages in controlling cancer by decreasing the mortality rates due to cancer and increasing the survival time of patients. The methods used in cancer treatment are generally; Chemotherapy, radiotherapy, immune therapy, hormone therapy, targeted therapy and finally, surgical intervention [3].

Although one or a combination of these methods is preferred in the treatment, some undesirable side effects are observed in patients from time to time. There is a need for new treatment approaches that are more selective and effective that target only the relevant cancer cells, with minimizing toxic side effects. For this reason, in recent years, under the name of alternative medicine, there has been a tendency towards herbal treatments with natural and / or secondary metabolites containing anti-cancer properties. By determining effective cancer treatment strategies for target cancer cells, in order to diagnose cancer in the early stages, the changes in the protein mechanism as a result of the

metastasis of the related cancer should be determined precisely and protein biomarkers should be determined [4]. Lung cancer is a type of tumor that occurs as a result of uncontrolled and rapid division of different cell groups in the lung tissue and is categorized in different histopathological subclasses according to the lung tissue group in which it develops. In general, as in other cancer groups, lung cancer is a multifactorial disease and a serious health problem that occurs as a result of the accumulation of genetic and epigenetic changes [5].

A549 cells D.J. It was isolated from lung carcinoma tissue of a 58-year-old male from Central Asia in 1972 by Giard et al. [6]. These isolated cells were cultured for 1000 generations and it was concluded that these cells were immortal [7]. There are two types of alveolar cells. Type I covers 96% of the inner surface of the alveoli and it is difficult to produce in vitro. Type II, on the other hand, takes up less surface and has many functions. In addition, type II cells are the progenitor cells of type I cells. Although A549 lung cells originating from human alveolar carcinoma cells match the type II alveolar cell phenotype, they also have many characteristics of human primary alveolar epithelial cells [8,9]. Therefore, it has widespread use as a model not only in lung cancer models but also in in vitro studies of human alveolar epithelial cells [10,11,7].

While lung cancer constitutes 13.4% of all cancers, lung cancer is responsible for 28.4% of all cancer deaths. While 5-year survival is 52% in non-pulmonary cancers, it is 14% in lung cancer, and mortality has increased even more despite increasing treatment methods [12].

Noscapine closed formula is C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO and its molecular weight is 413.43 g / mol. Its melting point is

176 oC. Noscapine contains 63.91% C, 5.61% H, 3.39% N and 27.09% O atoms. Since it was thought to be narcotic in the past, the name of noscapine, which was called narcotine, was changed when the antitussive (cough suppressant) property was discovered. The cough-suppressing properties of codeine are the same. It is used as a medicine in medicine because of its antitussive properties [13,15].

Joshi's team found that noscapine, an opium-derived alkaloid, is a potent anti-tumor agent. This discovery was so surprising and exciting because noscapine has been used medically as an antitussive in humans and experimental animals, with little side effects and no addictive burden. In addition, its water solubility and feasibility for oral solubility is a valuable advantage over many other drugs for cancer therapy. As an anti-tumor agent, it induces apoptosis in various cell lines and stops metaphase in cell division [16].

Although noscapine has chemical moieties similar to that of colchicine and podophyllotoxin, the binding assay and the effects of noscapine on colchicine and tubulin binding time indicate that noscapine and colchicine bind to different sites on tubulin. Superficially it shares similar chemical groups with noscapine, colchicine and podophyllotoxin; however, the stereo structure of noscapine, colchicine, and podophyllotoxin is different. Therefore, they concluded that noscapine could create other contacts on the tubulin surface [16]. A similar group reported that the anti-mitotic activity is specific to noscapine because closely related compounds do not inhibit the growth of a lymphoma cell line. In addition, noscapine has been shown to be effective in reducing lymphoma growth and increasing the survival of tumor-bearing mice when administered in drinking water.

It is noteworthy that at tumor suppressing doses, noscapine has little or no toxicity to the kidney, liver, heart, bone marrow, spleen or small intestine [17]. Moreover, oral noscapine did not inhibit primary immune responses that are critically dependent on proliferation of lymphoid cells. Therefore, these results indicate that noscapine has the potential to be an effective chemotherapeutic agent for the treatment of human cancer [18]. Microtubule binding drugs such as paclitaxel, docetaxel, and vinca alkaloids are currently in clinical use in cancer chemotherapy. Unfortunately, toxicity and low aqueous solubility have limited the applicability of these drugs in cancer chemotherapy.

Moreover, their use has been hampered by the development of drug resistance contributed by multifactorial mechanisms such as Pglycoprotein overexpression [19], altered expression of tubule isotypes [20], and the presence of tubulin mutations [21]. Therefore, the development and / or discovery of microtubule based compounds such as noscapine [22] is demanded. Noscapine has been shown to effectively inhibit proliferation and induce apoptosis in both paclitaxel sensitive and paclitaxel resistant human ovarian carcinoma cells [23].

As stated in other studies in this context, noscapine effectively inhibits the progression of various types of cancer both in vitro and in vivo without any significant side effects. These types of cancer are lymphoma cancer [17], breast cancer [24], melanoma cancer [25], ovarian cancer [23], colon cancer [26], lung cancer [27].

Based on this information, we aimed to investigate the effects of various Noscapine concentrations on cell proliferation, VEGF and PARP levels in our study.

## **2. Materials and Methods**

### *2.1. Sterilization Before Cell Culture*

All plastic materials used in cell culture and ready-made sterile media were obtained from commercial companies. Analyzes of the relevant parameters were made using the methods described below in lysate and medium samples prepared from cells obtained after incubations.

### *2.1. Cell Culture*

The main content of the medium used in the culture of A549 cells is RPMI 1640, but it contains 10% fetal bovine serum (FBS) and 1% penicillin / streptomycin. Cell culture was made by incubating in sterile conditions in T25 and T75 flasks containing medium prepared in a sterile condition in a carbon dioxide incubator with 5% CO<sub>2</sub> and 37 oC temperature conditions.

Passaging processes were carried out when the cells being propagated reached a density covering approximately 85% of the culture flask. Cells were used in experiments when they reached a sufficient number.

### *2.2. CCK 8 Cell Viability Test*

For CCK 8 cell viability test, the cells were seeded in a 96-well plate at 5x10<sup>5</sup> cells / ml in RPMI medium containing 10% FBS and 1% penicillin / streptomycin, and incubated in a 5% CO<sub>2</sub> and 37oC incubator. After 24 hours, the wells were divided into the following groups and applications were made as 10 µl (Table 1). Three repetitions were done from each group.

After the applications were made, it was left to incubate for 48 hours. At the end of 48 hours, 10 µl of CCK 8 solution was added on them. It was left to incubate for 2 hours. At the end of the incubation period, 10 seconds of agitation was made and measurement was made with a plate reader at 450 nm wavelength. (Kit Lot Number: AB1714A2) (Noscapine CAS Number: 912607)

### *2.3. PARP Analysis*

Cells in 75 cm<sup>2</sup> flasks were used for PARP analysis. Cells were removed with the help of trypsin. Then it was centrifuged, the supernatant was discarded and the pellet obtained was suspended by the addition of medium.

24-well cell culture plates were used for the experiment. A549 cell was inoculated into the wells at a density of 5x10<sup>5</sup>. The plate was kept in the incubator for 24 hours and at the end of 24, the cells taken from the incubator were treated with various concentrations of Noscapine.



**Table 1.** Working Groups

Groups	Applications made
Group 1	RPMI with 10% FBS and 1% penicillin / streptomycin
Group 2	30 µM Cis Platin
Group 3	10 ppm Noscapine
Group 4	15 ppm Noscapine
Group 5	20 ppm Noscapine
Group 6	25 ppm Noscapine
Group 7	30 ppm Noscapine
Group 8	40 ppm Noscapine
Group 9	50 ppm Noscapine
Group 10	60 ppm Noscapine
Group 11	65 ppm Noscapine
Group 12	70 ppm Noscapine
Group 13	75 ppm Noscapine
Group 14	80 ppm Noscapine
Group 15	90 ppm Noscapine
Group 16	100 ppm Noscapine

It was placed in a 37°C incubator for 48 hours. After 48 hours, cells were removed from the incubator. Media was removed from the plated cells and treated with approximately 700µl PBS. PBS was drawn from the treated cells. 200µl trypsin was added to the cells and placed in a 37°C incubator and the cells were allowed to rise. The effect of trypsin was removed by adding 450µl medium to the cells separated from the surface. Cells were transferred to the eppendorf for PARP with a disposable pipette.

The cells in the eppendorf were centrifuged at 2100 rpm for 20 minutes at 15°C. After centrifugation, the supernatant was discarded. Medium was added into the eppendorfs and mixed gently, then plated onto a 96-well plate loaded with single-use antibody in the kit. Reagents, samples and standards were prepared. Prepared samples and standards were seeded into a 96-plate plate and allowed to incubate at 37 ° C for 60 minutes. After incubation, the wells were washed five times with washing solution, Chromogen solution A and B were added, and incubated at 37 ° C for 10 minutes. Stop solution was then added and the measurement was carried out. (Human PARP ELISA Kit Lot No: 201911)

#### 2.4. VEGF Analysis

Cells in 75 cm<sup>2</sup> flasks were used for VEGF analysis. Cells were removed with the help of trypsin. Then it was centrifuged, the supernatant was discarded and the

pellet obtained was suspended by the addition of medium. 24-well cell culture plates were used for the experiment. A549 cell was seeded in the wells at a density of 5x10<sup>5</sup>. The plate was kept in the incubator for 24 hours and at the end of 24, 33the cells taken from the incubator were treated with various concentrations of Noscapine. It was placed in a 37°C incubator for 48 hours. After 48 hours, cells were removed from the incubator. Media was removed from the plated cells and treated with approximately 700µl PBS. PBS was drawn from the treated cells. 200µl trypsin was added to the cells and placed in a 37°C incubator and the cells were allowed to rise. The effect of trypsin was removed by adding 450µl medium to the cells separated from the surface. Cells were transferred to the eppendorf for VEGF analysis with a disposable pipette.

The cells in the eppendorf were centrifuged at 2100 rpm for 20 minutes at 15°C. After centrifugation, the supernatant was discarded. Medium was added into the eppendorfs and mixed gently, then plated onto a 96-well plate loaded with single-use antibody in the kit. Reagents, samples and standards were prepared. Prepared samples and standards were seeded into a 96-plate plate and allowed to incubate at 37 ° C for 60 minutes. After incubation, the wells were washed five times with washing solution, Chromogen solution A and B were added, and incubated at 37 ° C for 10 minutes. Stop solution was then added and the measurement was carried out. (Human VEGF ELISA Kit Lot No: 201911)

#### 2.5. Statiscital Analysis

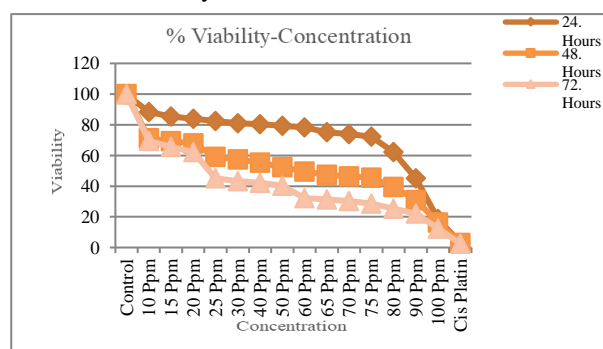
The data were analyzed using SPSS-18 computer program and the results were given as mean ± standard deviation (SD). After the homogeneity of the groups was tested, ANOVA- Duncan test were used in one-way to find differences between groups. Differences were considered statistically significant at P<0.05.

### 3. Results and Discussion

#### 3.1. Proliferation Experiment Results

Dose ranges for A549 lung cancer cell line; 5, 10, 20, 40, 75, 100 Ppm. Labyrinth dose (LD50) was determined as

40 ppm since it caused the death of 50% of cancer cells by using the CCK-8 kit at the end of 24, 48 and 72. hours, and the viability rate of cancer cells gave better results at the 48th hour (Table 2). In other experiments, this time and dose were taken as basis.

**Table 2.** Viability vs Concentration Chart

### 3.2. PARP and VEGF Analysis Findings

PARP and VEGF analyzes were performed on A549 cell line treated with Noscapin at concentrations of 20 ppm, 40 ppm and 80 ppm. The results obtained are given in Table 3.

**Table 3.** PARP and VEGF Findings

	VEGF (ng/L)	PARP (ng/L)
<b>Control</b>	0,0615±0,03 <sup>a</sup>	0,0596 ± 0,004 <sup>a</sup>
<b>Noscapine 20</b>	0,0515±0,01 <sup>b</sup>	0,0423 ±0,002 <sup>a,b</sup>
<b>Noscapine 40</b>	0,0434±0,02 <sup>c</sup>	0,0421±0,006 <sup>a,b</sup>
<b>Noscapine 80</b>	0,0431±0,01 <sup>c</sup>	0,0425±0,002 <sup>b</sup>
<b>Cisplatin</b>	0,0697±0,01 <sup>a</sup>	0,0858±0,004 <sup>c</sup>

### 4. Conclusion

Noscapine is one of the ingredients in *Papaver somniferum* (opium). It was first isolated from *Papaver somniferum* (opium) in 1817. It is one of the most abundant opioids found in the opium plant (up to 10% of the total composition) after morphine.

It was used as an antitussive agent, but later Ye et al discovered its anti-neoplastic properties in 1998. It works as a tubulin inhibitor by stoichiometrically binding with the tubule, causing a change in its compliance. He has been continuously working on the development of plant-derived anticancer agents such as noscapine for the last 20 years.

Anticancer activity and synthesis of potent analogues of 9-12 noscapine, a plant-derived anticancer agent, have been reported. Structure-activity analysis showed that the isoquinoline ring in noscapine (Nos) can be made without affecting the proton binding to tubulin at the C-9 position [28,29]. It is used as a medicine in medicine because of its antitussive properties [13-15]. Based on this information, this study was conducted to investigate the apoptotic and anticarcinogenic effects of different concentrations of noscapine in the A549 human lung cancer cell line.

MCF-7, MCF-10F, MDA-MD-231 cell lines were used in the study of the apoptotic effect of noscapine on breast cancer cell lines by Edwin and Gloria. MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) method was used to determine the cell viability of these cell lines. The IC-50 value for MCF-10F, MCF-7 and MDA-MB-231 cells at the end of 48 hours was determined as 53,30,20  $\mu$ M, respectively. It has been shown to induce a concentration-dependent cytotoxicity in MCF-10F, mcf-7 and MDA-MB-231 cells [30].

In another study, Mahavir et al. They investigated the anticancer activity of Noscapine, an opioid alkaloid, in combination with Cisplatin in non-small cell lung

cancer. Cell viability testing in each treatment group was determined by the crystal violet dye assay. Cells were applied various dilutions of Cis with or without Nos at 10-30 and 30-50  $\mu$ M, respectively, against H460 and A549 cells. Noscapine was found to inhibit the proliferation of H460 and A549 cells in a dose-dependent manner with IC50 values of  $34.7 \pm 2.5 \mu$ M and  $61.25 \pm 5.6 \mu$ M, respectively [31].

In another study; In human colon cancer cells, the SW480 cell line was used and the MTT method was used to determine cell viability. Six groups (control, noscapine, negative control (NC), siCDH17, NC + noscapine and siCDH17 + noscapine) were used for cell viability testing. They found that after treatment with 10  $\mu$ g / mL noscapine, cell proliferation in siCDH17 + noscapine was significantly reduced compared to the noscapine group [32].

rezou et al. Studied the Synergistic Anticancer Effect of Paclitaxel and Noscapin on Human Prostate Cancer Cell Lines. In this study, the effect of noscapine (10-100) applied in varying doses to LNCaP and PC-3 prostate cancer cell lines on the viability of cells at the end of 48th hour was investigated by MTT method.

As a result, they showed that single and combination therapies of both paclitaxel and noscapine significantly decreased the viability of both LNCaP and PC-3 cells compared to control cells, depending on the dose and time [33].

In this study, in order to determine the IC50 (inhibition) value, cell proliferation with CCK8 cell viability test is 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, 30 ppm, 40 ppm, 50 ppm, 60 ppm, 65 ppm, 70 ppm, 75. It was observed that by administering noscapine at doses of ppm, 80 ppm, 90 ppm, 100 ppm and at 24, 48, and 72 hours, the A549 lung cancer cell line showed a proportional decrease in cell proliferation depending on concentration and time. However, as a result of the very high antiproliferative effect obtained in the 72th hour data, our study was conducted over the 48-hour incubation period, taking other studies as reference.

Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) is a family of enzymes that perform multiple cellular processes in addition to DNA repair. PARP1 has been best characterized and is one of the two DNA damage-activated PARPs. Poly (ADPRibose) Polymerase (PARP, MA: 116 kDa) is one of the most abundant proteins in the nucleus. It catalyzes the polymerization of ADP-ribose from NAD + molecules in target cellular proteins by attaching to linear or branched polymers. PARP plays many roles in many molecules and cellular processes. DNA damage detection and repair, chromatin modifications, transcription and cellular death pathways. These processes are; It is very critical in physiological and pathological consequences such as genome repair, carcinogenesis, aging, inflammation, and neuron functions. PARP, one of the first identified substrates of caspase; In particular, it is involved in apoptosis and necrosis. In the process of apoptosis, caspase 7 and caspase 3 cleave PARP between Asp214 and Gly215 and cleaves it into p85 and p25 fragments.

PARP cleavage separates the DBD from the catalytic domain and renders enzymes inactive. This process destroys PARP activation in response to DNA fragmentation during apoptosis, and prevents futile efforts for DNA repair and ATP consumption required in necrotic cell death. Hence, PARP cleavage helps the cell enter the apoptotic pathway and is considered the hallmark of apoptosis [34].

Kocak C. et al. Noscapine and docetaxel in their research on the cytotoxic, anti-proliferative and apoptotic effects of Noscapine on human estrogen receptor positive (MCF-7) and negative (MDA-MB-231) breast cancer cell lines They found that it resulted in a greater decrease in the percentage of -231 cells and a greater increase in the percentage of BAX positive MDA-MB-231 cells. They found that tamoxifen caused a greater decrease in the percentage of Bcl-2-positive and an increase in the percentage of BAX-positive MCF-7 cells. Thus, noscapine and docetaxel were found to have a greater apoptotic effect on MDA-MB-231 cells than MCF-7 cells, while tamoxifen was found to have a greater apoptotic effect on MCF-7 cells [35]. In a different study, Kiechle FL et al. Showed that programmed cell death (apoptosis), necrosis, autophagy, and mitotic catastrophe differ from other cell deaths by increasing caspase-3 levels among 4 types of cell death [36-38].

Mahavir C. et al. Investigated the anticancer activity of noscapine in combination with Cisplatin. TUNEL method was used to define the 3p-hydroxyl end of fragmented DNA, which is one of the biochemical markers of apoptosis. It has been shown that apoptosis is induced in H460 and A549 cells following treatment with combinations of Cis, Nos or Nos. Nos + Cis treatment caused apoptosis in treated H460 cells after 72 hours compared to Cis and Nos, respectively. Similarly, combination therapy against A549 cells was found to induce apoptosis in Cis and Nos, respectively [39].

Xia T. et al., In their study of noscapine-induced apoptosis in human colon cancer cells, detected the effects of apoptosis in SW480 cells by AnnexinV-FITC / PI flow cytometry. As shown compared to the control group, the percentage of apoptotic cells treated with the noscapine group and transfected with the siCDH17 group increased significantly. They also found that SW480 cells significantly increased apoptosis in the siCDH17 + noscapine group compared to the noscapine group [32].

This study in which the apoptotic and anticarcinogenic activity of Noscapine in A549 cell lines were associated with PARP is the first in the literature. PARP levels were found to be lower than the control group at all noscapine concentrations. The most significant difference was seen at 80 ppm Noscapine concentration. The decrease in the PARP level suggests that the cell goes to apoptotic death.

Angiogenic factors, the extracellular matrix and many growth factors released from cells surrounding the matrix, cytokines and their receptors play a major role

in angiogenesis [40,41]. Among the angiogenic factors bFGF, tumor growth factor-  $\beta$  (TGF -  $\beta$ ), angiopoetins, PDGF and VEGF. The most important angiogenic molecules are VEGF and VEGF receptors. VEGF, an endothelial specific mitogen, is an angiogenic factor that plays a role in endothelial cell growth and increases vascular permeability. Activation of VEGF receptors phosphorylates intracellular signal transduction proteins, allowing the proliferation, migration and differentiation of endothelial cells [42,43].

MMP, a family of endopeptidases, facilitates the invasion of malignant cells and endothelial cells into the connective tissue and vessel wall during the angiogenesis process. MMPs break down the basement membrane, ECM and contribute to the release of proangiogenic factors associated with ECM [44-46].

VEGF is a survival factor for endothelial cells, in vivo and in vitro [47,48]. The VEGF family is important because of its angiogenic and cell survival characteristics [49]. Neoplastic cells secrete VEGF, provide oxygen and nutrients with the formation of new vessels and also facilitate metastasis. VEGF is a survival factor, protecting tumor cells from stress situations such as hypoxia, chemotherapy, radiotherapy.

In the light of the information given above, this study is a first in the literature, since no angiogenic factor studies have been found associated with noscapine, one of the important alkaloids, in A549 cell lines. As a result of these findings; VEGF levels decreased at all concentrations of noscapine. Concentrations of 40 ppm Noscapine and 80 ppm Noscapin are more effective in reducing VEGF levels. The decrease in VEGF levels suggests that noscapine may prevent metastasis by lowering angiogenesis.

As a result; Various concentrations of noscapine have been shown to reduce cell proliferation. It is thought that all concentrations of noscapine (20 ppm, 40 ppm and 80 ppm) will reduce angiogenesis and prevent metastasis by lowering VEGF levels. It was observed that the PARP level was lower than the control group. The decrease seen in PARP values suggests that Noscapine leads the cell to apoptotic death.

## 5. Acknowledgements and Disclosures

This work was carried out in collaboration between all authors. Author FKC and İI designed the study, performed the statistical analysis, wrote the protocol and wrote the first draft of the manuscript. Authors FKC and AK designed the study and managed the analyses of the study. All authors read and approved the final manuscript. There are no ethical issues after the publication of this manuscript.

## References

1. Gelband, H, Sankaranarayanan, R, Gauvreau, C.L, Horton, S, Anderson, B.O, Bray, F, et al., Costs, affordability, and feasibility of an essential package of cancer control interventions in low-income and middle-income countries: key messages from Disease Control Priorities, *The Lancet*, 2016, 387(10033):2133-44.
2. Cairns, R.A, Mak, T.W, The current state of cancer metabolism, *Nature Reviews Cancer*, 2016, 16(10), 613.

3. Levitsky, D.O, Dembitsky, V.M, Anti-breast cancer agents derived from plants, *Natural products and bioprospecting*, 2015, 5(1), 1-6.
4. Tagne, RS, Telefo, B.P, Nyemb, J.N, Yemele, D.M, Njina, S.N, Goka, S.M, et al. Anticancer and antioxidant activities of methanol extracts and fractions of some Cameroonian medicinal plants, *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 2014, 7, S442-7.
5. Torre, L.A, Siegel, R.L, Ward, E.M, Jemal, A, Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update, *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2016, 25(1), 16-27.
6. Giard, D.J, Aaronson, S.A, Todaro, G.J, Arnstein, P, Kersey, J.H, Dosik, H, et al. In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, 1973, 51(5):1417-23.
7. Lieber, M, Todaro, G, Smith, B, Szakal, A, Nelson-Rees, W.A continuous tumor-cell line from a human lung carcinoma with properties of type II alveolar epithelial cells, *International journal of cancer*, 1976, 17(1), 62-70.
8. Fang, R, Aust, A.E, Induction of ferritin synthesis in human lung epithelial cells treated with crocidolite asbestos, *Archives of biochemistry and biophysics*, 1997, 340(2), 369-75.
9. Shimizu, K, Endo, O, Goto, S, Sakoda, A, Ono, Y, Sakai, Y, Bioassay-based evaluation of toxicity of suspended particulate matter in humans: integrated uses of alveolar cells (A549) in air-liquid interface culture and hepatocarcinoma cells (Hep G2), *Biochemical engineering journal*, 2004, 22(1), 1-9.
10. Tian, D, Zhu, M, Li, J, Ma, Y, Wu, R, Cigarette smoke extract induces activation of  $\beta$ -catenin/TCF signaling through inhibiting GSK3 $\beta$  in human alveolar epithelial cell line, *Toxicology letters*, 2009, 187(1), 58-62.
11. Jiang, R.D, Shen, H, Piao, Y.J, The morphometrical analysis on the ultrastructure of A549 cells, *Rom. Journal of Morphology Embryology*, 2010, 51, 663-7.
12. Bunn, P.A, Epidemiologic aspects of lung cancer, *Cancer Journal of Clinics*, 2000, 50, 7-33.
13. Önmez, H, *Papaver somniferum bitkisinden elde edilen alkaloidlerin ekstraksiyonunda kullanılan çözücü ve metodların karşılaştırılması* (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü), 2007.
14. Küçük, Y, Türkiye'nin Çeşitli Yörelerinde Yetiştirilen Haşhaş Bitkilerinde Alkaloidlerin Ekstraksiyonu ve Ekstraksiyonlarının Susuz Fen Ortamlarda Özelliklerinin İncelenmesi, *Basılmamış Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Bilimleri Enstitüsü, Ankara*, 1996.
15. Tanker, M, Tanker, N, Farmakognozi. *Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, Cilt 1-2, (66), 2003.
16. Ye, K, Ke, Y, Keshava, N, Shanks, J, Kapp, J.A, Tekmal, R.R, et al., Opium alkaloid noscapine is an antitumor agent that arrests metaphase and induces apoptosis in dividing cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998, 95(4):1601-6.
17. Ke, Y, Ye, K, Grossniklaus, HE, Archer, DR, Joshi, HC, Kapp, JA, Noscapine inhibits tumor growth with little toxicity to normal tissues or inhibition of immune responses. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2000, 49(4-5):217-25.
18. Joshi, HC, Zhou, J, Noscapine and analogues as potential chemotherapeutic agents. *Drug news & perspectives*, 2000, 13(9), 543-6.
19. Gottesman, M.M, Pastan, I, Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter, *Annual review of biochemistry*, 1993, 62(1), 385-427.
20. Kavallaris, M, Burkhart, C.A, Horwitz, S.B, Antisense oligonucleotides to class III  $\beta$ -tubulin sensitize drug-resistant cells to Taxol, *British journal of cancer*, 1999, 80(7), 1020-5.
21. Giannakakou, P, Sackett, D.L, Kang, Y.K, Zhan, Z, Buters, J.T, Fojo, T, et al., Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells have mutant  $\beta$ -tubulins that exhibit impaired paclitaxel-driven polymerization, *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(27), 17118-25.
22. Verma, A.K, Bansal, S, Singh, J, Tiwari, R.K, Sankar, V.K, Tandon, V, et al., Synthesis and in vitro cytotoxicity of haloderivatives of noscapine, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2006, 14(19), 6733-6.
23. Zhou, J, Gupta, K, Yao, J, Ye, K, Panda, D, Giannakakou, P, et al., Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells undergo c-Jun NH2-terminal kinase-mediated apoptosis in response to noscapine, *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(42), 39777-85.
24. Aneja, R, Zhou, J, Zhou, B, Chandra, R, Joshi, HC, Treatment of hormone-refractory breast cancer: apoptosis and regression of human tumors implanted in mice, *Molecular cancer therapeutics*, 2006, 5(9), 2366-77.
25. Landen, J.W, Lang, R, McMahon, S.J, Rusan, N.M, Yvon, A.M, Adams, A.W, et al., Noscapine alters microtubule dynamics in living cells and inhibits the progression of melanoma, *Cancer research*, 2002, 62(14), 4109-14.
26. Aneja, R, Ghaleb, A..M, Zhou, J, Yang, VW, Joshi, H.C, p53 and p21 determine the sensitivity of noscapine-induced apoptosis in colon cancer cells, *Cancer research*, 2007, 67(8), 3862-70.
27. Jackson, T, Chougule, M.B, Ichite, N, Patlolla, R.R, Singh, M, Antitumor activity of noscapine in human non-small cell lung cancer xenograft model, *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2008, 63(1), 117-26.
28. Rouleau, M, Patel, A, Hendzel, M.J, Kaufmann, S.H, Poirier, G.G, PARP inhibition: PARP1 and beyond, *Nature reviews cancer*, 2010, 10(4):293-301.
29. Zhu, G, Chang, P, Lippard, S.J, Recognition of platinum-DNA damage by poly (ADP-ribose) polymerase-1, *Biochemistry*, 2010, 49(29), 6177-83.
30. Quisbert-Valenzuela, E.O, Calaf, G.M, Apoptotic effect of noscapine in breast cancer cell lines, *International journal of oncology*, 2016, 48(6), 2666-74.
31. Chougule, M, Patel, A.R, Sachdeva, P, Jackson, T, Singh, M, Anticancer activity of Noscapine, an opioid alkaloid in combination with Cisplatin in human non-small cell lung cancer, *Lung cancer*, 2011, 71(3), 271-82.
32. Tian, X, Liu, M, Zhu, Q, Tan, J, Liu, W, Wang, Y, et al., Down-regulation of liver-intestine cadherin enhances noscapine-induced apoptosis in human colon cancer cells, *Expert review of anticancer therapy*, 2017, 17(9), 857-63.
33. Rabzia, A, Khazaei, M, Rashidi, Z, Khazaei, M.R, Synergistic anticancer effect of paclitaxel and noscapine on human prostate cancer cell lines. *Iranian journal of pharmaceutical research*, 2017, 16(4), 1432.
34. Elisa Cleaved PARP Kit, (2011), Katalog No: KHO0741, Invitrogen Corporation, Kalifornia, A.B.D. ([www.invitrogen.com](http://www.invitrogen.com)),
35. Kocak, C, Kocak, F.E, Ozturk, B, Tekin, G, Vatansev, H, Cytotoxic, anti-proliferative and apoptotic effects of noscapine on human estrogen receptor positive (MCF-7) and negative (MDA-MB-231) breast cancer cell lines, *Bratislavské lekárske listy*, 2020, 121(1), 43-50.
36. Kiechle, F.L, Zhang, X, Apoptosis: biochemical aspects and clinical implications, *Clinica Chimica Acta*, 2002, 326(1-2), 27-45.
37. Bursch, W, Karwan, A, Mayer, M, Dornetshuber, J, Fröhwein, U, Schulte-Hermann, R, et al., Cell death and autophagy: cytokines, drugs, and nutritional factors, *Toxicology*, 2008, 254(3), 147-57.
38. Shen, J.K, Du, H.P, Yang, M, Wang, Y.G, Jin, J, Casticin induces leukemic cell death through apoptosis and mitotic catastrophe, *Annals of hematology*, 2009, 88(8), 743-52.
39. Chougule, M, Patel, A.R, Sachdeva, P, Jackson, T, Singh, M, Anticancer activity of Noscapine, an opioid alkaloid in combination with Cisplatin in human non-small cell lung cancer, *Lung cancer*, 2011, 71(3), 271-82.
40. Konukoglu, D, Turhan, M.S, Anjiogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiogenezini, *Cerrahpasa Tıp Dergisi*, 2005, 36(1), 42-48.
41. Distler, J.H, Hirth, A, Kurowska-Stolarska, M, Gay, R.E, Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis, *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2003, 47(3), 149.
42. Ferrara, N, Davis-Smyth, T, The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine reviews*, 1997, 18(1), 4-25.
43. Ferrara, N, Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney international*, 1999, 56(3), 794-814.
44. Fox, S.B, Gatter, K.C, Haris, A.L, Tumor angiogenesis, *Journal of Pathol*, 1996, 179, 232-237.

45. Bloemendal, H.J, Logtenberg, T, Voest, E.E, New strategies in anti-vascular cancer therapy, *European journal of clinical investigation*, 1999, 29(9), 802-9.
46. Red-Horse, K, Ferrara, N, Imaging tumor angiogenesis, *Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116(10), 2585-7.
47. O'Connell, J.B, Maggard, MA, Liu, JH, Etzioni, D.A, Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults, *The American surgeon*, 2003, 69(10), 866.
48. Johnson, I.T, Lund, E.K, Nutrition, obesity and colorectal cancer, *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2007, 26(2), 161-81.
49. Willett, W.C, Diet and cancer: an evolving Picture, *Jama*, 2005, 293(2), 233-4.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 50-57

## Savunma Sanayinde Çalışan Bireylerin Stres Düzeyleri, Besin Neofobisi ve Akdeniz Diyetine Uyumlarının İncelenmesi

### Examination of Perceived Stress, Food Neophobia and the Mediterranean Diet Adherence of Defense Industry Workers.

Damla Gümüş<sup>1\*</sup>, Gülsüm Gizem Topal<sup>1</sup>, Sümeyra Sevim<sup>1</sup>, Mevlüde Kızıl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

e-mail: damla.gumus@hacettepe.edu.tr, gizemtopal@hacettepe.edu.tr, sumeyrasevim@hacettepe.edu.tr, mkizil@hacettepe.edu.tr

ORCID: 0000-0002-3099-3432  
ORCID: 0000-0002-3959-0808  
ORCID: 0000-0001-9724-2628  
ORCID: 0000-0003-1380-3243

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Damla Gümüş

Gönderim Tarihi / Received: 28.07.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 05.08.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.954441

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Stres besin tercihleri ve beslenme alışkanlıklarını etkileyen önemli bir faktördür. Bu çalışma savunma sanayinde çalışan bireylerin algılanan stres düzeyleri, besin neofobisi ve Akdeniz diyetine uyumlarının incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Ankara'da faaliyet gösteren savunma sanayi kuruluşlarında çalışan 93 erkek 26 kadın olmak üzere toplam 119 yetişkin birey dahil edilmiştir. Çevrimiçi anket formu aracılığıyla katılımcıların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçüm beyanları, algılanan stres ve besin neofobisi düzeyleri ve Akdeniz diyetine bağlılıkları sorgulanmıştır.

**Bulgular:** Bireylerin algılanan stres düzeyleri erkeklerde  $15,0 \pm 4,2$ , kadınlarda  $16,7 \pm 2,98$  puan ( $p > 0,05$ ) olmak üzere ortalama  $15,4 \pm 4,04$  olarak saptanmıştır. Bireylerin besin neofobisi skorları ortalama  $36,5 \pm 10,66$  puan (Erkeklerde  $37,1 \pm 10,07$ ; kadınlarda  $34,1 \pm 12,51$  puan), Akdeniz diyetine uyum skorları ortalama  $6,1 \pm 2,04$  puan (Erkeklerde  $5,9 \pm 2,02$ ; kadınlarda  $6,6 \pm 2,06$ ; puan) olarak tespit edilmiştir. Bireylerin besin neofobisi düzeylerine göre algılanan stres düzeyleri ve Akdeniz diyetlerine uyumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada savunma sanayinde çalışan bireylerin algılanan stres düzeyleri, besin neofobisi ve Akdeniz diyetine uyumları arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Akdeniz diyeti, Algılanan stres, Besin neofobisi.

#### Abstract

**Objective:** Stress is an important factor affecting food preferences and eating habits. This study was carried out to examine the perceived stress levels, food neophobia and the Mediterranean diet adherence of the defense industry workers.

**Materials and Methods:** A total of 119 adults, 93 men and 26 women, working in defense industry organizations operating in Ankara were included in the study. The participants' sociodemographic characteristics, anthropometric measurement statements, perceived stress and food neophobia levels, and their adherence to the Mediterranean diet were questioned via an online questionnaire.

**Results:** Perceived stress levels of participants were  $15.4 \pm 4.04$  ( $15.0 \pm 4.2$  and  $16.7 \pm 2.98$  in men and women, respectively). Food neophobia scores were found  $36.5 \pm 10.66$  ( $37.1 \pm 10.07$  in men;  $34.1 \pm 12.51$  in women), and the Mediterranean diet adherence scores were  $6.1 \pm 2.04$  ( $5.9 \pm 2.02$  in men;  $6.6 \pm 2.06$  in women;). Perceived stress levels

and the Mediterranean diet adherence of individuals according to their food neophobia levels were not statistically different ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, no significant relationship was found between the perceived stress levels, food neophobia and the Mediterranean diet adherence of defense industry workers.

**Keywords:** Food neophobia, Mediterranean diet, Perceived stress.

## 1. Giriş

Stres, bir durum veya eylemin bireyde meydana getirdiği fiziksel ve psikolojik güçlük halinde ortaya çıkan tepki olarak ifade edilmektedir. İnsan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olan stres, beslenme davranışları ve diyet örüntüleriyle de ilişkilendirilmekte ve bireylerin stres durumundaki beslenme davranışlarının değişiklik gösterdiği bilinmektedir [1-3]. Bireylerin stres durumundaki besin tercihleri, strese maruz kalma süresine ve stres kaynağına göre değişebilmekte, hafif ve kronik stres etkenleri besin tüketimi ve aşırı yemek yeme isteğini artırırken; şiddetli ve akut stres etkenleri besin alımının kısıtlanmasına neden olabilmektedir [4]. Yapılan çalışmalar, yüksek stresli bireylerin, açlık durumu olmaksızın yüksek enerji içerikli ve düşük besleyici özellikteki, yüksek yağlı yiyecekleri tüketme eğiliminde olduklarını göstermektedir [5, 6]. Farklı araştırmalarda kronik stresin atıştırma sıklığı, şekerli besinlerin tüketimi, aşırı ve duygusal yeme davranışları ile pozitif; besin kısıtlaması, açlık ve tokluk zamanlarına uygun beslenme, meyve ve sebze tüketimi ile negatif ilişkili olduğu rapor edilmiş [7, 8]; kronik stresin, fiziksel aktivite düzeylerinde azalma ve yetersiz uyku gibi diğer obezogenik davranışları da olumsuz etkileyebildiği ifade edilmiştir [9, 10].

Daha yüksek stres düzeyleri, besin seçimlerini etkileyerek tatlı ve şekerli besinler, hızlı hazır besinler (fast food) ve atıştırma besinlerinin tüketiminin artması ve meyve, sebze, et ve balık gibi besinlerin tüketiminin azalmasına neden olabilmekte, böylece sağlıklı besinlerin tüketiminin azalması ve sağlıksız besinlerin tüketiminin artması diyet kalitesini etkilemektedir [11]. Farklı araştırmacılar, algılanan stres düzeyindeki artışın, düşük diyet kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir [12, 13]. Algılanan stresin besin seçimlerini ve beslenme davranışlarını etkilemesi, sağlıklı beslenme örüntülerinin bozulmasına neden olabilmektedir [14]. Yapılan bir çalışmada, Akdeniz diyetine daha yüksek düzeyde uyumu olan yetişkinlerin algılanan stres seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir [15]. Akdeniz diyeti, meyve, sebze, kurubaklagil, yağlı tohumlar, tam tahıllar, balık ve deniz ürünlerinin sık, yağlı süt ve kırmızı et tüketiminin az olduğu; düşük-orta miktarda şarap tüketimi ve zeytinyağının temel yağ olarak kullanımına dayanan bir beslenme modelidir. Akdeniz diyetinin, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve bazı kanser türlerine karşı koruyucu etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Akdeniz diyetinin, yüksek antioksidan bileşenler, doymamış yağ asitleri, posa ve magnezyum içeriği ile düşük enerji içeriği sağlık

üzerindeki potansiyel etki mekanizmalarının başında yer almaktadır [16].

Bireylerin beslenme alışkanlıkları ve beslenme durumunu etkileyen faktörlerden birisi de yeni ve bilinmeyen besinleri deneme korkusu olarak tanımlanan 'Besin neofobisi (Yeni besin korkusu)'dir. Besin neofobisi, yeni ve bilinmeyen besinlerin tüketilmesine karşı gelişimsel olarak özellikle çocukluk döneminde başlayıp belirginleşen, yetişkinler arasında da yaygınlığı yüksek olan bir davranışsal özelliktir [17-19]. Besin neofobisi yaş, cinsiyet, kişilik özellikleri, eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durum gibi bireysel faktörlerle ilişkilidir [20]. Besin neofobisi yüksek olan bireyler, besin tercihleri konusunda seçici olmaları nedeni ile diyet çeşitliliğinin azalması ve yetersiz besin ögesi alımına yatkınlık göstermektedirler. Son yıllarda yapılan çalışmalar, besin neofobisinin besin ögesi yetersizlikleri [17], diyet kalitesinin düşüklüğü, metabolik hastalıklar [21] ve obezite riskini artırdığını göstermiştir [22]. Besin neofobisi, Akdeniz diyetinin temel bileşenleri arasında yer alan meyve, sebze ve balık tüketiminde bir azalma ile ilişkili olabileceğinden, besin neofobisinin bu diyet modeline uyum ile negatif ilişkili olduğu düşünülmektedir [16].

Stres ve besin neofobisinin beslenme davranışlarını, besin seçimlerini ve diyet kalitesini etkileyebildiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte literatürde yetişkin bireylerde stresin besin neofobisi üzerine etkileri ile ilgili çalışma yer almamaktadır. Ayrıca, ülkemizde yetişkin bireylerde besin neofobisinin Akdeniz diyetine uyum üzerine etkileri henüz araştırılmamıştır. Bu bağlamda, besin seçimi ve beslenme davranışları üzerine önemli etki potansiyeli olan stres düzeyinin, besin neofobisi ve Akdeniz diyeti ile ilişkinin incelenmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada, savunma sanayi kuruluşlarında çalışan bireylerin stres düzeyi, besin neofobisi ve Akdeniz diyeti arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

## 2. Bireyler ve Yöntem

### 2.1 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma Nisan – Mayıs 2021 tarihleri arasında çevrimiçi bir anket formu kullanılarak yürütülmüş, çalışmaya Ankara ilinde faaliyet gösteren savunma sanayi kuruluşlarında çalışan 93 erkek 26 kadın olmak üzere toplam 119 kişi dahil edilmiştir. 19 yaş altı ve 65 yaş üstü bireyler ile gebe ve emziren kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için Hacettepe Üniversitesi



Senatosu Etik Komisyonu 25.03.2021 tarihli “Etik Kurul Onayı” alınmıştır.

## 2.2 Veri Toplama Aracı

Çalışma kapsamında veri toplanması amacıyla katılımcılara dört bölümden oluşan çevrimiçi anket formu iletilmiştir. Anketin birinci bölümünde katılımcıların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçüm beyanları (Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu), fiziksel aktivite alışkanlıkları ve uyku alışkanlıklarına yönelik bilgiler sorgulanmıştır. Anketin ikinci bölümünde algılanan stres ölçeği, üçüncü bölümünde besin neofobisi ölçeği ve dördüncü bölümünde Akdeniz diyetine uyum ölçeği yer almıştır. Bireylerin Beden Kütle İndeksleri (BKİ), antropometrik ölçüm beyanlarına göre hesaplanmıştır.

### 2.2.1. Algılanan Stres Düzeyinin Saptanması

Katılımcıların algılanan stres düzeyinin ölçülmesinde Cohen ve ark. tarafından 1983 yılında geliştirilen, bireylerin son bir ay içerisindeki algılanan stres düzeylerini ölçmeye yönelik 8 sorudan oluşan [23], Türkçe’ye uyarlaması Bilge ve ark. [24] tarafından yapılan Algılanan Stres Ölçeği kullanılmıştır. Ölçeğin algılanan stres ve algılanan baş etme olmak üzere iki alt ölçeği bulunmaktadır. 5’li likert tipinde (Hiç-0; Çok sık;4) olan ölçek, hem toplam puan hem de alt ölçek puanı üzerinden değerlendirilmektedir. Ölçekten toplam 0-32 puan alınabilmekte, toplam puanın yüksek olması bireyin algılanan stres düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir [23, 24].

### 2.2.2. Besin Neofobisinin Saptanması

Katılımcıların besin neofobisi düzeylerinin belirlenmesinde Pliner ve Hobden tarafından geliştirilen Besin Neofobisi Ölçeği kullanılmıştır [25]. 10 sorudan oluşan ölçeğin Türkçe’ye uyarlaması, geçerliği ve güvenilirliği Uçar [26] tarafından yapılmıştır. 7’li likert tipinde olan ölçekten alınan puan 10-70 aralığında değişmekte, yüksek puanlar besin neofobisinin varlığını, düşük puanlar besin neofobikliğini göstermektedir [25, 26] yüksek puanlar besin neofobisinin varlığını, düşük puanlar besin neofobikliğini göstermektedir [25, 26].

### 2.2.3. Akdeniz Diyetine Uyumun Saptanması

Akdeniz diyetine uyum skorunun belirlenmesinde diyetin temel bileşenlerinin tüketimine yönelik 14 sorudan oluşan ölçek kullanılmıştır. Bu ölçeğe göre sebze, meyve, kurubaklagil, yağlı tohumlar, balık ve şarap gibi besinleri ölçekte belirlenen değerlerden

## 2.3 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Araştırma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 23 programı ile gerçekleştirilmiş, istatistiksel anlamlılık düzeyi için  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Bireylerin demografik özellikleri ortalama ( $\bar{x}$ ) ve standart sapma (S) olarak verilmiştir. Kadın ve erkek bireylerin Algılanan Stres, Besin Neofobisi ve Akdeniz diyetine uyum düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında t-test, Besin Neofobisi ve Akdeniz diyetine uyum düzeyleri sınıflamalarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.

Bireylerin Algılanan Stres, Besin Neofobisi ve Akdeniz diyetine uyum düzeyleri arasındaki ilişki Pearson Korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Bulgular

Katılımcılara ait demografik özellikler Tablo 1’de verilmiştir. Katılımcıların yaş ortalamaları  $30,3 \pm 6,24$  yıl olarak bulunmuştur. Bireylerin %66,4’ünün lisans, %33,6’sının lisansüstü eğitim mezunu olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin %15,1’i kronik hastalığı olduğunu beyan etmiştir. Katılımcıların %54,6’sının çalışma amacıyla günde 8 saatten daha fazla; %46,2’sinin çalışma amacı dışında (Eğlence vb. nedenler) günde 4-8 saat ekran karşısında vakit geçirdiği belirlenmiştir. Haftalık çalışma süresi ise  $44,9 \pm 8,19$  saat/hafta olarak tespit edilmiştir.

Çalışmada Algılanan Stres Düzeyi Ölçeği’nin Cronbach alfa katsayısı 0,613; Besin Neofobisi Ölçeği’nin Cronbach alfa katsayısı ise 0,856 olarak bulunmuştur. Bireylerin algılanan stres, besin neofobisi ve Akdeniz diyetine uyum düzeyleri Tablo 2’de verilmiştir. Bireylerin ortalama algılanan stres düzeyi skoru  $15,4 \pm 4,04$  olarak bulunmuştur. Kadınların stres düzeyinin erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüş, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Bireylerin besin neofobisi skoru ortalama  $36,5 \pm 10,66$  puan olarak bulunurken; ölçekten alınan en düşük skorun 13, en yüksek skorun ise 63 olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyete göre besin neofobisi skorları karşılaştırıldığında, erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Besin neofobisi skoruna göre bireylerin %15,9’unun neofilik, %12,6’sının ise neofobik olduğu belirlenmiştir. Kadınlarda neofilik ve neofobik sınıfta değerlendirilen kişilerin oranı (Sırasıyla %23,1 ve %15,4) erkeklerden daha fazla olmasına karşın (Sırasıyla %13,9 ve %11,8), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Bireylerin Akdeniz diyeti uyum skorlarının 1 ile 12 puan arasında değiştiği saptanmış, ortalama skor  $6,1 \pm 2,04$  puan olarak bulunmuştur. Akdeniz diyetine yüksek uyum gösteren kişilerin oranı %9,2 olarak saptanmıştır. Kadınların ortalama Akdeniz diyeti uyum skorunun ( $6,6 \pm 2,06$ ), erkeklerden ( $5,9 \pm 2,02$ ) daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ).

Bireylerin yaş, BKİ, algılanan stres düzeyi ve Akdeniz diyetine uyum skorları ile besin neofobisi düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 3’te verilmiştir. En yüksek yaş ortalamasının neofobik bireylerde olduğu belirlenmesine karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Bireylerin besin neofobisi durumlarına göre BKİ’leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. En yüksek Akdeniz diyeti uyum skoru neofilik bireylerde ( $6,1 \pm 1,69$ ), en düşük Akdeniz diyeti uyum skoru ise neofobik grupta ( $5,3 \pm 1,87$ ) saptanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 1.** Bireylerin demografik özellikleri (n=119)

Özellikler	Erkek	Kadın	Toplam
	Sayı (%)		
<b>Cinsiyet</b>	93(78,2)	26(21,8)	119(100,0)
<b>Medeni durum</b>			
<b>Bekar</b>	51(42,9)	18(15,1)	69(58,0)
<b>Evli</b>	42(35,3)	8(6,7)	50(42,0)
<b>Eğitim durumu</b>			
<b>Lisans</b>	65(54,6)	14(11,8)	79(66,4)
<b>Lisansüstü</b>	28(23,5)	12(10,1)	40(33,6)
<b>Kronik hastalık durumu</b>			
<b>Var</b>	14(11,8)	4(3,4)	18(15,1)
<b>Yok</b>	79(66,4)	22(18,5)	101(84,9)
<b>Düzenli spor yapma durumu</b>			
<b>Evet</b>	40(33,6)	10(8,4)	50(42,0)
<b>Hayır</b>	53(44,5)	16(13,4)	69(58,0)
<b>Diyet uygulama durumu</b>			
<b>Evet</b>	13(10,9)	7(5,9)	20(16,8)
<b>Hayır</b>	80(67,2)	19(16,0)	99(83,2)
<b>Çalışma amacıyla ekran karşısında geçirilen süre (saat/gün)</b>			
<b>&lt;4</b>	28(23,5)	3(2,5)	31(26,1)
<b>4-8</b>	16(13,4)	7(5,9)	23(19,3)
<b>&gt;8</b>	49(41,2)	16(13,4)	65(54,6)
<b>Çalışma dışında ekran karşısında geçirilen süre (saat/gün)</b>			
<b>&lt;4</b>	35(29,4)	6(5,0)	41(34,5)
<b>4-8</b>	42(35,3)	13(10,9)	55(46,2)
<b>&gt;8</b>	16(13,4)	7(5,9)	23(19,3)
	<b>Ortalama±SS</b>		
<b>Yaş (yıl)</b>	30,5±6,44	29,4±5,51	30,3±6,24
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,8±2,96	22,5±4,38	25,1±3,58
<b>Haftalık çalışma süresi (saat/hafta)</b>	44,6±8,75	46,5±5,58	44,9±8,19
<b>Uyku süresi (saat/gün)</b>	6,7±0,87	6,7±1,06	6,7±0,89

**Tablo 2.** Bireylerin Algılanan Stres, Besin Neofobisi ve Akdeniz Diyetine Uyum Düzeyleri

	Erkek	Kadın	Toplam	p
<b>Algılanan Stres Düzeyi Skoru (Ort±SS)</b>	15,0±4,23	16,7±2,98	15,4±4,04	0,068*
<b>Besin Neofobisi Skoru (Ort±SS)</b>	37,1±10,07	34,1±12,51	36,5±10,66	0,204*
	<b>Sayı (Yüzde)</b>			
<b>Neofilik</b>	13 (68,4)	6 (31,6)	19 (100,0)	
<b>Nötr</b>	69 (81,2)	16 (18,8)	85 (100,0)	0,425**
<b>Neofobik</b>	11 (73,3)	4 (26,7)	15 (100,0)	
<b>Akdeniz Diyeti Uyum Skoru (Ort±SS)</b>	5,9±2,02	6,6±2,06	6,1±2,04	0,139*
	<b>Sayı (Yüzde)</b>			
<b>Düşük uyum</b>	38 (82,6)	8 (17,4)	46 (100,0)	
<b>Orta uyum</b>	49 (79,0)	13 (21,0)	62 (100,0)	0,125**
<b>Yüksek uyum</b>	6 (54,5)	5 (45,5)	11 (100,0)	

\*: t-Testi

\*\*: Ki kare testi

**Tablo 3.** Bireylerin besin neofobisi sınıflamasına göre yaş, BKİ, algılanan stres düzeyi ve Akdeniz diyetine uyum skorları

	Neofilik	Nötr	Neofobik	p*
<b>Yaş (Ort±SS)</b>	27,4±4,46	30,7±6,21	31,2±7,59	0,091
<b>BKİ (Ort±SS)</b>	25,1±4,39	25,2±3,31	24,5±4,16	0,766
<b>Algılanan Stres Düzeyi Skoru (Ort±SS)</b>	15,4±4,59	15,5±3,89	14,7±4,38	0,805
<b>Akdeniz Diyeti Uyum Skoru (Ort±SS)</b>	6,1±1,69	6,2±2,12	5,3±1,87	0,238

\*: One-way ANOVA

Eğitim düzeyi lisansüstü olan bireylerin Akdeniz diyeti uyum skoru eğitim bulunmuştur (Sırasıyla 6,9±2,06 ve 5,67±1,91; p<0,01). Bireylerin algılanan stres düzeyi skoru, besin neofobisi skoru ve Akdeniz diyeti uyum skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (p>0,05).

Bireylerin besin neofobisi düzeylerine göre Akdeniz diyeti bileşenlerine uyumları Tablo 4'te verilmiştir. Farklı neofobi düzeyindeki bireylerin şarap tüketimi dışında Akdeniz diyeti bileşenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Neofilik bireylerin nötr bireylerden daha yüksek oranda 7 kadeh/hafta şarap tükettikleri tespit edilmiştir (p<0,05).

### 3.2. Tartışma

Bu çalışmada, savunma sanayi kuruluşlarında çalışan bireylerin algılanan stres düzeyleri, besin

neofobisi seviyeleri ve Akdeniz diyetine uyumları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Literatürde yer alan raporlar, Akdeniz diyetine bağlılığın, kronik hastalıklar ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile negatif ilişkili olduğunu göstermekte ve Akdeniz diyeti sağlıklı ve sürdürülebilir bir diyet modeli olarak kabul edilmektedir [16]. Bu çalışmada katılımcıların Akdeniz diyetine uyum skorları kadınlarda 6,6±2,06; erkeklerde 5,9±2,02 puan olmak üzere ortalama 6,1±2,04 puan olarak saptanmış, Akdeniz Diyetine yüksek uyum gösteren kişilerin oranı %9,2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Türkiye'de yaşayan bireylerin Akdeniz diyetine uyum düzeylerinin incelendiği önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Edirne'de yaşayan 142 yetişkin katılımcı ile yapılan bir çalışmada katılımcıların Akdeniz diyetine uyumları 6,89±1,69 olarak bulunmuş [29], Ankara'da yaşayan 3688

**Tablo 4.** Bireylerin besin neofobisi düzeylerine göre Akdeniz diyeti bileşenlerine uyumları

Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği Bileşenleri	Neofobik (%)	Nötr (%)	Neofilik (%)
1. Zeytinyağı mutfakta en fazla kullandığı yağ türüdür	10,5	74,7	14,7
2. Zeytinyağını günde 48 gramdan fazla kullanıyor	10,8	73,0	16,2
3. Günde 2 porsiyon ve fazlası sebze tüketiyor	7,4	77,8	14,8
4. Günde 3 porsiyon ve üzerinde meyve tüketiyor	4,5	86,4	9,1
5. Günde 100 g altında kırmızı et, kıyma veya et ürünü tüketiyor	11,3	71,7	17,0
6. Günde 1 porsiyonun altında tereyağ, margarin veya krema tüketiyor	11,4	73,4	15,2
7. Günde 100 ml'nin üzerinde şekerli ve/veya gazlı içecek tüketiyor	10,4	74,0	15,6
8. Haftada 7 kadeh ve fazlası şarap tüketiyor	14,3	28,6	57,1
9. Haftada 3 porsiyon ve fazlası kurubaklagil tüketiyor (1 porsiyon= 150 g)	16,3	72,1	11,6
10. Haftada 3 porsiyon ve fazlası balık veya deniz ürünleri tüketiyor (1 porsiyon = 100-150 g balık)	14,3	42,9	42,9
11. Haftada 3 defadan az ticari tatlı veya pastane ürünleri tüketiyor (poğaça, bisküvi, kek vb.)	10,3	73,5	16,2
12. Bir haftada 3 porsiyon ve fazlası yağlı tohum (fıstık dahil) tüketiyor (1 porsiyon = 30 g)	8,5	76,1	15,5
13. Beyaz et tüketimi, kırmızı et tüketiminden gramaj olarak fazla	14,0	70,2	15,8
14. Bir haftada 2 defa ve fazla haşlanmış sebze, makarna, pilav veya diğer yemeklerinize domates, sarımsak, soğan veya pırasa soslu zeytinyağı kullanıyor	11,3	71,0	17,7

yetişkin katılımcı ile yapılan kesitsel bir çalışmada ise Akdeniz diyetine uyum skoru erkeklerde 6,2; kadınlarda 6,6 puan olmak üzere ortalama 6 puan olarak rapor edilmiştir [30]. Alanya'da 900 katılımcı ile yapılan bir çalışmada Akdeniz diyetine yüksek uyum gösterenlerin oranının erkeklerde %21, kadınlarda %19 olduğu tespit edilmiş ve genel olarak diyetle uyumun düşük olduğu rapor edilmiştir [31].

Bireylerin beslenme alışkanlıkları ve besin tercihlerinin birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir. Beslenme alışkanlıklarını olumsuz etkileyen faktörlerden birisinin de besin neofobisi olduğu kabul edilmekte, besin neofobisi yüksek olan bireylerin besinler konusunda daha seçici olduğu, bu nedenle daha düşük diyet çeşitliliğine ve yetersiz besin alımına yatkın olduğu ifade edilmektedir [32]. Son kanıtlar, besin neofobisinin etkisinin, alışılmamış/sıradışı besinlerin reddedilmesinin yanında birçok besini kapsayacak şekilde genişletilebileceğini [17], besin neofobisinin genel olarak diyet kalitesini azaltabileceğini ve metabolik hastalık riskini ve obeziteyi artırabileceğini göstermiştir [21]. Önceki çalışmalarda besin neofobisi düzeylerinin yaş, cinsiyet, kişilik özellikleri, eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durum gibi bireysel faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir [20]. Bu çalışmada besin neofobisi skorları kadınlarda 34,1±12,51, erkeklerde 37,1±10,07 puan olmak üzere ortalama 36,5±10,66 puan olarak tespit edilmiştir. Erkeklerin neofobi skorları kadınlardan yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yapılan önceki çalışmalar

erkeklerin kadınlardan daha neofobik olduğunu göstermiştir [16, 20]. Araştırmacılar, yaş faktörünün besin neofobisi varlığı üzerinde etkili olduğunu, artan yaşla birlikte daha yüksek neofobi düzeyi görüldüğü vurgulamaktadır [16]. Bu çalışmada ise neofobik bireylerin yaş ortalamaları nötr ve neofilik bireylere göre daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Besin neofobisinin bireylerin besin tercihleri üzerindeki etkileri, özellikle çocuklarda ve ergenlerde uzun süredir araştırılıyor olmasına rağmen, bu davranışsal özellik ile Akdeniz diyetine bağlılık arasındaki ilişki yetişkinlerde kapsamlı olarak incelenmemiştir [33]. Okul çağındaki çocuklarda [34] ve ergenlerde [35] bu ilişkiyi inceleyen iki çalışma, besin neofobisi ile Akdeniz diyetine bağlılık arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. İtalya'da yetişkinler üzerinde yapılan bir kohort çalışmada Akdeniz diyeti, besin neofobisi ve sosyodemografik özellikler arasındaki ilişki araştırılmış ve besin neofobisi ile Akdeniz diyetine uyum arasında güçlü bir negatif ilişki tespit edilmiştir [16]. Bu çalışmada neofilik, nötr ve neofobik bireylerin Akdeniz Diyetine uyum skorları sırasıyla 6,1±1,69, 6,2±2,12 ve 5,3±1,87 puan olarak bulunmuş; Akdeniz diyetine en düşük uyum gösterenler neofobik bireyler olarak tespit edilmesine karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca, besin neofobisi skorları ile Akdeniz diyeti uyum skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Akdeniz diyetinin bileşenleri ve besin neofobisi düzeyleri arasındaki ilişki

incelendiğinde şarap tüketimi dışındaki bileşenlerin neofobi düzeyine göre istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptanmıştır. Buna karşın önceki çalışmalarda araştırmacılar besin neofobisinin, meyve, sebze, hayvansal kaynaklı besinler ve balık tüketimi ile negatif ilişkili olduğunu rapor etmiştir [16, 36]. Knaapila ve ark. [36], besin neofobisinin daha düşük diyet kalitesinin yanında yüksek BKİ ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Bununla birlikte, Rigal ve ark. [37] obez ve obez olmayan bireylerin besin neofobisi düzeylerinde farklılık olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada neofobik bireylerin BKİ değerleri ile nötr ve neofilik bireylerin BKİ'leri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışması, stres ve diyet kalitesi arasında önemli bir negatif ilişki olduğunu ortaya koymuş, stresin sağlıklı beslenme alışkanlıkları (Yüksek miktarda yağ, tatlı, tuz ve hızlı hazır yemek tüketimi ile düşük miktarda meyve, sebze, balık ve doymamış yağ tüketimi) ile ilişkili olduğunu göstermiştir [38]. ABD'de yapılan bir çalışmada algılanan stres, daha düşük meyve ve sebze ve daha yüksek tuzlu atıştırmalık, tatlı, doymuş yağ alımı ile ilişkilendirilmiştir [39]. Avustralya'da yapılan bir çalışmada 40-65 yaş arası yetişkinler arasında Akdeniz diyetine daha yüksek uyum gösteren bireylerin daha düşük algılanan stres seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır [15]. Bu çalışmada, bireylerin algılanan stres düzeyleri erkeklerde  $15,0 \pm 4,2$ , kadınlarda  $16,7 \pm 2,98$  puan olmak üzere ortalama  $15,4 \pm 4,04$  puan olarak saptanmış, algılanan stres düzeyi ile besin neofobisi ve Akdeniz diyeti uyum skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bu durumun çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş, eğitim düzeyi, meslek gibi sosyodemografik özellikler ile haftalık çalışma saati ve stres düzeyi gibi faktörlerin benzer olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

#### 4. Sonuç

Literatürdeki veriler besin neofobisi ve stresin dengeli ve sağlıklı bir diyet için önemli engeller arasında yer aldığını göstermektedir. Neofobik kişilerin tükettiği besinler arasında çeşitliliğin az olması beslenme ve sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Bu nedenle toplumda besin neofobisi düzeylerinin, neofobi ile ilişkili faktörlerin ve neofobinin beslenme ve sağlık üzerine etkilerinin tespit edilmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada, algılanan stres düzeyi, besin neofobisi ve Akdeniz diyetine uyum arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların demografik ve sosyoekonomik özellikleri ile algılanan stres düzeylerinin benzer olması çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Bu durumun çalışma sonuçlarını etkilediği düşünülmektedir. Konu ile ilgili daha geniş örneklem üzerinde yapılacak, farklı grupların dahil edildiği ileri çalışmaların bu ilişkinin değerlendirilmesi açısından faydalı olacağı düşünülmektedir.

#### Referanslar

1. Block, J.P, He, Y, Zaslavsky, A.M, Ding L, Ayanian, J.Z, Psychosocial stress and change in weight among US adults, *American Journal of Epidemiology*, 2009, 170(2), 181-192.

2. Pasquali, R, The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2012, 1264(1), 20-35.
3. Torres, S.J, Nowson, C.A, Relationship between stress, eating behavior, and obesity, *Nutrition*, 2007, 23(11-12), 887-894.
4. Yau, Y.H, Potenza M.N, Stress and eating behaviors, *Minerva endocrinologica*, 2013, 38(3), 255-267.
5. Rutters, F, Nieuwenhuizen, A.G, Lemmens, S.G, Norn, J.M, Westerterp-Plantenga, M.S, Acute stress-related changes in eating in the absence of hunger, *Obesity*, 2009, 17(1), 72-77.
6. Zellner, D.A, Loaiza, S, Gonzalez Z, Pita, J, Morales, J, Pecora, D, et al., Food selection changes under stress, *Physiology & Behavior*, 2006, 87(4), 789-793.
7. Almajwal, A.M, Stress, shift duty, and eating behavior among nurses in Central Saudi Arabia, *Saudi Medical Journal*, 2016, 37(2), 191-198.
8. Tate, E.B, Spruijt-Metz, D, Pickering, T.A, Pentz, M.A, Two facets of stress and indirect effects on child diet through emotion-driven eating, *Eating Behaviors*, 2015, 18, 84-90.
9. Bassett, S.M, Lupis, S.B, Gianferante, D, Rohleder, N, Wolf, J.M, Sleep quality but not sleep quantity effects on cortisol responses to acute psychosocial stress, *Stress*, 2015, 18(6), 638-644.
10. Hall, M.H, Casement M.D, Troxel, W.M, Matthews, K.A, Bromberger, J.T, Kravitz, H.M, et al., Chronic stress is prospectively associated with sleep in midlife women: the SWAN sleep study, *Sleep*, 2015, 38(10), 1645-1654.
11. Errisuriz, V.L, Pasch, K.E, Perry, C.L, Perceived stress and dietary choices: The moderating role of stress management, *Eating Behaviors*, 2016, 22, 211-216.
12. Bayram, N, Bilgel, N, The prevalence and socio-demographic correlations of depression, anxiety and stress among a group of university students, *Social psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2008, 43(8), 667-672.
13. Wichianson, J.R, Bughi, S.A, Unger, J.B, Spruijt-Metz, D, Nyugen-Rodriguez, S.T, Perceived stress, coping and night-eating in college students, *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress*, 2009, 25(3), 235-240.
14. D'Amico, D, Huang, V, Fiocco, A.J, Examining the Moderating Role of a Mediterranean Diet in the Relationship Between Perceived Stress and Cognitive Function in Older Adults, *The Journals of Gerontology: Series B*, 2020, 76(3), 435-443.
15. Crichton, G.E, Bryan, J, Hodgson, J.M, Murphy, K.J, Mediterranean diet adherence and self-reported psychological functioning in an Australian sample, *Appetite*, 2013, 70, 53-59.
16. Predieri, S, Sinesio, F, Monteleone, E, Spinelli, S, Cianciabella, M, Danielle, G.M, et al., Gender, Age, Geographical Area, Food Neophobia and Their Relationships with the Adherence to the Mediterranean Diet: New Insights from a Large Population Cross-Sectional Study, *Nutrients*, 2020, 12(6), 1778-1792.
17. Jaeger, S, Rasmussen, M.A, Prescott, J, Relationships between food neophobia and food intake and preferences: Findings from a sample of New Zealand adults, *Appetite*, 2017, 116, 410-422.
18. Laureati, M, Spinelli, S, Monteleone, E, Dinnella, C, Prescott, J, Cattaneo, C, et al., Associations between food neophobia and responsiveness to "warning" chemosensory sensations in food products in a large population sample, *Food Quality and Preference*, 2018, 68, 113-124.
19. Zickgraf, H.F, Schepps, K, Fruit and vegetable intake and dietary variety in adult picky eaters, *Food Quality and Preference*, 2016, 54, 39-50.

20. Tuorila, H, Hartmann, C, Consumer responses to novel and unfamiliar foods, *Current Opinion in Food Science*, 2020, 33, 1-8.
21. Sarin, H.V, Taba, N, Fischer, K, Esko, T, Kanerva, N, Moilanen, L, et al., Food neophobia associates with poorer dietary quality, metabolic risk factors, and increased disease outcome risk in population-based cohorts in a metabolomics study, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2019, 110(1), 233-245.
22. Proserpio, C, Laureati, M, Invitti, C, Pagliarini, E, Reduced taste responsiveness and increased food neophobia characterize obese adults, *Food Quality and Preference*, 2018, 63, 73-79.
23. Cohen, S, Kamarck, T, Mermelstein, R, Global Measure of Perceived Stress, *Journal of Health and Social Behavior*, 1983, 24, 385-398.
24. Bilge, A, Ögce, F, Genç, R.E, Oran, N.T, Algılanan stres ölçeği (ASÖ)'nin Türkçe versiyonunun psikometrik uygunluğu, *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2009, 2(25), 61-72.
25. Pliner, P, Hobden, K, Development of a scale to measure neophobia in humans the trait of food, *Appetite*, 1992, 19, 105-120.
26. Uçar, E.M, Yetişkin Bireylerde Yeni Besin Korkusu ve Diyet Kalitesinin Değerlendirilmesi, (Yüksek Lisans Tezi), 2018, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
27. Schröder, H, Fito, M, Estruch, R, Martinez-Donzalez, M.A, Corella, D, Salas-Salvado, J, et al., A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women, *The Journal of Nutrition*, 2011, 141(6), 1140-1145.
28. Pehlivanoglu, E.F.Ö, Balcioğlu, H, Ünlüoğlu, İ, Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması Geçerlilik ve Güvenilirliği, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2020, 42(2), 160-164.
29. Kalkuz, S, Demircan, A, Effects of the Mediterranean diet adherence on body composition, blood parameters and quality of life in adults, *Postgraduate Medical Journal*, 2020, 1-5.
30. Yalcin, E, Yenicag, R, Dedebayraktar, D, Rakicioglu, N, The effects of adherence to mediterranean diet assessed by predimed on anthropometric measurements in Turkish adults, *Clinical Nutrition*, 2018, 37, pp. 118.
31. Hoşcan, Y, Yiğit, F, Müderrisoğlu, H, Adherence to Mediterranean diet and its relation with cardiovascular diseases in Turkish population, *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8(2), 2860-2868.
32. Costa, A, Silva, C, Oliveira, A, Food neophobia and its association with food preferences and dietary intake of adults, *Nutrition & Dietetics*, 2020, 77(5), 542-549.
33. De Toffoli, A, Spinelli, S, Monteleone, E, Arena, E, Di Monaco, R, Endrizzi, I, et al., Influences of psychological traits and PROP taster status on familiarity with and choice of phenol-rich foods and beverages, *Nutrients*, 2019, 11(6), 1329-1352.
34. Maiz, E, Balluerka, N, Nutritional status and Mediterranean diet quality among Spanish children and adolescents with food neophobia, *Food Quality and Preference*, 2016, 52, 133-142.
35. Rodríguez-Tadeo, A, Patino-Villena, B, Gonzalez-Martinez, E, Urquidez-Romero, R, Ros-Berruezo, G, Food neophobia, Mediterranean diet adherence and acceptance of healthy foods prepared in gastronomic workshops by Spanish students, *Nutricion Hospitalaria*, 2018, 35(3), 642-649.
36. Knaapila, A, Silventoinen, K, Broms, U, Rose, R.j, Perola, M, Kaprio, J, et al., Food neophobia in young adults: genetic architecture and relation to personality, pleasantness and use frequency of foods, and body mass index- a twin study, *Behavior Genetics*, 2011, 41(4), 512-521.
37. Rigal, N, Frelut, M, Monneuse, M.O, Hladik, C.M, Simmen, B, Pasquet, P, Food neophobia in the context of a varied diet induced by a weight reduction program in massively obese adolescents, *Appetite*, 2006, 46(2), 207-214.
38. Khaled, K, Tsofliou, F, Hundley, V, Helmreich, R, Almilajai, O, Perceived stress and diet quality in women of reproductive age: A systematic review and meta-analysis, *Nutrition Journal*, 2020, 19(1), 1-15.
39. Laugero, K.D, Falcon, L.M, Tucker, K.L, Relationship between perceived stress and dietary and activity patterns in older adults participating in the Boston Puerto Rican Health Study, *Appetite*, 2011, 56(1), 194-204.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 58-62

## Meme Kanseri Olan Hastalarda Serum Homosistein Düzeylerinin Araştırılması

### Investigation of Serum Homocystein Levels in Patients with Breast Cancer

Funda Kosova<sup>1\*</sup>, Sedat Abuşoğlu<sup>2</sup>, Özgü Kemal Beksaç<sup>3</sup>, Ali Ünlü<sup>2</sup>, Bahadır Çetin<sup>3</sup>, Gülsüm Abuşoğlu<sup>4</sup>

<sup>1\*</sup> Celal Bayar Unv Health Services Vocational School, Biochemistry, Manisa, Türkiye.  
<sup>2</sup>Selçuk Unv. Medical faculty of departman of Biochemistry Biyokimya Abd, Konya, Türkiye.  
<sup>3</sup>Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Hospital, General Surgery, Ankara, Türkiye.  
<sup>4</sup>Selçuk Unv. Health Services Vocational School, Konya, Türkiye.

e-mail: fundakosova@gmail.com, sedatabusoglu@yahoo.com, kemalbeksac@yahoo.com, aliunlu@gmail.com, drbahadircetin@gmail.com, tekinglsm@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8070-5067  
ORCID: 0000-0002-2984-0527  
ORCID: 0000-0002-6339-505X  
ORCID: 0000-0002-6090-9422  
ORCID: 0000-0002-6967-4543  
ORCID: 0000-0003-1630-1257

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Funda Kosova

Gönderim Tarihi / Received: 12.08.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 06.01.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.956450

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Hastalıkların tanısında kullanılabilmek amacıyla birçok molekül üzerinde bilimsel çalışmalar devam etmektedir. Bu moleküllerden bir tanesinin bile tanı amacıyla kullanılabilmesi, klinisyenler açısından hastalığın tanısının konmasında oldukça önemlidir. Homosistein ve arjinin de bu doğrultuda üzerinde çalışmaların yoğun olarak devam ettiği moleküllerdendir. Bu nedenlerle biz de, bu çalışmamızda meme hastalarının kan örneklerinin serumlarında homosistein ve arjinin düzeylerinde herhangi bir değişiklik olup olmadığını belirleyebilmeyi ve bunun meme kanseri ile ilişkisini açıklayabilmeyi amaçlamaktayız.

**Gereç ve Yöntemler:** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Metabolizma Laboratuvarında çalışmalarımız gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza 20 kontrol, 20 meme Ca, 20 metastaz hastası dahil edildi. Meme kanseri hastalarından alınan kan, biyokimyasal analiz yapılana kadar -80 ° C'de saklanmıştır. Alınan kan örneklerinden elde edilen serumlardan homosistein ve arginin seviyeleri ölçülmüştür Spektrofotometrede 470 nm'de protein seviyeleri ölçülmüştür. Homosistein seviyelerini ölçmek için NMRkütü spektrometresi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Yapılan değerlendirmede Kontrol grubuna göre meme Ca 'li hastalarda Arginin, Arginin/ADMA, metastazlı hastalarda ise Homosistein seviyelerinde istatistiksel bir artış gözlenmiştir. Meme kanserli hata grubu, metastaz grubu ile karşılaştırıldığında ise, Homosistein seviyesi istatistiksel olarak artarken, Arginin /ADMA seviyesi istatistiksel olarak azalmıştır.

**Sonuç:** Elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak, meme kanseri hastalarının tanı ve tedavileri sırasında bu markerlerin kullanılabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Arginin, Homosistein, Meme kanseri, Sitrülin.

#### Abstract

**Objective:** Scientific studies are continuing on many molecules in order to be used in the diagnosis of diseases. The fact that even one of these molecules can be used for diagnosis is very important for clinicians in diagnosing the disease. For this purpose, intensive studies continue on homocysteine and arginine.



For these reasons, in this study, we aim to determine whether there is any change in homocysteine and arginine levels in the serum of blood samples of breast patients and to explain its relationship with breast cancer.

**Material Materials and Methods:** We carried out our work in Selcuk University Faculty of Medicine Biochemistry Metabolism Laboratory. Our study included 20 controls, 20 breast Ca, 20 metastasis patients. Blood collected from breast cancer patients stored at -80 ° C until biochemical analysis is performed. Homocysteine and arginine levels measured in the sera obtained from the blood samples taken. The levels of proteins were measured at 470 nm in the NMRspectrophotometer. To measure homocysteine levels were injected into the mass spectrometer for chromatography.

**Results:** In the evaluation, a statistical increase was observed in Arginine, Arginine / ADMA levels in patients with breast Ca, and Homocysteine levels in patients with metastases compared to the control group. When the breast cancer error group was compared with the metastasis group, the homocysteine level increased statistically, while the Arginine / ADMA level decreased statistically.

**Conclusion:** Based on the results we obtained, it is thought that these markers can be used during the diagnosis and treatment of breast cancer patients.

**Keywords:** Arginine, Breast cancer, Homocysteine.

## 1. Introduction

Asymmetric dimethylarginine (ADMA), present in tissues, urine and plasma, was first described as methylated arginines excreted in the urine in 1970. It is known as an analog of arginine. ADMA has been detected in immune system cells and neurons of animals and human endothelial cells and was first isolated in 1987 [1]. Inhibition of nitric oxide synthase (NOS) enzyme is the most important known function of ADMA [2]. Nitric oxide (NO) is known as an antiatherogenic molecule first discovered in 1995. eNOS was cloned shortly after the discovery of nitric oxide, and L-arginine was identified as the substrate of this enzyme [3,4,5,6].

ADMA is an increasingly important methylated arginine derivative, which occurs as a result of posttranslational modification of methyl groups by the protein arginine methyl tranferase (PRMT) enzyme to arginine residues found in nucleoproteins and the destruction of these proteins. There are also different methylated arginine compounds in the body. These compounds are formed by the addition of 1 or 2 methyl groups to the most functional part of arginine, guanido nitrogen. ADMA and symmetric dimethyl arginine (SDMA) are methylated arginine derivatives formed by the transfer of two methyl groups and N-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) by the addition of a single methyl group [7].

Homocysteine is an amino acid that acts like free radicals and is accepted to be involved in the oxidative system in recent years and does not enter the protein structure. Hyperhomocysteinemia causes many harmful effects in the body. Some of these include acting as free radicals and causing endothelial damage and as a result of this event, creating coagulation-enhancing effects such as platelet activation, modification of coagulation factors, thrombus formation, oxidation in biological membranes, LDL oxidation, causing atherosclerosis-enhancing effects. It has been suggested that antioxidants may be effective in preventing atherosclerosis by preventing cholesterol oxidation [8]. In this study, we aim to determine whether there are any changes in homocysteine and

arginine levels in breast cancer patients and explain the relationship between these proteins and cancer, since we think that this information may be determinant in breast cancer patients.

## 2. Material and Methods

We carried out our work in Selcuk University Faculty of Medicine Biochemistry Metabolism Laboratory. Our study included 20 controls, 20 breast Ca, 20 metastasis patients. Blood collected from breast cancer patients stored at -80 ° C until biochemical analysis is performed. Homocysteine and arginine levels measured in the sera obtained from the blood samples taken. The levels of proteins were measured at 470 nm in the spectrophotometer. Sample and blind tube results were recorded separately. Results were recorded as Absorbance Unit (ABSU). To measure homocysteine levels, add 50 microliters of internal standard (d8 homocysteine isotope DLM-3619-1) and 50 microliters of reducing reagent (300 mmol/L 1,4 Dithiothreitol, Cat no: Merck 111474) onto 50 microliters of serum, calibrator and control samples. And kept at room temperature for 10 minutes. 50 microliters of precipitating reagent (15% trichloroacetic acid Cat no: Merck 100810) was added and vortexed for 10 seconds and centrifuged at 13000 rpm for 3 minutes. 10 microliters of supernatant were injected into the mass spectrometer for chromatography. Calibration graphs were obtained using concentrations of 100 micromol / L.

Statistical analysis carried out using Microsoft Excel and SPSS 16 computer programs. The distribution of data was compared with the Mann Whitney U test, for the non-parametric distribution in both groups.

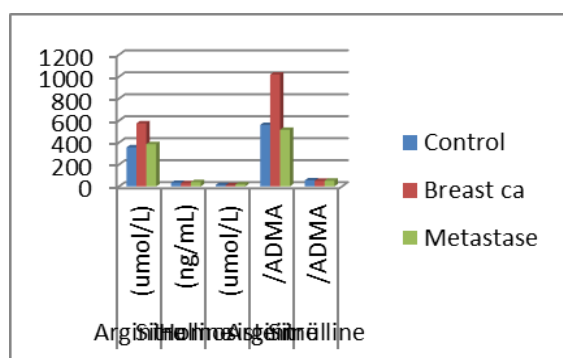
## 3. Results and Discussion

In our study, we examined the relationship between homocysteine and arginine levels in breast cancer patients. There is no statistically significant difference between the ages of our errors.

**Table 1.** Biomarkers in breast cancer patients

Group	Arginine ( $\mu\text{mol/L}$ )	Sitrulline ( $\text{ng/mL}$ )	Homosistein ( $\mu\text{mol/L}$ )	Arginine /ADMA	Sitrulline /ADMA
Control	356,2 $\pm$ 185,6	33,2 $\pm$ 23,2	12,3 $\pm$ 3,5	559,8 $\pm$ 307,4	55,3 $\pm$ 53,4
Breast ca	573,9 $\pm$ 204,8	29,4 $\pm$ 25,9	10,60 $\pm$ 3,4	1018,9 $\pm$ 371,2	50,9 $\pm$ 46,0
Metastase	385,0 $\pm$ 107,0	39,6 $\pm$ 30,1	18,7 $\pm$ 6,30	515,6 $\pm$ 217,2	52,0 $\pm$ 34,0

In the evaluation, a statistical increase was observed in Arginine, Arginine / ADMA in patients with breast Ca, and in Homocysteine levels in patients with metastases compared to the control group. When the breast cancer error group was compared with the metastasis group, the homocysteine level increased statistically, while the Arginine / ADMA level decreased statistically.



**Figure 1.** Biomarkers in breast cancer patients and controls.

### 3.1. Discussion

Arginine (2-amino-5-guanidino pentanoic acid,  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ , R) is a positively charged (basic) (R) amino acid first discovered by Hedin in 1895. The L-arginine form is known as the form that participates in the structure of proteins. Arginine is a "semi-essential amino acid". The need for L-arginine in the body increases in some cases, these situations are trauma or infection and especially the growth period [9].

Most of the concentration of arginine in plasma comes from the protein cycle and metabolism. The major organ responsible for all arginine synthesis is the kidneys, and they are responsible for approximately 60% of arginine synthesis [10]. Another way of arginine synthesis is citrulline, which is produced in the small intestines as a result of the metabolization of amino acids taken into the body by diet, plays the role of the primary substrate in the synthesis of arginine. After citrulline enters the systemic circulation, it is taken through the kidneys

and converted into arginine in the proximal tubules [9].

The increase in IP3 levels in the cytoplasm allows the  $\text{Ca}^{2+}$  stored in endoplasmic reticulum to be transferred to the cytoplasm. The NOS enzyme is activated by the  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin complex and thus NO and citrulline are synthesized from  $\text{O}_2$  and L-Arginine [9,10]. Tumor angiogenesis plays a very important role in tumor formation and metastasis [11]. The change in the vascular system contributes to the change in angiogenic regulatory pathways and the expression of angiogenic factors for the development of vascularization around the tumor [12,13]. Nitric oxide is one of the key enzymes in angiogenesis. It increases endothelial cell proliferation, migration and extracellular matrix destruction [14]. In addition to angiogenesis, NO plays an important role in cell cycle progression, metastasis, and life [15]. Each change in NO production plays an important role in the regulation of angiogenesis that results in tumor growth.

As a result of the studies, it is thought that the enzymatic activity of NOS is modulated by the ratio (L-Arginine / ADMA) between the concentration of ADMA (endogenous inhibitor) and the concentration of L-arginine (natural substrate) [16].

More specifically, any increase in ADMA levels in the presence of normal L-arginine levels can lead to L-arginine deficiency with respect to optimal NOS activity. Since ADMA is a competitive inhibitor of NOS, its inhibitory effect can be greatly affected by the increase in L-arginine levels [17].

Major methylarginine derivatives are N-monomethyl L-arginine (L-NMMA), Asymmetric dimethylarginine (ADMA), and symmetrical dimethylarginine (SDMA). Methyl arginines are an arginine derivative formed by methylation of arginine residues in protein with post-translational modification. In order to synthesize ADMA and L-NMMA, there is a need for the protein arginine methyltransferase type I (PRMT-I) enzyme that transfers methyl groups to arginine residues. [18,19]. ADMA ( $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ ) is an increasingly important derivative in clinical diagnosis, which is synthesized from the arginine residues of the arginine in

nucleoproteins by posttranslational modification (post-synthesis regulation) of methyl groups via the protein arginine methyl transferase (PRMT) enzyme and the residues of free methylarginine released as a result of catabolism of these proteins. [20].

Methylarginines are metabolized by the enzyme dimethylarginine methyl transferase / hydrolase (DDAH) in the kidney and acetylation in the liver. Since PRMT enzymes use S-Adenosyl methionine SAM as a methyl donor, the increase in this leads to an increase in PRMT activation, while the increase in SAH inhibits the PRMT enzyme. SDMA does not inhibit the NOS enzyme, ADMA, SDMA, LNMMA, all three are plasma membrane with L-arginine. They compete with arginine To enter the cell via the cationic amino acid transporter (y +), ie indirectly, SDMA also limits NO production by reducing the amount of intracellular arginine [21]. The high concentration of ADMA also inhibits the uptake of L-arginine and nitric oxide biosynthesis decreases.

It is synthesized from SAM ATP and methionine, which are used as methyl donors by PRMT enzymes. SAM loses its methyl group, converting to S-adenosylhomocysteine. The resulting homocysteine is metabolized via the trans-sulfuration pathway or remethylated to methionine. The re-methylation reaction is dependent on vitamin B and 5-methyl tetrahydrofolic acid as the methyl donor. In the ADMA synthesis reaction, two methyl groups are required and two homocysteines are formed as by-products. There are studies showing that there is a positive correlation between plasma homocysteine and ADMA levels [22].

ADMA and L-NMMA are known as endogenous inhibitors of NOS. The functions of vasoactive mediators released from the endothelial layer are important for the maintenance of vascular tone and healthy structure. Nitric oxide is one of the most important mediators. Nitric oxide is synthesized by 3 isoforms (endothelial, neuronal, and inducible forms in macrophages) of the NOS enzyme. ADMA and arginine have critical roles in the maintenance of NO synthesis. NO plays a role in platelet adhesion and aggregation. ADMA, SDMA and L-NMMA enter endothelial cells through the Y carrier protein. Methylarginines compete with each other and with arginine for entry into the cell. High concentrations of ADMA also reduce NO synthesis by preventing the transport of L-arginine into the cell [23].

In our study, a statistical increase was observed in Arginine, Arginine / ADMA levels in breast cancer patients and homocysteine levels in patients with metastases compared to the control group. When the breast cancer error group was compared with the metastasis group, we observed that the homocysteine level increased statistically, while the Arginine / ADMA level decreased statistically.

It is known that the arginine / ADMA ratio reflects the NO bioavailability Generally, it is mentioned that three conditions are important in the increase of

plasma ADMA levels. 1) Increased ADMA synthesis 2) Decrease in kidney excretion 3) Decreased enzymatic hydrolysis of ADMA. It has been shown that PRMT 1 and DDAH enzymes that hydrolyze ADMA are regulated in a sensitive manner to redox balance [24].

In a previous study, it was reported that ADMA levels may increase with increased protein catabolism in hematological malignancies [25].

#### 4. Conclusion

In our study, the increase in the homocysteine group in the cancer group and the metastasis group compared to the control group suggests that there may also be an increase in the ADMA level. In addition, it has been reported that ADMA levels can affect vascular endothelial growth factor levels as well as regulating nitric oxide concentrations. In addition, ADMA has an important role in breast cancer growth and angiogenesis. Again, Akyol et al. In his study, an increase in ADMA levels was reported after cancer chemotherapy intake, that is, after treatment. They attributed this to the ability of chemotherapeutics to increase oxidative stress, apoptosis, and endothelial dysfunction [26]. The methyl group is required in the ADMA synthesis reaction and two homocysteines are formed from there. There are studies showing that there is a positive correlation between plasma homocysteine and ADMA levels [22]. We plan to measure VEGF and NO in our next study. Thus, we think that these markers can be used during diagnosis and treatment in breast cancer patients.

#### References

1. Gough M.S, Morgan, M.A, Mack, C.M, Darling, D.C, Frasier, L.M, et al., The ratio of arginine to dimethylarginines is reduced and predicts outcomes in patients with severe sepsis, *Critical Care Medicine*, 2011, 39(6), 1351-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e318212097c.
2. Cooke, J.P, Tsao, P.S, Arginine: a new therapy for atherosclerosis? *Circulation*, 1997, 95, 311-312.
3. Lüscher, T, Noll, G, Is it all in genes...? Nitric oxide synthase and coronary vasospasm, *Circulation*, 1999, 99, 2855-2857.
4. Furchgott, R.F, Zawadzki, J.V, The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *Nature*, 1980, 299, 373-376.
5. Palmer, R.M, Ashton, D.S, Moncada, S, Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine, *Nature*, 1988, 333, 664-666.
6. Palmer, R.M, Ferrige, A.G, Moncada, S, Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, *Nature*, 1987, 327, 524-526.
7. Prefumo, F, Thilaganathan, B, Whitley, G.S, First-trimester uterine artery resistance and maternal serum concentration of asymmetric dimethylarginine, *Ultrasound Obstetric Gynecology*, 2008, 31(2), 153-157.
8. Ganguly, P, Alam, S.F, Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease, *Nutrition Journal*, 2015, 10,14, 6.
9. Alvarez, R, Gonzalez, P, Batalla, A, Reguero J.A, Cubero, G, Hevia, S, et al., Association between the NOS3 (2786 T/C) and the ACE (I/D) DNA Genotypes and Early Coronary Artery Disease, *Journal of Biology and Chemistry*, 2001, 5, 343-348.
10. Vidal, M.J, Romero, J.C, Vanhoutte, P.M, Endothelium-derived relaxing factor inhibits rennin release, *European Journal of Pharmacology*, 1998, 14, 401-402.

11. Veli-Pekka, V, Tomi-Pekka, T, Reijo L, DDAH gene and cardiovascular risk, *Vascular Medicine*, 2005, 10, S45–48.
12. Aydın, M, Fatma Erdoğan, F, Armutçu, F, Yiğitoğlu, M.R, Metabolism of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA), *International Journal of Basic Clinical Medicine*, 2013,1(1) ,61-66.
13. Bilgic, O, Altınyazar, H.C, Baran, H, Unlu, A, Serum homocysteine, asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and other arginine-NO pathway metabolite levels in patients with psoriasis, *Archive of Dermatological Res*, 2015, 307, 439-444.
14. Ishida, M, Kakuta, T, Miyakogawa, T, Tatsumi, R, Matsumoto, C, Fukagawa, M, Association between Asymmetric Dimethylarginine and Pentosidine in Dialysis Effluent of Peritoneal Dialysis Patients, *Tokai Journal of Experimental Clinical Medicine*, 2016, Vol. 41, No. 2, pp. 97-100.
15. Reddy, K.R.K, Dasari, C, Duscharla, D, Supriya, B, Sai, N, Ram, M. et al., Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 (DDAH1) is frequently upregulated in prostate cancer, and its overexpression conveys tumor growth and angiogenesis by metabolizing asymmetric dimethylarginine (ADMA), *Angiogenesis*, <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9587-0>
16. Yüksel, E., , Ağır Sepsis Ve Septik Şoklu Hastalarda Asimetrik Dimetilarginin (Adma) Ve Nitrik Oksit (No) Düzeylerinin Araştırılması, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010, Ankara, 82 s.
17. Böger, R, Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond, *Annals of Medicine*, 2006, 38, 126-136.
18. Clarke, S, Protein methylation, *Current Opinion of Cell Biology*, 1993, 5, 977–983.
19. McBride, A.E, Silver, P.A, State of the Arg: Protein methylation at arginine comes of age, *Cell*, 2001, 106, 5–8.
20. Alaçam, H, Dikmen, Z.G, Doğan, P, Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) metabolizması ve ADMA'nın oksidatif hasar, endotel hasarı ve çeşitli hastalıklarla ilişkisi, *International Journal of Basic Clinic Medicine*, 2010, 41, 75-81.
21. Taner, A, 2010, Diyabetik Hastalarda Maskeli Hipertansiyonun Gelişiminde Asimetrik Dimetil Argininin Rolü, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, 69 s.
22. Holden, D.P, Cartwright, J.E, Nussey, S.S, Whitley, G.S, Estrogen stimulates dimethylarginin dimethylaminohydrolase activity and the metabolism of asymmetric dimethylarginine *Circulation*, 2003,108,1575–1580.
23. Erdem, S, Ünlü, A, Asimetrik dimetilarginin ve klinik önemi, *Selçuk Tıp Dergisi*, 2009, 25 (2), 107-115.
24. Arikan, E, Karadag, C.H, Guldiken, S, Asymmetric dimethylarginine levels in thyroid diseases, *Journal Endocrinology Investigation*, 2007, 30(3), 186-91.
25. Szuba, A, Chachaj, A, Wróbel, T, Dziętczenia, J, Mazur, G, Antonowicz-Juchniewicz, J, Kuliczowski, K, Andrzejak, R, Asymmetric dimethylarginine in hematological malignancies: a preliminary study, *Leukemia Lymphoma*, 2008, 49(12), 2316-20.
26. Akyol, M, Kara, M, Alacacioglu, A, Demir, L, Ellidokuz, H, Kucukzeybek, Y, The Effects Of Adjuvant Chemotherapy On Serum Adma And Endothelin-1 Levels In Early Stage Breast Cancer Patients (Izmir Oncology Group (Izog) Study), *Acta Medica Mediterranea*, 2017, 33, 557.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ

RESEARCH ARTICLE

CBU-SBED, 2022, 9(1): 63-70

## Palyatif Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Bakımından Sorumlu Hasta Yakınlarının Bakım Yükleri ile Yaşam Doyumlarının Belirlenmesi

### Determination of Care Burden and Life Satisfaction of Relatives Responsible for the Care of Patients in the Palliative Care Unit

Asuman Şener<sup>1</sup>, Aslı Kurtgöz<sup>2\*</sup>, Zeliha Koç<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Samsun, Türkiye.

<sup>2</sup>Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Amasya, Türkiye.

<sup>3</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Samsun, Türkiye.

e-mail: asu\_k8484@hotmail.com, asli.aydogan@amasya.edu.tr, zelihaceren@hotmail.com,

ORCID: 0000-0001-6035-1775

ORCID: 0000-0001-5903-9389

ORCID: 0000-0002-8702-5360

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Aslı Kurtgöz

Gönderim Tarihi / Received: 25.07.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 10.09.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.974401

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışma palyatif bakım ünitesinde yatan hastaların bakımından sorumlu hasta yakınlarının bakım yükleri ile yaşam doyumlarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma 15.11.2016-15.08.2017 tarihleri arasında karşılaştırmalı-tanımlayıcı araştırma tasarımında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya bir eğitim araştırma hastanesinin palyatif bakım ünitesinde tedavi gören hastaların yakınları (n=44) ile bakım yükü ve yaşam doyumunu karşılaştırmak amacıyla dahili ve cerrahi birimlerde tedavi gören hastaların yakınları (n=44) alınmıştır. Araştırmanın verileri Hasta ve Yakınlarını Tanıtıcı Bilgi Formu, Yaşam Doyum Ölçeği ve Bakım Verme Yükü Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde yüzde, frekans, bağımsız örneklem t-testi ve Fisher ki-kare testi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Palyatif bakım ünitesindeki hasta yakınlarının Bakım Verme Yükü Ölçeği puan ortalamasının (30.73±9.446), dahili ve cerrahi birimlerdeki hasta yakınlarının puan ortalamasından (21.25±8.499) yüksek olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p=0.698, t=4.947). Bununla birlikte palyatif bakım ünitesindeki hasta yakınlarının Yaşam Doyum Ölçeği puan ortalamasının (19.66±6.247), dahili ve cerrahi birimlerdeki hasta yakınlarının puan ortalamasından (20.09±6.594) düşük olduğu ancak puan ortalamaları arasında fark olmadığı saptanmıştır (p=0.444, t=-.315). Hasta yakınlarının Yaşam Doyum Ölçeği ile Bakım Verme Yükü Ölçeği puan ortalamaları arasında bir ilişki bulunmadığı belirlenmiştir (r=-.043, p= 0.692). Palyatif bakım ünitesindeki hasta yakınlarının %70,5'inin hafif bakım yüküne sahip olduğu ve %27,3'ünün yaşamlarından kısmen memnun olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu çalışmada palyatif bakım ünitesi ile dahili ve cerrahi birimlerdeki hasta yakınlarının yaşam doyumu ve bakım yükü arasında anlamlı bir fark ve ilişki bulunmadığı; palyatif bakım ünitesindeki hasta yakınlarının çoğunluğunun bakım yükünü hafif olarak algıladıkları ve yaşamlarından kısmen memnun olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Bakım Yükü, Hasta Yakını, Palyatif Bakım, Yaşam Doyumu.

#### Abstract

**Objective:** This study was carried out to determine the care burden and life satisfaction of the relatives of the patients who are responsible for the care of the patients in the palliative care unit.

**Materials and Methods:** The study was conducted between 15.11.2016 and 15.08.2017 in a comparative-descriptive research design. The study included the relatives of the patients treated in the palliative care unit of a training and research hospital (n=44) and the relatives of the patients treated in the internal and surgical

departments (n=44) to compare their care burden and life satisfaction. The study data were collected applying the Patient and Relatives Introductory Information Form, the Life Satisfaction Scale, and the Caregiver Burden Scale. Percentage, frequency, independent sample t-test, and Fisher's chi-square test were used to evaluate the data.

**Results:** It was determined that the mean score of the Caregiving Burden Scale (30.73±9.446) of the relatives of the patients in the palliative care unit was higher than the mean score of the relatives of the patients in the internal and surgical units (21.25±8.499)

However, this difference was not significant (p=0.698, t=4.947). On the other hand, it was determined that the mean score of the Life Satisfaction Scale (19.66±6.247) of the relatives of the patients in the palliative care unit was lower than the mean score of the relatives of the patients in the internal and surgical units (20.09±6.594). Furthermore, there was no difference between the mean scores (p=0.444, t=-.315). It was decided that there was no relationship between the mean scores of the patients' relatives' Life Satisfaction Scale and the Burden of Caregiving Scale (r=-.043, p= 0.692). The relatives of patients in the palliative care unit 70.5% of them had a light care burden and 27.3% were partially satisfied with their lives.

**Conclusion:** In this study, there was no significant difference or relationship between the life satisfaction and care burden of the patients' relatives' in the palliative care unit and the patients' relatives' in the internal and surgical units. It was concluded that most of the relatives of the patients in the palliative care unit perceived the burden of care as light and were partially satisfied with their lives.

**Keywords:** Care Burden, Patient Relatives, Palliative Care, Life Satisfaction

## 1. Giriş

Palyatif bakımda hasta yakınları bakım rolleri doğrultusunda pek çok sorunla karşılaşmaktadır [1, 2]. Hasta yakınlarının karşılaştığı sorunlar; bakım desteğinin olmaması, hastasının yaşadığı ciddi semptomlara tanıklık etme ve ölümüne yönelik kaygılanma, hasta bakımı ile kullanılan ekipmanlar konusunda bilgi eksikliği, yorgunluk, ekonomik yetersizlikler, anksiyete, çaresizlik, korku, tükenmişlik, uyku problemleri, üzüntü, depresyon şeklinde sıralanabilir [3-5]. Bu sorunlar hasta yakınlarının fiziksel, duygusal ve psikososyal yönlerden yükünü arttırmaktadır [1, 6]. Bakım yükü, bakım vericinin üstlendiği bakıma bağlı ortaya çıkan fiziksel, psikolojik, ekonomik ve sosyal sorunlar ile aile ilişkilerinin bozulması, bireysel kontrolü kaybetme duygusu gibi öznel ve nesnel sonuçları içermektedir [7]. Literatürde palyatif bakım hastalarının prognozu kötüleştiğçe ve yaşamın son zamanlarına doğru bakım veren bireylerde algılanan bakım yükü düzeyinde önemli bir artış olduğu bildirilmektedir [8, 9]. Aynı zamanda bakım veren bireylerin özellikle psikososyal yükünün, bakımını üstlendiği hastasının yükünden bile daha fazla olduğu belirtilmektedir [1]. Ülkemizde palyatif hastalarına bakım verenlerin bakım yükünün incelendiği bir çalışmada subjektif bakım yükünün yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir [10]. Bakım yükü, palyatif bakım hasta yakınlarının çeşitli zorluklar yaşamasına neden olabilmektedir [11, 12]. Bu durumun bireylerin yaşam kalitesi algılarına da etki edebileceği düşünülmektedir. Yaşam doyumu, bireyin yaşam kalitesini kendine özgü kriterler temelinde değerlendirdiği bir yargılama süreci olarak tanımlanabilmektedir. Yaşam doyumu; depresyon, olumsuz duygu durumu ve fiziksel hastalıklar gibi durumlarla negatif ilişkilidir [13]. Bakım yükü bireyin kendine zaman ayırmasını engellemekte ve psikolojik yönden bireyi etkilemektedir. Bu durum bakım veren bireyin yaşam kalitesini düşürerek

mutsuzluk, anksiyete, huzursuzluk gibi problemlere neden olmakta ve yaşam doyumu olumsuz etkilemektedir [14].

Hasta yakınlarının palyatif bakım sürecinde deneyimledikleri sorunlar bireylerin bakım yükünü arttırarak yaşamdan aldıkları doyumu azaltabilir. Bu bağlamda palyatif bakım hasta yakınlarının bakım yükleri ile yaşam doyumlarının değerlendirilmesi ve bakım verenlerin gereksinimlerini karşılamaya yönelik hizmetlerin planlanması hem hastaların hem de aile üyelerinin yaşam kalitesinin yükseltilmesi açısından son derece önemlidir.

Bu çalışma, palyatif bakım ünitesinde yatan hastaların bakımından sorumlu hasta yakınlarının bakım yükleri ile yaşam doyumlarının belirlenmesi amacıyla planlanmıştır. Çalışmada aşağıdaki sorulara yanıt aranmıştır:

- Palyatif bakım ve diğer birimlerdeki hasta yakınlarının sosyodemografik özellikleri nelerdir?
- Palyatif bakım ve diğer birimlerdeki hasta yakınlarının bakım yükleri ve yaşam doyumları hangi düzeydedir?
- Palyatif bakım ve diğer birimlerdeki hasta yakınlarının bakım yükleri ile yaşam doyumları arasında bir ilişki var mıdır?

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Araştırmanın tipi

Çalışma karşılaştırmalı-tanımlayıcı araştırma tasarımı olup, 15.11.2016-15.08.2017 tarihleri arasında Orta Karadeniz Bölgesi'nde yer alan bir ilin eğitim ve araştırma hastanesinde gerçekleştirilmiştir.

### 2.2. Araştırmanın evreni ve örnekleme

Araştırmanın evrenini çalışmanın yapıldığı hastanenin palyatif bakım ünitesinde yatan hastaların yakınları oluşturmuştur. Araştırmada örneklem seçim yöntemine gidilmeyip çalışmanın yapıldığı tarihlerde palyatif bakım ünitesinde yatan hasta yakınlarının tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Çalışma, araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan ve

çalışmaya katılmaya gönüllü olan 44 hasta yakınının katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Karşılaştırma yapabilmek amacıyla ilgili hastanenin dahili ve cerrahi birimlerinde yatan hastaların yakınları da araştırmaya dahil edilmiştir. Bu doğrultuda palyatif bakım hasta yakınlarıyla benzer sosyodemografik özelliklere sahip 44 hasta yakını çalışma kapsamına alınmıştır. Araştırmanın örneklemini palyatif bakım ünitesi (n=44) ile dahili ve cerrahi birimlerde (n=44) hastasının bakımını üstlenen toplam 88 hasta yakını oluşturmuştur. Araştırmaya 18 yaş ve üstü, çalışmaya gönüllü katılım gösteren, hastasının yanında refakat etmekte olan ve bakımını en çok üstlenen, soruları cevaplamaya engel oluşturacak zihinsel veya iletişimsel bir engeli olmayan, kadın ve erkek hasta yakınları alınmıştır.

### 2.3. Verilerin toplanması

Bu çalışmaya ilişkin veriler hasta ve yakınlarını tanıttıcı bilgi formu, Bakım Verme Yüğü Ölçeğı ve Yaşam Doyum Ölçeğı kullanılarak toplanmıştır.

#### 2.3.1. Hasta ve Yakınlarını Tanıtıcı Bilgi Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan form, hasta yakınlarının sosyodemografik bilgilerini (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek vb.) ve bakım verdikleri hastaların özelliklerini (bakım verenin hasta ile yakınlık derecesi, bakım verilen hastanın tanısı vb.) içeren toplam 14 sorudan oluşmaktadır.

#### 2.3.2. Yaşam Doyumu Ölçeğı

Bireylerin genel yaşam doyum düzeylerini belirlemek amacıyla Diener ve arkadaşları (1985) tarafından geliştirilen ölçeğın Türkçe geçerlik, güvenilirlik çalışması Yetim (1993) tarafından yapılmıştır [15, 16]. Ölçek 5 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınacak puan 5-35 arasında değişmekte olup ölçek puanının yüksek olması bireylerin yaşam doyumunun yüksek olduğunu göstermektedir. Yetim'in (1993) yapmış olduğu çalışmada Yaşam Doyum Ölçeğı'nin Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0,86 olarak bulunmuştur [16]. Bu çalışmada Yaşam Doyum Ölçeğı'nin Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0,92 olarak belirlenmiştir.

#### 2.3.3. Bakım Verme Yüğü Ölçeğı

Zarit ve arkadaşları (1980) tarafından bakım gereksinimi olan bireye bakım verenlerin yaşadığı bakım verme güçlüğünü değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir [17]. Ölçek 22 maddeden oluşan 5'li likert tipindedir. Ölçeğın Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması İnci (2006) tarafından yapılmıştır. Ölçekten alınacak puan 0-88 arasında değişmekte olup ölçek puanının yüksek olması yaşanan sıkıntının yüksek olduğunu göstermektedir. İnci'nin (2006) yapmış olduğu çalışmada Bakım Verme Yüğü Ölçeğı'nin Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0,95 olarak bulunmuştur [18]. Bu çalışmada Bakım Verme Yüğü Ölçeğinin Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0,92 olarak belirlenmiştir.

### 2.4. Verilerin değerlendirilmesi

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin istatistiksel analizi bilgisayar ortamında SPSS 21.0

paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde bağımsız örneklem t-testi, Fisher ki-kare testi ve Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Analiz sonuçları ortalama± standart sapma ve frekans (yüzde) olarak ifade edilmiştir. Araştırmada anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

### 2.5. Araştırmanın etik boyutu

Araştırmada veri toplamak amacıyla Türkçe'ye uyarlamaları yapılan ölçeklerin kullanılabilmesi için Yetim (Yaşam Doyum Ölçeğı) ve İnci'den (Bakım Verme Yüğü Ölçeğı) izin alınmıştır. Ayrıca araştırmanın yürütüldüğü kurumdan yazılı izin ve bir üniversitenin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul izni (sayı: 30640013-044) alınmıştır. Bununla birlikte araştırmaya katılan hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam alınarak hazırlanan anket formu ve ölçekler ilgili tarihler arasında uygulanmıştır.

## 3. Bulgular ve Tartışma

Araştırmaya katılan hasta yakınlarının sosyodemografik özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Elde edilen bulgular doğrultusunda hasta yakınlarının %26.1'inin 51-69 yaş grubunda yer aldığı, %72.7'sinin kadın, %15.9'unun evli, %43.2'sinin ilkökul mezunu, %56.9'unun ev hanımı, %67'sinin gelirinin giderinden az olduğu ve yaş ortalamalarının  $42.90 \pm 11.24$  olduğu belirlenmiştir. Hasta yakınlarının gelir durumu dışındaki sosyodemografik özellikler yönünden farklılık göstermediği saptanmıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1). Çalışmamızda bakım verenlerin çoğunluğunu kadınların oluşturduğu görülmüştür. Çalışma bulgumuza benzer şekilde yapılan diğer çalışmalarda da bakım vericilerin çoğunluğunu kadın olduğu görülmektedir [19-25]. Toplumsal cinsiyet yönüyle bakıldığında bakım vermenin kadınlar için geçmişten günümüze kadar gelen kaçınılmaz bir rol olduğu görülmektedir. Zamanla toplumsal değişimlerden geçilmesine rağmen halen bakım vermenin kadının temel görevi olduğu algısı vardır [26]. Ayrıca ataerkil aile yapısına sahip olan pek çok toplumda bakım sorumluluğunun kadınlara verildiği bilinmektedir. Bu bağlamda toplumumuzda bakım verme rolünün çoğunlukla kadınlardan beklenilmesinin kültürel yapımızla da doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada bakım verenlerin çoğunluğunun ev hanımı olduğu ve gelir düzeylerinin giderlerinden az olduğu belirlenmiştir. Özdemir (2016)'in çalışmasında hasta yakınlarının %72.4'ünün çalışmadığı ve %73.7'sinin ekonomik durumunun orta düzeyde olduğu; Orak ve Sezgin (2015)'in çalışmasında ise hasta yakınlarının %71.3'ünün çalışmadığı belirlenmiştir [19, 25]. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda da bakım verenlerin çoğunluğunun ev hanımı olduğu bildirilmektedir [23, 26, 28]. Çalışma bulgularımız literatürdeki pek çok çalışmayla benzerdir. Bakım verenlerin çoğunun ev



**Tablo 1.** Hasta yakınlarının sosyodemografik özelliklerinin dağılımı (n=88)

	<b>PBÜ</b>	<b>DCB</b>	<b>Toplam</b>
<b>Özellikler</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Yaş grubu</b>			
<b>18-32</b>	7 (15.9)	9(20.5)	16(18.2)
<b>33-50</b>	24(54.6)	25(56.8)	49(55.7)
<b>51-69</b>	13(29.5)	10(22.7)	23(26.1)
<b>Test İstatistiği Değeri: <math>\chi^2=0.662</math>, p=0.718</b>			
<b>Yaş Ortalaması (Ort.±SS): 42.90±11.24</b>			
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Kadın</b>	35(79.5)	29(65.9)	64(72.7)
<b>Erkek</b>	9(20.5)	15(34.1)	24(27.3)
<b>Test İstatistiği Değeri: <math>\chi^2=2.063</math>, p=0.151</b>			
<b>Medeni Durum</b>			
<b>Evli</b>			
<b>Bekar</b>	6(13.6)	8(18.2)	14(15.9)
	38(86.4)	36(81.8)	74(84.1)
<b>Test İstatistiği Değeri: <math>\chi^2=0.340</math>, p=0.560</b>			
<b>Eğitim Durumu</b>			
<b>Okuryazar değil</b>			
<b>Okuryazar</b>	2(4.5)	2(4.5)	4(4.5)
<b>İlkokul</b>			
<b>Ortaokul</b>	7(15.9)	4(9.1)	11(12.5)
<b>Lise</b>	18(41.0)	20(45.5)	38(43.2)
<b>Üniversite</b>	4(9.1)	0(0.0)	4(4.5)
	11(25.0)	16(36.4)	27(30.8)
	2(4.5)	2(4.5)	4(4.5)
<b>Test İstatistiği Değeri: <math>\chi^2=5.849</math>, p=0.321</b>			
<b>Mesleği</b>			
<b>Ev hanımı</b>	28(63.6)	22(50.0)	50(56.9)
<b>İşçi</b>	8(18.2)	10(22.7)	18(20.6)
<b>Memur</b>	2(4.5)	4(9.1)	6(6.8)
<b>Serbest meslek</b>	3(6.8)	1(2.3)	4(4.5)
<b>Emekli</b>			
<b>Öğrenci</b>	1(2.3)	2(4.5)	3(3.4)
<b>İşsiz</b>	1(2.3)	0(0.0)	1(1.1)
<b>Kendi işi</b>	1(2.3)	0(0.0)	1(1.1)
<b>Çiftçi</b>	0(0.0)	4(9.1)	4(4.5)
	0(0.0)	1(2.3)	1(1.1)
<b>Test İstatistiği Değeri: <math>\chi^2=9.942</math>, p=0.269</b>			
<b>Gelir Durumu</b>			
<b>Gelir giderden az</b>			
<b>Gelir gidere eşit</b>	34(77.3)	25(56.8)	59(67.0)
	10(22.7)	19(43.2)	29(33.0)
<b>Test İstatistiği Değeri: <math>\chi^2=4.166</math>, p=0.041</b>			

hanımı ve çalışmıyor olması nedeniyle bakım rollerini üstlendikleri düşünülmektedir. Ayrıca maddi getirisi olan bir işte çalışmama durumu ve gelir düzeyinin düşük olmasının hasta yakınlarının ekonomik yükünü arttırıcı bir faktör olabileceği tahmin edilmektedir.

**Tablo 2.** Hasta yakınlarının ve bakım verdikleri hastaların özelliklerinin dağılımı (n=88)

	PBÜ	DCB	Toplam
Özellikler	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Yakınlık derecesi</b>			
Eşi	7(15.9)	9(20.5)	16(18.2)
Annesi/babası	24(54.5)	16(36.4)	40(45.4)
Kardeşi	3(6.8)	7(15.9)	10(11.4)
Çocuğu	0(0.0)	5(11.4)	5(5.7)
Kayınvalide/peder	8(18.2)	6(13.5)	14(15.9)
Babaanne/dede	2(4.6)	1(2.3)	3(3.4)
vb.			
<b>Hastanın tanısı</b>			
Kanser	13(29.5)	0(0.0)	13(14.8)
Nörolojik hastalık	21(47.7)	0(0.0)	21(23.9)
Göğüs hastalıkları	9(20.5)	7(15.9)	16(18.2)
Cerrahi operasyon	0(0.0)	19(43.2)	19(21.6)
Enfeksiyon	1(2.3)	8(18.2)	9(10.2)
Böbrek hastalığı	0(0.0)	4(9.1)	4(4.5)
Karaciğer	0(0.0)	3(6.8)	3(3.4)
hastalığı	0(0.0)	4(5)	2(2.3)
Diabet mellitus	0(0.0)	1(2.3)	1(1.1)
Kolesistit			
<b>Aynı evde yaşama durumu</b>			
Evet	21(47.7)	24(54.5)	45(51.1)
Hayır	23(52.3)	20(45.5)	43(48.9)

Çalışma kapsamına alınan hasta yakınlarının bakım verdikleri hasta ile yakınlık derecesine bakıldığında %45,4'ünün annesi ya da babası olduğu, bakım verdikleri hastaların %23,9'unun nörolojik bir hastalığının olduğu ve %51,1'inin bakım verdiği hastasıyla aynı evde yaşadığı belirlenmiştir (Tablo 2). Çalışma bulgularımıza benzer şekilde Budak (2019)'ın çalışmasında katılımcıların %87,5'i; Özden ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan çalışmada ise bakım verenlerin %71,4'ü hastasıyla aynı evde yaşamaktadır [20,23]. Tuna ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada ise bakım verenlerin çoğunlukla hastanın çocuğu olduğu belirlenmiştir [29]. Toplumumuzdaki aile bağlarının oldukça güçlü olması ailedeki hasta veya yaşlı bireyle aynı evde yaşama ve bakımını üstlenme sorumluluğunu beraberinde getirmektedir. Bu bağlamda bulgumuz toplumsal yapıyla örtüşmekte ve anne-babaya bakım verme sorumluluğunun çocuklarından beklenildiği durumu desteklemektedir.

**Tablo 3.** Hasta yakınlarının bakım verdikleri hastaların günlük yaşam aktiviteleri durumu (n=88)

	PBÜ	DCB
Özellikler	n (%)	n (%)
<b>İletişim</b>		
Bağımlı	17(38.6)	1(2.3)
Bağımsız	17(38.6)	32(72.7)
Kısmen Bağımlı	10(22.8)	11(25.0)
<b>Solunum</b>		
Bağımlı	4(9.1)	0(0.0)
Bağımsız	24(54.5)	37(84.1)
Kısmen Bağımlı	16(36.4)	7(15.9)
<b>Beslenme</b>		
Bağımlı	33(75.0)	4(9.1)
Bağımsız	5(11.4)	26(59.1)
Kısmen Bağımlı	6(13.6)	14(31.8)
<b>Boşaltım</b>		
Bağımlı	35(79.5)	4(9.1)
Bağımsız	1(2.3)	21(47.7)
Kısmen Bağımlı	8(18.2)	19(43.2)
<b>Kişisel temizlik ve giyinme</b>		
Bağımlı	35(79.5)	4(9.1)
Bağımsız	0(0.0)	19(43.2)
Kısmen Bağımlı	9(20.5)	21(47.7)
<b>Hareket</b>		
Bağımlı	33(75.0)	2(4.5)
Bağımsız	0(0.0)	20(45.5)
Kısmen Bağımlı	11(25.0)	22(50.0)

Palyatif bakım hastaları tedavi süreci boyunca ağrı başta olmak üzere birçok fiziksel problem yaşamaktadır [3]. Hastaların yaşamış oldukları bu fiziksel problemler günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştirmelerine engel teşkil etmektedir. Bu çalışmada palyatif bakım ünitesindeki hastaların %38,6'sının iletişimini bağımlı, %36,4'ünün solunumunu kısmen bağımlı, %75'inin beslenme durumunu bağımlı, %79,5'inin boşaltımını bağımlı, %79,5'inin kişisel temizlik ve giyinmesini bağımlı olarak gerçekleştirdiği ve %75'inin hareket kabiliyetinin bağımlı olduğu saptanmıştır. Dahili ve cerrahi birimlerdeki hastaların günlük yaşam aktivitelerine bakıldığında ise %72,7'sinin iletişimini, %84,1'inin solunumunu, %59,1'inin beslenme durumunu ve %47,7'sinin boşaltımını bağımsız olarak yaptığı bununla birlikte %47,7'sinin kişisel temizlik ve giyinmesini kısmen bağımlı olarak gerçekleştirdiği, %50'sinin hareket kabiliyetinin kısmen bağımlı olduğu belirlenmiştir (Tablo 3). Çalışmamızda palyatif bakım hastalarının günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirirken dahili ve cerrahi birimdeki hastalara nazaran çoğunlukla bağımlı olduğu görülmektedir.

**Tablo 4.** Hasta yakınlarının Yaşam Doyumu ve Bakım Verme Yükü Ölçeğ'in'den aldıkları puanların dağılımı

	PBÜ	DCB	Test İstatistiği Değeri
Ölçek	Ort. ± S.S	Ort. ± S.S	
YDÖ	19.66±6.247	20.09±6.594	t =-.315 p = 0.444
BVYÖ	30.73±9.446	21.25±8.499	t = 4.947 p = 0.698
		Test İstatistiği Değeri	r =-0.43 p = 0.692

Ort: Aritmetik ortalama; SS: Standart sapma; t: Bağımsız örneklem t-testi; r: Spearman korelasyon testi; PBÜ: Palyatif Bakım Ünitesi; DCB: Dahili ve Cerrahi Birim; YDÖ: Yaşam Doyumu Ölçeği; BVYÖ: Bakım Verme Yükü Ölçeği

Bu çalışmada palyatif bakım ünitesindeki hasta yakınlarının Bakım Verme Yükü Ölçeği puan ortalamasının (30.73±9.446), dahili ve cerrahi birimlerdeki hasta yakınlarının puan ortalamasından (21.25±8.499) yüksek olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p=0.698, t=4.947) (Tablo 4). Çalışma bulgularımıza paralel şekilde Egici ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında palyatif bakım merkezlerinde tedavi gören hastalara bakım veren bireylerin Bakım Verme Yükü Ölçeği puan ortalaması 37.71±15.44 olarak belirlenmiştir [24]. Orak ve Sezgin (2015)'in kanser hastalarına bakım veren bireyler üzerine yaptığı çalışmada ise Bakım Verme Yükü Ölçeği'nin puan ortalaması 39.02±18.44 olarak bildirilmiştir [19]. Palyatif bakımda bakım verenlerin puan ortalamasının bakımını üstlendikleri bireylerin bakım-tedavi sürecinin uzun olması, hastaların günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede çoğunlukla bağımlı olması gibi nedenlerle dahili ve cerrahi birimdeki hasta yakınlarına göre yüksek olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte palyatif bakım ile dahili ve cerrahi birimdeki hasta yakınlarının Bakım Yükü Ölçeği'nden aldıkları puanlar arasında fark olmamasının katılımcıların benzer sosyodemografik özelliklere sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada palyatif bakım ünitesindeki hasta yakınlarının Yaşam Doyum Ölçeği puan ortalamasının (19.66±6.247), dahili ve cerrahi birimlerdeki hasta yakınlarının puan ortalamasından (20.09±6.594) düşük olduğu ancak puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (p=0.444, t=-.315). Araştırmamızda palyatif bakım (19,66 puan, %56,1'e karşılık gelmektedir.) ile dahili ve cerrahi birimlerde (20.09 puan, %57.4'e karşılık gelmektedir.) hasta yakınlarının yaşam doyumu orta düzey olarak belirlenmiştir. Kalıncara ve Kalaycı (2017)'nin

çalışmasında bakım vericilerin yaşam doyumu puan ortalaması 21.043±0.42; Işık (2013)'in çalışmasında 18.08±5.30; Kalaycı ve Özkul (2018)'ün çalışmasında ise 23.186±5.66 olarak belirlenmiştir [14, 30, 31]. Çalışma kapsamında elde edilen hasta yakınlarının yaşam doyumu ölçeği puan ortalamasının diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Araştırmamızda hasta yakınlarının Yaşam Doyum Ölçeği ile Bakım Verme Yükü Ölçeği puan ortalamaları arasında bir ilişki bulunmadığı belirlenmiştir (r=-.043, p= 0,692) (Tablo 4). Korkut ve Gençtürk (2019)'ün çalışmasında da bakım verme yükü ile yaşam doyumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir [32]. Çalışma bulgumuzdan farklı olarak yaşlı bireylerin bakım vericileriyle yapılan bir çalışmada bakım yükü ile yaşam doyumu arasında negatif yönde bir ilişki olduğu ve bakım yükü arttıkça yaşam doyumunun azaldığı belirlenmiştir [30]. Perez ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında ise bakım sürecinde karşılaşılan sorunların bakım verenlerde yükün artmasına ve yaşam doyumunun düşmesine neden olduğu bildirilmiştir [33]. Çalışmalarla elde edilen bu farklı sonuçların bireylerin hastasıyla olan ilişkileri, sosyodemografik, kültürel, dini ve spiritüel farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Palyatif bakım ünitesindeki hasta yakınlarının Bakım Verme Yükü Ölçeği ve Yaşam Doyum Ölçeği'nden aldıkları puanlar kategorik hale getirildiğinde; %70,5'inin hafif bakım yüküne sahip olduğu, %27,3'ünün ise yaşamlarından kısmen memnun olduğu görülmüştür (Tablo 5). Budak (2019)'ın çalışmasında bakım verenlerin %39,3'ünün orta derecede, %39,3'ünün ise ileri derecede yük hissettiği, Demirok (2017)'ün çalışmasında bakım verenlerin %85'inin bakım yükünün ileri derecede olduğu bulunmuştur [23, 34]. Argın (2018)'in çalışmasında ise katılımcıların %49,3'ünün hafif-orta derecede bakım yükü olduğu saptanmıştır [35]. Bizim çalışmamızda genel olarak bakım yükü derecesi diğer çalışmalara oranla düşük bulunmuştur. Bu durumun, ailelerin hasta bakımını bir yük olarak değil de yerine getirilmesi gereken bir sorumluluk olarak görmesi nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca palyatif bakım ortamında hastasının yaşadığı ciddi semptomlara tanıklık etme, hastanın durumu hakkında endişe yaşama, hastalık sürecinden bütüncül yönlerle etkilenme gibi nedenlerle hasta yakınlarının yaşamlarından kısmen memnuniyet duydukları söylenebilir.

### 3.1. Araştırmanın sınırlılıkları

Bu araştırma Orta Karadeniz Bölgesinde yer alan bir ilin eğitim araştırma hastanesindeki palyatif bakım hasta yakınlarını kapsamaktadır. Bu doğrultuda çalışmadan elde edilen veriler tüm palyatif bakım hasta yakınlarına genellenemez. Araştırmanın yürütüldüğü ilde yalnızca bir palyatif bakım ünitesinin olması ve bu üniteye yatak sayısının az olması (6 adet) nedeniyle ulaşılabilen örneklem sayısının az olması da bu araştırmanın bir sınırlılığıdır.

**Tablo 5.** Palyatif bakım ünitesindeki hasta yakınlarının Bakım Verme Yükü Ölçeği ve Yaşam Doyum Ölçeği'nden aldıkları puanların dağılımı

Ölçek	n (%)
<b>Bakım Verme Yükü Ölçeği</b>	
Bakım Yükü Yok (0-20 puan)	6(13.6)
Hafif Bakım Yükü (21-40 puan)	31(70.5)
Orta Düzeyde Bakım Yükü (41-60 puan)	7(15.9)
Ağır Bakım Yükü (61-88 puan)	0(0.0)
<b>Yaşam Doyum Ölçeği</b>	
Aşırı Memnuniyetsiz (5-9 puan)	1(2.3)
Memnun Değil (10-14)	10(22.7)
Kısmen Memnun Değil (15-19 puan)	10(22.7)
Nötr (Ortada) (20 puan)	4(9.1)
Kısmen Memnun (21-25 puan)	12(27.3)
Memnun (26-30 puan)	5(11.4)
Aşırı Memnun (31-35 puan)	2(4.5)

#### 4. Sonuç

Bu çalışmada palyatif bakım ile cerrahi ve dahili birimlerdeki hasta yakınlarının yaşam doyumu ve bakım verme yükü arasında fark olmadığı; Yaşam Doyum Ölçeği ile Bakım Verme Yükü Ölçeği puan ortalamaları arasında bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır. Ayrıca palyatif bakım ünitesindeki hasta yakınlarının çoğunluğunun bakım yükünü hafif olarak algıladığı ve yaşamlarından kısmen memnun olduğu belirlenmiştir. Çalışma bulgularımız doğrultusunda palyatif bakım hizmetlerinin hasta yakınlarının fiziksel, psikolojik, spiritüel, ekonomik ve sosyal gereksinimleri destekleyecek nitelikte sunulması, bakım verenlerin deneyimledikleri sorunların belirlenmesi ve bakım yükünü azaltmaya, yaşam doyumu ve kalitesini yükseltmeye yönelik destek sistemleri ve politikaların geliştirilmesi önerilmektedir.

#### Referanslar

- Williams, A.L, McCorkle, R, Cancer family caregivers during the palliative, hospice, and bereavement phases: a review of the descriptive psychosocial literature, *Palliative & Support Care*, 2011, 9(3), 315–25.
- Enguidanos, S, Housen, P, Penido, M, Mejia, B, Miller, J.A, Family members' perceptions of inpatient palliative care consult services: a qualitative study, *Palliative Medicine*, 2014, 28(1), 42-8.
- Özçelik, H, Fadiloğlu, Ç, Uyar, M, Karabulut, B. Kanser Hastaları ve Aileleri için Palyatif Bakım. Üniversiteliler Ofset: İzmir, 2010; ss 9, 67.
- Krug K, Miksch A, Peters-Klimm, F, Engeser, P, Szecsenyi, J, Correlation between patient quality of life in palliative care and burden of their family caregivers: a prospective observational cohort study, *BMC Palliative Care*, 2016, 15, 4.
- Oechsle, K, Ullrich, A, Marx, G, Benze, G, Wowretzko, F, Zhang, Y, et al., Prevalence and predictors of distress, anxiety, depression, and quality of life in bereaved family caregivers of patients with advanced cancer, *American Journal of Hospice & Palliative Care*, 2020, 37(3), 201-13.
- De Korte-Verhoef, M. C, Pasman, H.R, Schweitzer, B.P, Francke, A.L, Onwuteaka-Philipsen, B.D, Deliens, L, Burden for family carers at the end of life; a mixed-method study of the perspectives of family carers and GPs, *BMC Palliative Care*, 2014, 13(1), 16.

- Fadiloğlu, Ç, Ateş, M, Palyatif bakım sürecinde aile ve bakım vericiler. İçinde: Yıldırım Y, Fadiloğlu Ç (ed) Palyatif bakım semptom yönetimi ve yaşam sonu bakım, 1. Baskı, Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2017, ss 155.
- Grunfeld, E, Coyle, D, Whelan, T, Clinch, J, Reyno, L, Earle C.C, et al., Family caregiver burden: Results of a longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers, *Canadian Medical Association Journal*, 2004; 170(12),1795-801.
- Dumont, S, Turgeon, J, Allard, P, Gagnon, P, Charbonneau, C, Vézina, L, Caring for a loved one with advanced cancer: Determinants of psychological distress in family caregivers, *Journal of Palliative Medicine*, 2006, 9(4), 912-21.
- Bilgehan, T, İnkaya, B, Palyatif hastalarına bakım veren bireylerin bakım yükü ve etkileyen faktörler, *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2021, 24(1), 51-8.
- Ando, M, Ninosaka, Y, Okamura, K, Ishi, Y, Difficulties in caring for a patient with cancer at the end of life at home and complicated grief, *American Journal of Hospice & Palliative Care*, 2015, 32(2),173-7.
- Götze, H, Brähler, E, Gansera, L, Polze, N, Köhler, N, Psychological distress and quality of life of palliative cancer patients and their caring relatives during home care, *Supportive Care in Cancer*, 2014, 22, 2775–82.
- Hinz, A, Conrad, I, Schroeter, M. L, Glaesmer, H, Brähler, E, Zenger, M, Psychometric properties of the Satisfaction with Life Scale (SWLS), derived from a large German community sample. *Quality of Life Research*, 2018, 27(6), 1661–70.
- Kalınkara, V, Kalaycı, I, Yaşlıya evde bakım hizmeti veren bireylerde yaşam doyumu, bakım yükü ve tükenmişlik, *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*, 2017;10(2), 19-39.
- Diener, E, Emmons, R.A, Larsen, R.J, Griffin, S, The Satisfaction With Life Scale, *Journal of Personality Assessment*, 1985, 49(1), 71-5.
- Yetim, Ü, Kişisel projelerin organizasyonu ve örüntüsü açısından yaşam doyumu, Doktora tezi, Ege Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İzmir, 1993.
- Zarit, S.H, Reeve, K.E, Bach-Peterson, J, Relatives of the impaired elderly: Correlates of feelings of burden, *Gerontologist*, 1980, 20, 649–55.
- İnci, F.H, Erdem, M, Bakım Verme Yükü Ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirliği, *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2008, 11(4), 85-95.
- Orak, O.S, Sezgin, S, Kanser hastasına bakım veren aile bireylerinin bakım verme yüklerinin belirlenmesi, *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 2015, 6(1), 33-9.
- Özden, D, Karagözoğlu, Ş, Güler, N, Bülbüloğlu, S, Evde enteral tüple beslenen hastaların beslenmeye ilişkin yaşadığı sorunlar ve yakınlarının bakım yükü, *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 2016, 9(4), 134-41.
- Mersal, F.A, Mersal, N.A, Hussein, H.A, Effect on educational guidelines for prevention of immobilization complications on caregivers' performance and patients' functional condition, *American Journal of Nursing Research*, 2017, 5(2), 32-41.
- Pérez-Cruz, M, Mu'noz-Martínez, M.A, Parra-Anguaita, L, Del-Pino-Casado, R, Coping and subjective burden in primary caregivers of dependent elderly relatives in Andalusia, Spain, *Aten Primaria*, 2017, 49(7), 381-8.
- Budak, S, Palyatif bakım alan PEG (perkütan endoskopik gastrostomi) ve NG (nazogastrik)'li hastalara bakım verenlerin bakım yükü ve yaşam kalitesinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir, 2019.
- Egici, M. T, Can, M.K, Toprak, D, Öztürk, G.Z, Esen, E. S, Özen, B, ve ark., Palyatif bakım merkezlerinde tedavi gören hastalara bakım veren bireylerin bakım yükleri ve tükenmişlik durumları, *Journal of Academic Research in Nursing*, 2019, 5(1), 1-8.
- Özdemir, F, Palyatif bakım alan hastaların yakınlarının yaşadıkları psikososyal sorunlar ile dini başa çıkma tarzları arasındaki ilişkinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2016.
- Özkurt, V, Bakım verenlerin bakım ihtiyacı riski: bakım alan kişinin miktatıs etkisi, *Senex: Yaşlılık Çalışmaları Dergisi*, 2019, 3(3), 4-18.
- Uğur, Ö, Fadiloğlu Z.Ç, Kanser hastasına bakım verenlere uygulanan planlı eğitimin bakım veren yükü üzerine etkisi, *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Dergisi*, 2012, 53-58.

28. Nejad, Z.K, Aghdam, A.M, Hassankhani, H, Sanaat, Z, The effects of a patient- caregiver education and follow- up program on the breast cancer caregiver strain index, *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2016, 18(2), e21627.
29. Tuna, M, Olgun, N, İnmeli hastalara bakım veren hasta yakınlarında görülen tükenmişlik durumunda algılanan sosyal desteğin rolü, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 2010, 17(1), 41-52.
30. Işık, K, Yaşlı hastaya evde bakım verenlerin yaşam doyumları ile bakım yükleri arasındaki ilişki ve etkileyen faktörler, Yüksek lisans tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya, 2013.
31. Kalaycı, I, Özkul, M, Refakatçı aktörlerin yaşam doyumu, bakım yükü ve tükenmişlik düzeylerini etkileyen faktörler açısından bir değerlendirme (SDÜ Araştırma Uygulama Hastanesi Örneği), *Electronic Turkish Studies*, 2018, 13(10), 417-46.
32. Korkut, G, Gençtürk, Z, Yaşlılara bakım veren aile bireylerinde algılanan bakım yükü ve Yaşam doyumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, *Uluslararası Sosyal Bilimler Akademik Araştırmalar Dergisi*, 2019, 3(3), 53-78.
33. Perez, E, Perrin, P. B, Lageman, S. K, Villaseñor, T, Dzierzewski, J. M, Sleep, caregiver burden, and life satisfaction in Parkinson's disease caregivers: a multinational investigation, *Disability and Rehabilitation*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1814878>
34. Demirok, E, Evde bakım hizmeti alan nörolojik problemlili hastaların bakıcılarında bakım yükü ve anksiyete düzeylerinin belirlenmesi, Yüksek lisans tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2017.
35. Argın, V, Kistik fibrozisli çocuğa sahip annelerin bakım yükünün ve depresyon durumunun incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa, 2018.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.







ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 71-75

## Yenidoğanlarda Kritik Konjenital Kalp Hastalığı Tarama Sonuçlarımız

### Our Screening Results for Critical Congenital Heart Disease in Newborns

Sema Tanrıverdi<sup>1\*</sup>, Sinem Atik<sup>2</sup>, Şenol Coşkun<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa Türkiye

<sup>3</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

e-mail: drsemarala@yahoo.com, sinematik93@gmail.com, coskunsenol@hotmail.com,

ORCID: 0000-0002-5681-3647

ORCID: 0000-0003-0830-2524

ORCID: 0000-0001-5804-0062

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sema Tanrıverdi

Gönderim Tarihi / Received:21.08.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 26.10.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.985681

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Konjenital kalp hastalığı (KKH), en sık görülen konjenital hastalıktır. Kritik konjenital kalp hastalığı (KKKH) ise, yaşamın ilk 28 gününde cerrahi operasyon ya da kateter girişimi gereksinimi olan KKH'dır. Doğumdan sonra KKKH tanısı geciken vakalarda mortalite ve morbidite artar. Bu çalışmada hastanemizdeki taburculuk öncesi uygulanan nabız oksimetre ile KKKH taraması sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve anne yanında takip edilen 504 yenidoğan bebek çalışmaya dahil edildi. Prenatal dönemde KKKH tanısı almış ya da KKH dışı major anomalisi olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Taburculuk öncesi nabız oksimetre ile preduktal ve postduktal saturasyon ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 504 bebek alındı. Bebeklerin ortalama doğum haftası  $38,27 \pm 1,35$  (35-42) hafta, doğum ağırlığı ise  $3200,29 \pm 476,05$  (1980-4970) olarak saptandı. Kız/erkek oranı 250/254; sezeryan/normal doğum oranı 337/167 idi. Tarama sırasındaki bebeklerin ortalama yaşları  $32,51 \pm 17,87$  (6-96) saattir. Tarama sonucu ortalama kardiyak nabız  $140,06 \pm 15,03$  (99-186) /dk, preduktal saturasyon değeri  $97,66 \pm 1,92$  (89-100), postduktal saturasyon değeri  $97,88 \pm 1,84$  (90-100), fark  $1,49 \pm 1,40$  (0-7) olarak saptandı. İlk taramadan 85 (%16,9) bebek kalırken, ikinci tarama yapılan 85 bebeğin 56 (%11,1)'sı kaldı. Tarama ve fizik muayene sonrası EKO'su yapılan 72 bebeğin 45'inde patoloji saptanırken 27'sinde normal olarak değerlendirildi. Hiç bir hastada KKKH saptanmadı.

**Sonuç:** Birçok merkezde de yapılan nabız oksimetre ile KKKH tarama sonuçlarımızı değerlendirdik. Yapılan değerlendirmede tarama testinden kalan hastaların hiçbirinde KKKH saptanmadı. Bunun da düzenli perinatal takip ve ayrıntılı ultrasonografik değerlendirmeye bağlı olduğu düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital kalp hastalığı, Nabız oksimetre, Yenidoğan taraması.

#### Abstract

**Objective:** Congenital heart disease (CHD) is the most common congenital disease. Critical congenital heart disease (CCHD) is CHD that requires surgery or catheterization in the first 28 days of life. Mortality and morbidity increase in cases with delayed diagnosis of CCHD after birth. In this study, it was aimed to evaluate the results of CHD screening with pulse oximetry applied before discharge in our hospital.

**Materials and Methods:** 504 newborn babies born in our hospital and followed up with their mothers between January 2019 and January 2020 were included in the study. Babies who were diagnosed with CHD in the prenatal period or who had major anomalies other than CHD were not included in the study. Before discharge, preductal and postductal saturation measurements were made with pulse oximetry.

**Results:** A total of 504 infants were included in the study. The mean birth week of the babies was  $38.27 \pm 1.35$  (35-42) weeks, and the birth weight was  $3200.29 \pm 476.05$  (1980-4970). female/male ratio 250/254; cesarean/normal delivery rate was 337/167. The mean age of the infants at the time of screening was  $32.51 \pm 17.87$  (6-96) hours. As a result of scanning, mean cardiac pulse is  $140.06 \pm 15.03$  (99-186) / min, preductal saturation value is  $97.66\% \pm 1.92$  (89-100), postductal saturation value is  $97.88 \pm 1.84$  (90%-100), the difference was  $1.49 \pm 1.40$  (0-7). While 85 (16.9%) babies remained from the first screening, 56 (11.1%) of 85 babies who were screened after the second screening remained. Pathology was detected in 45 of 72 infants who underwent ECHO after screening and physical examination, and it was evaluated as normal in 27. CCHD was not detected in any of the patients.

**Conclusion:** We evaluated our CCHD screening results with pulse oximetry, which is also performed in many centers. In the evaluation, CCHD was not detected in any of the patients who failed the screening test. This was thought to be due to regular perinatal follow-up and detailed ultrasonographic evaluation.

**Keywords:** Newborn screening; congenital heart disease; pulse oximetry

## 1. Giriş

Konjenital kalp hastalığı (KKH), en yaygın görülen konjenital hastalıktır. KKH insidansı 1000 canlı doğumda 8-10 civarındadır; bunların da %15-25'i mortalite ve morbiditesi yüksek olan kritik konjenital kalp hastalığı (KKKH) dir [1,2,3]. KKKH, doğumda mevcut olan ve yaşamın ilk 28 gününde cerrahi ya da kateter uygulaması gerektiren ciddi kalp hastalığıdır. KKKH çoğunlukla semptomatiktir ve doğumdan hemen sonra tanı konur. Tanısı geciken olgularda mortalite ve morbidite artar [4,5]. KKKH tarama yöntemlerini antenatal ve postnatal olarak ikiye ayırılır. Antenatal taramada fetal ekokardiografi (EKO) ile görüntüleme yapılır ve KKKH %50-60 oranında saptanabilir. Postnatal taramada KKKH fizik muayene ile %20-30 oranında saptanabilirken nabız oksimetre ile bu oran %15-20 artar. Nabız oksimetre ile duktus arteriosusun kapanması ya da diğer fizyolojik değişikliklerle yaşamın erken döneminde ciddi mortaliteye veya morbiditeye yol açabilecek yapısal kalp defektlerini belirlemesi amaçlanır [6]. Postnatal dönemdeki nabız oksimetre taraması ile 7 önemli KKKH hedef alınır: Fallot tetralojisi, büyük arter transpozisyonu, hipoplastik sol kalp, total pulmoner venöz dönüş anomalisi, pulmoner atrezi, triküspit atrezisi, trunkus arteriosusdur [7].

Yaşamı tehdit eden KKKH'nın erken tanısı ile tedavi başarısı artar. KKKH'nın erken tanısında prenatal EKO dışında, postnatal fizik muayene ve nabız oksimetre birlikte yapılmalıdır. Bu çalışmada hastanemizde taburculuk öncesi nabız oksimetre ile KKKH tarama sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

Ocak 2019 ve Ocak 2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi'nde doğan ve anne yanında takip edilen yenidoğan bebekler çalışmaya dahil edildi. Prenatal dönemde KKKH tanısı almış veya KKH dışı major anomalisi olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Amerikan Pediatri Akademisi tarama algoritması kullanılarak nabız oksimetre taraması

yapıldı [8]. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin taburculuk öncesi

nabız oksimetre ile preduktal ve postduktal saturasyon ölçümleri yapılarak kaydedildi. Saturasyon ölçümlerinde preduktal ölçüm sağ elden, postduktal ölçüm sağ ayaktan yapıldı. Tarama sonucunda preduktal veya postduktal ölçümlerin herhangi birinde oksijen saturasyonu %89 ve altı olan hastalar testten kalmış olarak değerlendirildi ve çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirildi. Preduktal veya postduktal ölçümlerin herhangi birinde oksijen saturasyonu %90-94 arasında olması veya preduktal ile postduktal saturasyon ölçümleri arası farkın %4 veya daha fazla olması durumunda tarama testi 1 saat sonra tekrar edildi. Hastalar tekrar tarama testinde herhangi bir ölçümde SaO<sub>2</sub> %89 ve altı ise testten kalmış olarak değerlendirildi ve çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirildi. İkinci tarama tekrarında preduktal ve postduktal ölçümlerin herhangi birinde oksijen saturasyonunun %89 ve altında olması ya da saturasyonun %90-94 arasında olması ve preduktal ile postduktal saturasyon ölçümleri arası farkın %4 ve üzeri olması durumunda testten kalmış olarak değerlendirildi ve çocuk kardiyoloji uzmanına yönlendirildi. Hastaların preduktal ve postduktal saturasyon değerleri, EKO sonuçları değerlendirildi. İstatistiksel analiz SPSS 18.0 programıyla yapıldı. Fisher kesin ki-kare ve süreklilik düzeltilmeli ki-kare testleri kullanıldı. Sayısal verilerin minimum ve maksimum değerler ile karşılaştırılmalarında ise Mann Whitney U testi uygulandı. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Bulgular

Çalışmaya toplam 504 bebek alındı. Bebeklerin ortalama doğum haftası  $38,27 \pm 1,35$  (35-42) hafta, doğum ağırlığı  $3200,29 \pm 476,05$  (1980-4970) gram, boyu:  $48,55 \pm 2,28$  (42-52) cm, baş çevresi  $33,9 \pm 1,77$  (30-38) cm olarak bulundu. Bebeklerin kız/erkek oranı



250/254 (%49,6 / 50,4), sezeryan/normal doğum oranı 337/167 (%66,8 / 33,2) idi. Fetal EKO'su olan 44 bebeğin 41'inde EKO normal, 1'inde kardiomegali, 2'sinde VSD saptanmıştı. Taburculuk öncesi fizik muayenede bebeklerin 200 (%39,7)'ünde üfürüm saptandı. Bu bebeklerin 182 (%36,1)'inde üfürüm 1/6 şiddetinde, 18 (%3,6)'inde ise 2/6 şiddetindeydi.

Tarama sırasında bebeklerin ortalama yaşları 32,51 ± 17,87 (6-96) saatti. Tarama yapılan 504 bebeğin 54'ünde (%10,7) tarama 24 saatten önce, 450'sinde (%89,3) 24 saatten sonra yapıldı. Tarama sonucu ortalama kardiak nabız 140,06 ± 15,03 (99-186) /dk, preduktal saturasyon değeri %97,66 ± 1,92 (89-100), postduktal saturasyon değeri %97,88 ± 1,84 (90-100), fark %1,49 ± 1,40 (0-7) idi. İlk taramada %16,9 (85) bebek kalırken tarama tekrarı yapılan bu 85 bebeğin ise 56'si kaldı. Tarama tekrarı ve fizik muayene sonrası EKO yapılan 72 bebeğin 27'sinde EKO normal bulundu. EKO'su normal olmayan 45 bebeğin 11'inde atrial septal defekt (ASD), 2'sinde hafif pulmoner stenoz, 25'inde patent foramen ovale (PFO), 1'inde patent duktus arteriosus (PDA) ve PFO, 2'sinde hafif

triküspit yemezliği, 3'ünde ventriküler septal defekt (VSD), 1'inde VSD ve PFO saptandı. KKKH saptanmadı.

Tarama testinden kalan 56 bebeğin 32'sinde üfürüm yoktu, 24'ünün ise üfürümü vardı. Kontrol tarama testinden geçen 29 bebeğin 18'inde üfürüm yokken, 11'inin üfürümü vardı. Kontrol tarama testi ile üfürüm arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,570). Tarama testinden kalan 56 bebeğin 29'unda EKO'da patoloji saptanırken 27'sinin EKO'su normaldi. Tarama testinden geçen 29 bebeğin 20'sinde EKO'da patoloji saptanırken, 6'sının EKO'su normaldi, 3 bebeğe ise EKO çekilemedi. Tarama testinden geçenlerde EKO'da patoloji saptanma oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,005). Yüksekliğin bu bebeklerin hepsinin fizik muayenesinde saptanan üfürüm nedeniyle olduğu düşünüldü. Tarama testinden kalan 56 bebeğin 6'sında tarama 24 saatten önce, 50'sinde 24 saatten sonra yapıldı. Tarama testinden geçen 29 bebeğin 1'inde tarama 24 saatten önce, 28'inde ise 24 saatten sonra yapıldı. Tarama testi pozitifliği ile tarama zamanı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,248) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kritik konjenital kalp hastalığı tarama testi sonuçları

		Tarama testinden kalan bebekler (n=56)	Tarama testinden geçen bebekler (n=29)	p
<b>Tarama zamanı</b>	≤24 saat	6	1	0,248
	>24 saat	50	28	
<b>Üfürüm</b>	Yok	32	18	0,570
	Var	24	11	
<b>EKO</b>	Yok	0	3	0,005
	Normal	27	6	
	Anormal	29	20	

### 3.2. Tartışma

KKH, oldukça sık görülür. KKKH, KKH'larının %15-25'ini oluşturur. KKKH, hayati tehdit eden bir durumdur. Zamanında müdahale ile mortalite ve morbiditede belirgin azalma görülür [1,3,4]. KKKH, çoğunlukla semptomatiktir ve doğumdan hemen sonra tanı konur. Tanısı geciken vakalarda mortalite ve morbidite artar. KKKH, iki kategoriye ayrılır: Siyanotik ve duktal bağımlı olanlar ile duktus bağımsız ve az şiddetli olanlar [7]. Taburculuk öncesi nabız oksimetre ile KKKH taramasının amacı, duktus arteriosusun kapanması veya diğer fizyolojik değişikliklerle yaşamın erken döneminde ciddi mortaliteye veya morbiditeye yol açabilecek yapısal kalp defektlerini belirlemesidir [9].

KKKH'da antenatal USG ile tanı % 50-60, postnatal fizik muayene ile % 20-30 iken nabız oksimetre ile bu oran %15-20 artar [6]. Tek başına fizik muayene ile birçok

kardiak patoloji gözden kaçabilmektedir. Tek başına fizik muayenede pozitif prediktif değeri %1,35 bulunmuştur. Nabız oksimetre taraması ile pozitif prediktif değer %20,4'lere yükselmiştir. Fizik muayeneye nabız oksimetre ilave edildiğinde duyarlılık %77,4'den % 93,2'ye çıkar. Yalancı pozitiflik tek başına klinik değerlendirmede %2,7, tek başına nabız oksimetrede %0,3 olarak tespit edilmiş [5,10].

Çalışmamızda fizik muayenede hiçbir hastada siyanoz saptanmadı. Taburculuk sırasında yapılan fizik muayenede bebeklerden 200 (%39,7)'ünde üfürüm saptandı. Üfürümü olan 200 bebeğin 182 (%36,1)'inde üfürüm 1/6 şiddetinde, 18 (%3,6)'inde ise 2/6 şiddetinde idi. Taburculuk sırasında yapılan nabız oksimetre taraması sonucunda preduktal saturasyon değeri %97,66 ± 1,92 (89-100), postduktal saturasyon değeri %97,88 ± 1,84 (90-100), fark %1,49 ± 1,40 (0-7) idi. İlk taramada

85 (%16,9) bebek kalırken, ikinci taramama 85 bebeğin 56'si kaldı. Tarama tekrarından kalan 56 bebeğin yapılan EKO'sunda 29'su patolojik, 27'si normal bulundu. KKKH saptanmadı.

Nabız oksimetre ile KKKH taraması için genellikle preduktal ve postduktal saturasyon ölçümleri birlikte değerlendirilir. Tarama bölgesi olarak sadece postduktal ölçüm ile BAT atlanabilir, sadece preduktal ölçüm ile aort koartasyonu, kritik aort stenozu, kesintili aortik ark atlanabilir. Çalışmaların %50'sinde tarama hem preduktal hem postduktal ölçüm ile gerçekleşmektedir [11]. Avrupa konsensusunda taramanın hem preduktal hem de postduktal iki ekstremiteden yapılmasını önerilmektedir [12]. Çalışmamızda da hem preduktal hem postduktal ölçüm yapılarak taramamız gerçekleştirildi.

Postnatal nabız oksimetre ile ideal tarama zamanı tam olarak bilinmemektedir. İki temel yaklaşım vardır: 24 saatten önce erken tarama ve 24 saatten sonra geç tarama yaklaşımları [10,13]. Erken taramada preduktal veya postduktal saturasyon değeri  $< \%95$  ya da preduktal ve postduktal saturasyon farkı  $> \%2$  ise test tekrarı yapılır, 1-2 saat sonra yine preduktal veya postduktal saturasyon değeri  $< \%95$  ya da preduktal ve postduktal saturasyon farkı  $> \%2$  ise tarama testi pozitif kabul edilir [14]. Geç taramada preduktal veya postduktal saturasyon değeri  $\%89$  ve altı ise bebek tarama testinden kalmış olarak değerlendirilir; saturasyon değeri  $\%90-94$  ve saturasyon farkı  $\%4$  ya da daha fazla ise tarama testi 1 saat sonra tekrar yapılır, saturasyon değeri  $\%95$  veya üstü ya da saturasyon farkı  $\%3$  veya daha düşük ise tarama testinden geçmiş, saturasyon değeri  $\%90-94$  ve saturasyon farkı  $\%4$  ya da daha yüksek ise tarama testinden kalmış olarak değerlendirilir [10]. KKKH tarama testinde preduktal ve postduktal saturasyon farkının eşik değeri ile ilgili yapılan bir çalışmada fark  $> \%4$  olduğunda yalancı pozitiflik  $\%0,17$ ; sensitivite  $\%62$  bulunurken farkın  $> \%2$  olduğunda başka bir çalışmada yalancı pozitiflik  $\%0,80$ , sensitivite  $\%75$  bulunmuştur [10,11]. Erken tarama, erken taburculuk uygulayan kliniklerde postnatal en erken 1. saatten sonra, genellikle de 6. saatten sonra yapılır. Erken taramanın avantajı, erken dönemde kollaps önlenabilir ancak yalancı pozitiflik yüksektir [14]. Erken tarama yapılan bir çalışmada 4. saatte taramada özgüllük  $\%94$ , duyarlılık  $\%75$ , yalancı pozitiflik  $\%5,6$  bulunmuştur [15]. Başka bir çalışmada 1. saatte özgüllük  $\%95,5$ , duyarlılık  $\%87,5$  iken 24. saatte özgüllük  $\%97,5$ ; duyarlılık  $\%92,5$  saptanmış ve doğum sonrası ilk 24 saat boyunca pulse oksimetre takibinin zamanında müdahaleyi kolaylaştırmak için KKH'nin erken bir göstergesi olduğu belirtilmiştir [16]. Geç tarama, 24 saatten sonra yapılır, iş yükü daha az, yalancı pozitiflik daha az, ancak bazı olgularda tanı gecikme riski olabilir [8]. Fizik muayene ile birlikte nabız oksimetre yapıldığında duyarlılık  $\%82,76$ , özgüllük  $\%92,88$ , yalancı pozitiflik  $\%2,92$  saptanmıştır [10]. Ülkemizde yapılan nabız oksimetre tarama çalışmalarından birinde duyarlılık  $\%75,9$ , özgüllük  $\%99,7$ ; başka bir çalışmada ise duyarlılık  $\%60$ , özgüllük  $\%99,8$  bulunmuştur [17,18]. Yapılan bir

çalışmada nabız oksimetre taramasında oksijen saturasyon değeri  $\leq 90$ ,  $\leq 92$ ,  $\leq 95$  şeklinde alındığında  $\leq 95$  olan grupta özgüllük en yüksek bulunmuş  $\%76$  ve özellikle de aort koartasyonu, hipoplastik sol kalp ve fallot tetralojisinde daha da yüksek bulunmuştur [19]. Bu nedenle nabız oksimetrede oksijen saturasyon değeri eşik değeri  $\leq 95$  önerilmiştir [19]. 2018 Cochrane metanalizinde 436.758 bebeğin nabız oksimetre taramasında özgüllük  $\%99,9$ , duyarlılık  $\%76,8$ , KKKH sıklığı  $\%0,06$  bulunmuştur [20]. Bu metaanalizde 19 çalışmanın 17'sinde eşik değeri  $> \%95$  kabul edilmiş, 11'inde ise tarama 24 saatten sonra yapılmıştır [20]. Çalışmamızda tarama sırasında bebeklerin ortalama yaşları  $32,51 \pm 17,87$  (6-96) saattir. Tarama yapılan 504 bebeğin 54'ünde ( $\%10,7$ ) tarama 24 saatten önce, 450'ünde ( $\%89,3$ ) 24 saatten sonra yapıldı. Erken tarama yapılan bebeklerin hepsi normal vajinal yolla doğmuştu. Erken taramada tarama testi pozitif olan 6 bebek, geç taramada ise tarama testi pozitif olan 50 bebek 50 vardı. Tarama zamanı ile tarama pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,248$ ).

#### 4. Sonuç

Sonuç olarak KKKH, hayatı tehdit eden bir durumdur, ancak zamanında müdahale ile mortalite ve morbidite büyük oranlarda önlenir. Özellikle prenatal tanısı olmayan bebeklerde nabız oksimetre ile KKKH taramasının daha da önemli olduğunu düşünmekteyiz.

*Çalışmanın kısıtlılıkları:* Hasta sayısının kısıtlı olması.

#### Referanslar

1. Tennant, P.W, Pearce, M.S, Bythell, M, Rankin, J, 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study, *Lancet*, 2010, 375(9715): 649-656.
2. Bird, T.M, Hobbs, C.A, Cleves, M.A, et al., National rates of birth defects among hospitalized newborns, *Birth Defects Research Part A Clinical and Molecular Teratology*, 2006, 76(11), 762-769.
3. Canfield, M.A, Honein, M.A, Yuskiv, N, et al., National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001, *Birth Defects Research Part A Clinical Molecular Teratology*, 2006, 76(11): 747-756.
4. Oster, M.E, Lee, K.A, Honein, M.A, et al., Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects, *Pediatrics*, 2013, 131(5), 1502-1508.
5. Granelli, A.W, Meberg, A, Ojala, T, Steensberg, J, Oskarsson, G, Mellander, M. Nordic pulse oximetry screening-implementation status and proposal for uniform guidelines, *Acta Paediatrica*, 2014, 103(11), 1136-1142.
6. Riede, F.T, Wörner, C, Dahnert, I, Möckel, A, Kostelka, M, Schneider, P, Effectiveness of neonatal pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine: results from a prospective multicenter study, *European Journal of Pediatrics*, 2010, 169(8), 975-981.
7. Mai, C.T, Riehle-Colarusso, T, O'Halloran, A, Cragan, J.D, Olney, R.S, Lin, A, et al., National Birth Defects Prevention Network. Selected Birth Defects Data from Population-based Birth Defects Surveillance Programs in the United States, 2005-2009: Featuring Critical Congenital Heart Defects Targeted for Pulse Oximetry Screening, *Birth Defects Research Part A Clinical Molecular Teratology*, 2012, 94(12): 970-983.
8. Kemper, A.R, Mahle, W.T, Martin, G.R, et al., Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*, 2011, 128(5), e1259-1267.
9. Harold, J.G, Cardiology patient page, Screening for critical congenital heart disease in newborns, *Circulation*, 2014, 130(9): 79-81.

10. Granelli, A.W, Wennergren, M, Sandberg, K, Mellander, M, Bejrum, C, Inganäs, L, et al., Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39,821 newborns, *British Medical Journal*, 2009, 338, e3037.
11. Narayen, I.C, Blom, N.A, Ewer, A.K, Vento, M, Manzoni, P, te Pas, A.B, Aspects of pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: when, how and why? *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*, 2016, 101(2), 162-167.
12. Manzoni, P, Martin, G.R, Luna, M.S, Mestrovic, J, Simeoni, U, Zimmermann, L, et al., European Pulse Oximetry Screening Workgroup. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: a European consensus statement, *Lancet Child and Adolescent Health*, 2017, 1(2), 88-90.
13. Ewer, A.K, Middleton, L.J, Furnston, A.T, Bhojar, A, Daniels, J.P, Thangaratinam, S et al, for the PulseOx Study Group, Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study, *Lancet*, 2011, 378, 785-94.
14. Ewer, A.K, Martin, G.R., Newborn pulse oximetry screening: which algorithm is best? *Pediatrics*, 2016, 138, e20161206.
15. Sendelbach, D.M, Jackson, G.L, Lai, S.S, Fixler, D.E, Stehel, E.K, Engle, W.D, Pulse oximetry screening at 4 hours of age to detect critical congenital heart defects, *Pediatrics*, 2008, 122(4), e815-20.
16. Patriciu, M, Avasiloaiei, A, Moscalu, M, Stamatina, M, Pulse Oximetry During the First 24 Hours as a Screening Tool for Congenital Heart Defects, *Journal of Critical Care Medicine*, 2017, 3(1), 12-17.
17. Uygur, O, Koroglu, O.A, Levent, E, Tosyalı, M, Akisu, M, Yalaz, M, Kultursay, N, The value of peripheral perfusion index measurements for early detection of critical cardiac defects, *Pediatrics and Neonatology*, 2019, 60, 68-73.
18. Özkaya, E, Akdağ, A, Şen, I, Cömer, E, Melek Yaren, H, Early screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborns in Bursa province, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2016, 29, 1105-1107.
19. Mawson, I.E, Babu, P.L, Simpson, J.M, Fox, G.F, Pulse oximetry findings in newborns with antenatally diagnosed congenital heart disease, *European Journal of Pediatrics*, 2018, 177(5), 683-689.
20. Plana, N.M, Zamora, J, Suresh, G, Fernandez-Pineda, L, Thangaratinam, S, Ewer, A.K, Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018, 3(3), CD011912.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 76-82

## Yenidoğan Bebeklerde Hipoglisemi Sıklığı Ve Hipoglisemiden Korunmada Anne Sütünün Önemi

### The frequency of hypoglycemia in newborn babies and the importance of breast milk in preventing hypoglycemia

Sema Tanrıverdi<sup>1\*</sup>

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı,  
Manisa, Türkiye.

e-mail: drsemarala@yahoo.com,

ORCID: 0000-0002-5681-3647

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sema Tanrıverdi

Gönderim Tarihi / Received:23.08.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 26.10.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.986335

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Hipoglisemi, yenidoğanın en sık metabolik sorunudur ve uzun sürmesi ya da sık tekrarlaması durumunda serebral zedelenmeye neden olabilir. Bu çalışmanın amacı doğum sonrası anne yanında izlenen ve risk faktörü olan yenidoğan bebeklerde hipoglisemi sıklığını belirlemek, hipoglisemi taramasının önemini ve hipoglisemiden korunmada da anne sütünün önemini vurgulamaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Mayıs 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve anne yanında izlenen, risk faktörü olan yenidoğan bebekler alındı. Bebeklerde ilk kan glukozu, beslendikten 30 dakika sonra ölçüldü. Beslenme ile normoglisemik değerler elde edilmesi durumunda, ölçüm 2-3 saat aralıklarla ve beslenme öncesi olacak şekilde tekrarlandı, yaşamın 48. saatinde tarama sonlandırıldı. Hipoglisemi gelişen bebeklerle gelişmeyen bebekler demografik özellikleri, beslenme şekilleri ve kan glukoz değerleri açısından karşılaştırıldılar.

**Bulgular:** Çalışmaya risk faktörü olan ve hipoglisemi taraması yapılan 260 bebek alındı. Bu bebeklerin 109'u (%41,9) preterm bebek, 62'si (%23,8) diabetik anne bebeği (DAB), 32'si (%12,3) gebelik haftasına göre büyük bebek (LGA), 10'u (%3,8) gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA) ve 47'si (%18,1) intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) olan bebeklerdi. Yapılan taramada 260 bebeğin 24'ünde (%9,2) hipoglisemi saptandı. Bebeklerin %78,5'inde ilk beslenme anne sütüyle, sonraki beslenmelerde sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin oranının %50,8'e düştüğü görüldü. İzlem boyunca sadece anne sütü alan bebeklerde anlamlı olarak hipogliseminin daha az olduğu görüldü (p=0,003).

**Sonuç:** Risk faktörü olan bebeklerin, özellikle de diabetik anne bebeklerinin doğum sonrası hipoglisemi taramalarının yapılması önemlidir. Hipoglisemi riski taşıyan bu bebeklerin, hipoglisemiden korumak için hem erken hem de geç dönemde sadece anne sütü ile beslenmeleri sağlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Anne sütü, Hipoglisemi, Yenidoğan.

#### Abstract

**Objective:** Hypoglycemia is the most common metabolic problem of the newborn and may cause cerebral injury if it persists for a long time or if it recurs frequently. The aim of this study is to determine the frequency of hypoglycemia in newborn babies with risk factors and to emphasize the importance of screening for hypoglycemia and the importance of breast milk in the prevention of hypoglycemia.

**Materials and Methods:** Newborn babies with risk factors born in our hospital between May 2020 and May 2021 and followed up with their mothers were included in the study. The first blood glucose in infants was measured 30 minutes after feeding. If normoglycemic values were obtained with feeding, the measurement was repeated at 2-3 hour intervals and before feeding, and scanning was terminated at the 48th hour of life. Babies who developed hypoglycemia and babies who did not develop were compared in terms of demographic characteristics, feeding patterns and blood glucose values.

**Results:** 260 infants with risk factors and screening for hypoglycemia were included in the study. Of these infants, 109 (41.9%) were preterm infants, 62 (23.8%) were infants of diabetic mothers (DAB), 32 (12.3%) were large for

gestational age (LGA), 10'u (3.8%) were small for gestational age (SGA) and 47 (18.1%) were infants with intrauterine growth restriction (IUGR). In the scan, hypoglycemia was found in 24 (9.2%) of 260 babies. While the first feeding was breast milk in 78.5% of the infants, it was observed that the rate of infants fed only with breast milk decreased to 50.8% in subsequent feedings. During the follow-up period, it was observed that hypoglycemia was significantly less in babies who received only breast milk ( $p=0.003$ ).

**Conclusion:** It is important to screen for postnatal hypoglycemia in babies with risk factors, especially babies of diabetic mothers. These babies, who are at risk of hypoglycemia, should be fed only with breast milk both in the early and late periods in order to protect them from hypoglycemia.

**Key words:** Hypoglycemia; newborn; breast milk

## 1. Giriş

Hipoglisemi, yenidoğan bebeğin en önemli ve en sık metabolik sorunudur. Enerji gereksinimlerinin daha fazla olması, glukoz üretimindeki enzimlerin ve substratların yetersiz olması nedeniyle, yenidoğan bebekler hipoglisemiye daha yatkındır. Fetal dönemde kan glukozu annenin kan glukozu ile sağlanır. Doğumla, fetal dönemde anneden sağlanan glukoz geçişi kesilir [1]. Doğumdan sonra erken emzirme ve beslenme ile bebeğin kan glukozu normal sınırlarda seyrederek. Erken beslenme sağlanamazsa, kan glukozu doğum sonrası ilk 2 saatte en düşük düzeylere ulaşabilir, bu durum yenidoğanın geçici hipoglisemisi olarak adlandırılır [2-4]. Geçici hipoglisemi, sağlıklı ve beslenen term yenidoğanlarda kompanse edilebilir ve hipoglisemi taraması gerekmez. Ancak riskli yenidoğanlar hipoglisemiyi tolere edemeyebilirler. Bu nedenle, risk faktörü olan tüm yenidoğanlar, doğumdan sonra hemen beslenmeli ve beslenme sonrası 30. dakikadan itibaren 2-3 saat aralıklarla kan glukoz düzeylerine bakılmalıdır [4,5]. Riskli bebeklerde, hipoglisemilerin %80'i ilk 24 saatte, %19'u ise 24-48. saatlerde ortaya çıkar. Bu nedenle riskli bebeklerde taramanın ilk 48 saatte yapılması hipoglisemilerin %99'unun saptanmasını sağlar [6,7]. Bu çalışmanın amacı, doğum sonrası anne yanında izlenen ve risk faktörü olan yenidoğan bebeklerde, yaşamının ilk 48 saatinde hipoglisemi sıklığını belirlemek, hipoglisemi taramasının önemini ve hipoglisemiden korunmada anne sütünün önemini vurgulamaktır.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışmaya Mayıs 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve anne yanında izlenen risk faktörü olan yenidoğan bebekler dahil edildi. Annede pregestasyonel ya da gestasyonel diyabetin olması, bebeğin prematüre, gebelik haftasına göre büyük (LGA) ya da küçük (SGA) olması ve intrauterin büyüme kısıtlılığının (İUBK) olması risk faktörleri olarak kabul edildi. Yoğun bakım ihtiyacı olan yenidoğan bebekler çalışmaya alınmadı. Hipoglisemi taraması için ölçüm, hasta başı glukoz test çubukları ile glikoz oksidaz yöntemi kullanılarak yapıldı. Risk faktörü olan bebeklerde ilk kan glukozu, beslendikten 30 dakika sonra ölçüldü. Beslenme ile normoglisemik değerler elde edilmesi durumunda, ölçüm 2-3 saat aralıklarla ve beslenme öncesi olacak şekilde tekrarlandı. Yaşamının 48. saatinde kan glukozu normale tarama sonlandırıldı. Amerikan Pediatri

Akademisinin protokolüne göre, ilk 24 saatteki girişimsel eşik değer, bebeğin semptomatik olması durumunda 40 mg/dL iken, asemptomatik olduğunda ilk 4 saatte 25-40 mg/dL, 4-24 saat

aralığında ise 35-45 mg/dl, 24 saatten sonra 50 mg/dl olarak kabul edildi [4]. Hedef değer ise ilk 48 saatte beslenme öncesi >50 mg/dL olarak alındı. Ölçüm değeri hipoglisemi sınırına ise plazma glukoz ölçümü ile laboratuvarında kesinleştirildi ve gerekliyse tedavi başlandı. İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 for Windows programı kullanıldı. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro-Wilk ya da Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenlerde gruplar arası analizler çapraz tablolar oluşturularak Ki-kare testi ile yapıldı. Nümerik değişkenlerde iki grup karşılaştırması normal dağılım gösteren değişkenlerde t-testi, normal dağılıma uygun olmayan değişkenlerde ise Mann Whitney-U testi ile yapıldı.  $p<0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Bulgular

Çalışmaya, anne ya da bebekte risk faktörü olan ve hipoglisemi taraması yapılan toplam 260 bebek alındı. Tarama yapılan toplam 260 bebeğin 109'u (%41,9) preterm bebek, 62'si (%23,8) diabetik anne bebeği (DAB), 32'si (%12,3) LGA, 10'u (%3 ,8) SGA, 47'si, (%18,1) İUBK olan bebeklerdi. Hipoglisemi gelişen bebeklerle hipoglisemi gelişmeyen bebekler demografik özellikleri ve beslenme şekilleri açısından karşılaştırıldılar (Tablo 1). Anne yaşı ile hipoglisemi sıklığı arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,002$ ). Annenin gebelik ve doğum sayısı ile hipoglisemi sıklığı arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,244$ ,  $p=0,135$ ). Anne ve bebeğe ait risk faktörleri ile hipoglisemi sıklığı arasında da anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0,760$ ). Cinsiyet ile hipoglisemi sıklığı arasında da anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,832$ ). Sezaryanla doğan 223 bebeğin 23'ünde, normal vajinal yol ile doğan 37 bebeğin 1'inde hipoglisemi gelişti. Doğum şekli ile hipoglisemi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,139$ ). Apgar skorları ile hipoglisemi sıklığı arasında da anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,690$ ,  $p=0,663$ ). İlk beslenme süresi ile hipoglisemi sıklığı arasında da anlamlı bir ilişki görülmedi ( $p=0,728$ ).

**Tablo 1.** Hipoglisemi gelişen ve gelişmeyen bebeklerin demografik özellikleri ve beslenme şekilleri

	Hipoglisemi gelişen bebekler (n=24)	Hipoglisemi gelişmeyen bebekler (n=236)	p
Gestasyonel yaş (hf) (ort ± SD)	37,75 ± 1,53 (35-41)	37,47 ± 1,59(34-41)	0,412
Doğum ağırlığı (g) (ort ± SD)	3220,00 ± 681,18 (2130-4820)	3098,11 ± 633,93 (1980-4990)	0,374
Doğum boyu (cm) (ort ± SD)	47,95 ± 2,81 (42-53)	47,49 ± 2,65 (40-54)	0,426
Doğum baş çevresi (cm) (ort ± SD)	34,16 ± 2,53 (25-37)	33,93 ± 1,87 (29,5-40)	0,579
Cinsiyet (n)			0,832
- Kız	10	106	
- Erkek	14	130	
Doğum şekli (n)			0,139
- Nsvd	1	36	
- C/S	23	200	
Anne yaşı (yıl) (Ort ± SD)	33,29 ± 7,07 (21-45)	29,24 ± 5,96 (15-42)	<b>0,002</b>
Anne gebelik sayısı (n)	3 (1-8)	3 (1-10)	0,244
Anne doğum sayısı (n)	2 (0-6)	2 (0-7)	0,135
Apgar skoru (1.dk) (median)	7 (7-9)	7 (6-9)	0,690
Apgar skoru (5. dk) (median)	8 (8-10)	8 (8-10)	0,663
İlk beslenme zamanı (dk) (ort ± SD)	27,91 ± 4,87 (20-35)	28,02 ± 7,87 (10-60)	0,945
İlk kan glukozu bakılma zamanı (dk) (ort ± SD)	57,91 ± 4,87 (50-65)	57,60 ± 6,62 (40-90)	0,823
İlk beslenme (n)			0,227
- Anne sütü	14	190	
- Formula	6	44	
İzlem boyunca beslenme (n)			0,030
- Sadece anne sütü	6	126	
- Anne sütü+formula	8	83	
- Formula	6	27	
Hipoglisemi semptomu (n)			<b>&lt;0,001</b>
- Var	12	40	
- Yok	12	196	
Anne ve bebeğe ait risk faktörleri (n)			<b>0,760</b>
- DAB	7	55	
- LGA	4	28	
- SGA	1	9	
- İUBK	5	42	
- Prematürite	7	102	

Anne sütü alan 204 bebeğin 14'ünde, formula alan 50 bebeğin 6'sında hipoglisemi gelişti. İlk beslenmenin anne sütü ya da formula olmasıyla hipoglisemi sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,227). İlk kan glukozu bakılma süresi ile hipoglisemi arasında da anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,823). Sadece anne sütü alan 132 bebeğin 6'sında, sadece formula alan 33 bebeğin 6'sında, anne sütü ve formula birlikte alan 91 bebeğin 8'inde hipoglisemi gelişti. İzlem boyunca sadece anne sütü alan bebeklerde anlamlı olarak hipogliseminin daha az olduğu görüldü (p=0,003).

Toplam kan glukozu bakılma sayısı 2452, toplam izlem süresi ise 48 saattir. Hipoglisemi gelişen ve gelişmeyen bebeklerin doğum sonrası ilk 48 saat boyunca takip edilen kan glukoz değerleri karşılaştırıldı (Tablo 2). İlk 48 saatlik hipoglisemi taraması yapılan 260 bebeğin 24'ünde (%9,2) hipoglisemi saptandı. Hipoglisemi saptanan bebeklerle saptanmayan bebekler arasında, ilk 12 saatte (11. saat hariç) ortalama kan glukoz değerleri arasında anlamlı fark vardı.

**Tablo 2.** Bebeklerin doğum sonrası ilk 48 saat boyunca kaydedilen kan glukoz değerleri

Kan glukozunun doğum sonrası bakılma zamanı	Hipoglisemi gelişen bebeklerdeki kan glukozu (mg/dl) (ort ± SD) (n=24)	Hipoglisemi gelişmeyen bebeklerdeki kan glukozu (mg/dl) (ort ± SD) (n=236)	p
30. dakika	41,47 ± 13,29 (23-78)	66,19 ± 13,29 (40-105)	<0.001
1.saat	43,47 ± 8,13 (26-60)	67,19 ± 15,16 (38-125)	<0.001
2.saat	53,72 ± 15,56 (20-84)	67,61 ± 14,13 (43-129)	<0.001
3.saat	54,43 ± 9,72 (34-69)	68,77 ± 14,49 (42-108)	<0.001
4.saat	59,21 ± 10,48 (37-80)	68,62 ± 14,74 (46-111)	0,008
5.saat	52,40 ± 9,05 (40-68)	67,69 ± 13,19 (41-106)	0,001
6.saat	62,00 ± 13,46 (45-89)	69,29 ± 13,68 (45-100)	0,005
7.saat	60,41 ± 16,33 (26-85)	70,07 ± 14,60 (46-110)	0,036
8.saat	59,46 ± 9,97 (38-73)	67,05 ± 12,32 (45-94)	0,039
9.saat	58,90 ± 7,01 (45-73)	69,97 ± 14,58 (51-125)	0,002
10.saat	52,62 ± 9,27 (32-61)	71,40 ± 11,48 (46-101)	<0.001
11.saat	65,86 ± 14,83 (10-92)	67,11 ± 16,41 (32-108)	0,785
12.saat	55,00 ± 16,15 (21-73)	73,21 ± 13,57 (47-105)	<0.001
13.saat	64,66 ± 13,02 (50-89)	71,37 ± 12,28 (50-101)	0,134
14.saat	65,33 ± 16,60 (41-98)	72,26 ± 13,81 (52-106)	0,189
15.saat	61,33 ± 12,35 (44-80)	71,01 ± 12,40 (52-100)	0,052
16.saat	70,40 ± 16,90 (48-92)	73,20 ± 12,49 (51-105)	0,641
17.saat	68,88 ± 18,93 (47-101)	72,81 ± 16,49 (51-144)	0,518
18.saat	62,37 ± 7,53 (44-73)	71,00 ± 12,87 (52-104)	0,071
19.saat	62,40 ± 7,70 (51-75)	71,31 ± 10,89 (54-97)	0,082
20.saat	70,00 ± 11,28 (49-84)	70,63 ± 14,39 (59-105)	0,933
21.saat	68,50 ± 11,69 (48-88)	70,35 ± 14,72 (51-105)	0,737
22.saat	61,00 ± 7,76 (50-61)	68,53 ± 9,14 (61-86)	0,424
23.saat	70,00 ± 14,83 (48-89)	70,89 ± 15,08 (55-105)	0,896
24.saat	73,20 ± 11,85 (45-95)	78,44 ± 14,19 (59-108)	0,258
36.saat	71,11 ± 6,54 (55-83)	70,06 ± 10,40 (61-108)	0,774
48.saat	66,10 ± 7,45 (52-75)	68,25 ± 8,01 (63-84)	0,634



**Tablo 3.** Hipoglisemik bebeklerin risk faktörleri, semptomları ve kan glukoz değerleri

	Semptomlu hipoglisemik bebekler (n=21)	Semptomsuz hipoglisemik bebekler (n=3)
Hipoglisemi risk faktörleri (n)		
- DAB	10	3
- LGA	1	0
- SGA	3	0
- İUBK	1	0
- Prematürite	5	0
Hipoglisemi semptomu (n)		
- Emmede azalma	16	-
- Takipne	2	-
- Hipotonisite	2	-
- Morarma	1	-
Kan glukozu (mg/dl) (ort ± SD)	34,78 ± 5,28 (23-40)	17 ± 6,08 (10-21)

Hipoglisemik 24 bebeğin 3'ü semptomsuz iken 21'i semptomluydu (Tablo 3). Semptomsuz olan 3 bebek DAB idi. Semptomlu hipoglisemik bebeklerde en sık emmede azalma saptandı. Semptomsuz hipoglisemik bebeklerde ortalama kan glukoz değeri  $17 \pm 6,08$  (10-21) mg/dl, semptomlu hipoglisemik bebeklerde ise  $34,76 \pm 5,28$  (23-40) mg/dl saptandı (Tablo 3). Semptomlu hipoglisemik 21 bebeğin 4'ü yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Taburculuk sırasında hipoglisemisi olan tüm bebekler işitme testinden geçtiler.

### 3.2. Tartışma

Hipoglisemi, yenidoğanın en sık ve en önemli metabolik sorunudur. Fetal dönemde kan glukozu, annenin kan glukoz düzeyi ile sağlanır. Doğumdan sonra kan glukozunun uygun şekilde sürdürülmesinde erken beslenme önemli bir faktördür. Erken beslenme sağlanırsa, glikojenoliz ve glukoneogeneze ihtiyaç kalmazken, beslenmenin sağlanamaması durumunda glikojenoliz devreye girer, saatler içinde glikojen depoları tükenir [1]. Kan glukozu, doğum sonrası ilk 2 saatte en düşük düzeylerine (25-30mg/dl) ulaşırken, normal düzeylere ulaşması 2-3 gün alabilir, bu durum yenidoğanın geçici hipoglisemisi olarak adlandırılır [2-4]. Geçici hipoglisemi, sağlıklı ve beslenen term yenidoğanlarda kompanse edilebilir ve hipoglisemi taraması gerekmez. Risk faktörü olan tüm yenidoğanların ise hipoglisemi taraması için kan glukozu kontrol edilmelidir [4,8-11]. Risk faktörlerinin bilinmesi ya da semptomların erken farkedilmesi, uygun müdahale ile, özellikle serebral zararın önlenmesi için gereklidir. Hipoglisemik yenidoğanlar sıklıkla semptomsuzdurlar. İlişkilendirilen semptomlar, çoğunlukla nöroglükopeni ve otonom sistem aktivasyonuna bağlıdır. Semptomlu bebeklerde hipogliseminin taranması ve tedavide gecikilmemesi oldukça önemlidir [12,13]. Çalışmamızda hipoglisemi taraması yapılan semptomsuz bebeklerde en erken 2.

saatte en düşük kan glukoz düzeyi (20 mg/dl) saptanırken semptomlu bebeklerde ise en erken 1. saatte en düşük kan glukoz düzeyi (25 mg/dl) saptandı. Hipoglisemi taraması anne ya da bebeğin risk faktörü varlığına göre yapılır. Anneye ait en sık risk faktörleri pregestasyonel ya da gestasyonel diyabet, bebeğe ait en sık risk faktörleri ise prematürite, LGA, SGA ve İUBK sayılabilir [4,8,11]. Çalışmamızda anneye ait en sık risk faktörü diyabet, bebeğe ait en sık risk faktörü ise prematüriteydi. Anne ve bebeğe ait risk faktörleri ile hipoglisemi görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,760).

Hipoglisemi taramasında, doğum sonrası ilk saat içinde beslenen bebekte kan glukozu beslendikten 30 dk sonra kontrol edilmeli ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerine göre hareket edilmelidir [4]. Kan glukozu takibi 2-3 saat aralıklarla ve beslenme öncesi olacak şekilde tekrarlanmalıdır. Hipoglisemi eşik değerleri, ilk 24 saat için semptomu olan bebeklerde 40 mg/dL, semptomu olmayan bebeklerde 0-4 saatte 25 mg/dL, 4-24 saat aralığında 35 mg/dL, 24 saatten sonra 50 mg/dL, 48 saatten sonra ise 60 mg/dL olarak kabul edilebilir [4,5]. Riskli bebeklerde hipoglisemi taraması amacıyla, yatak başı test çubukları kullanılabilir. Yatak başı glukoz ölçüm testinde, sıklıkla peroksidaz yöntemi kullanılır. Bu yöntem ucuz ve pratiktir [14]. Bizim çalışmamızda da riskli bebeklere anne yanında yatak başında glukoz test çubukları ile kan glukoz taraması yapıldı. Hipoglisemi taraması yapılan bebeklerin ilk beslenme zamanı ile hipoglisemi sıklığı arasında bir ilişki bulunmadı (p=0,945). Hipoglisemi taramasında ilk kan glukozuna bakılma zamanı ile de hipoglisemi sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,823).

Riskli bebeklerde hipoglisemilerin %80'i ilk 24 saatte, %19'u ise 24-48 saatte gözlenmiş ve bu bebeklerin %37'sinde ilk 3 ölçüm normal olmasına rağmen, sonrasında hipoglisemi atağı saptanmıştır [6,7]. Bizim

çalışmamızda semptomlu ve semptomsuz hipoglisemilerin hepsi ilk 12 saatte saptandı.

Hipoglisemi açısından DAB'lerin doğumdan sonra ilk saatlerde hipoglisemi geliştirme riskinin en yüksek olduğu ve DAB'lerde taramanın 12 saatte sonlandırılabilmesi belirtilmektedir [15,16]. Bizim çalışmamızda da hipoglisemi taramasında en sık hipoglisemi gelişen bebekler DAB idiler ve bu bebeklerde hipoglisemi en sık ilk 2 saatte gelişti, 12 saatten sonra hipoglisemi saptanmadı.

Erken bakılan glukoz düzeylerinin LGA bebeklerde, daha sonra gelişebilecek hipoglisemiyi öngörmeye daha değerli olduğu bildirilmiştir [17]. LGA bebeklerin %50'sinde, alınan tek bir kan örneğinin daha sonraki hipoglisemiyi dışlamak için yeterli olabileceği, yani ilk değerlerin hipoglisemiyi öngörmeye daha değerli olduğu görülmüştür [6,17]. SGA bebeklerde ise, erken bakılan glukoz düzeylerinin daha sonra gelişebilecek hipoglisemiyi öngörmeye daha az güvenilir olduğu bildirilmiştir [17]. Preterm ve SGA bebeklerde, başlangıçta normal olan kan glukoz düzeylerinin daha sonra düşebileceğini, bu nedenle taramaya daha uzun süre devam edilmesi gerektiği önerilmiştir [5,16]. Bizim çalışmamızda 32 LGA bebeğin 2'sinde, 10 SGA bebeğin 3'ünde, 109 preterm bebeğin 5'inde hipoglisemi gelişti.

DAB ve LGA bebeklerde 12 saatlik tarama süresince elde edilen glukoz değerleri, preterm ve SGA bebeklerde ise 24 saatteki glukoz değerleri normale taramanın sonlandırılabilmesi belirtilmiştir [5,16]. Bizim çalışmamızda DAB, LGA, SGA ve preterm bebeklerin hiçbirinde ilk 12 saat sonrası semptomlu ya da semptomsuz hipoglisemi saptanmadı.

Risk faktörü olsun olması tüm yenidoğan bebekler doğumdan hemen sonra anne sütü ile beslenmeye başlanmalıdır. Yapılan bir çalışmada anne sütü ile beslenenlerde, formula ile beslenenlere göre, kan glukoz düzeyleri daha düşük olmasına rağmen keton cisimciklerinin daha yüksek olduğu saptanmış ve bunun da postnatal metabolik adaptasyon açısından daha uygun olduğu belirtilmiştir [18]. Çalışmamızdaki risk faktörü olan bebeklerin %78,5'i ilk beslenme olarak anne sütü aldı. Anne sütü alan bebeklerin %6,8'inde, formula alan bebeklerin ise 12'sinde hipoglisemi gelişti. İlk beslenmenin anne sütü ya da formula ile olmasıyla hipoglisemi sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,227). Hipoglisemi taramasının yapıldığı 48 saatlik sürede sadece anne sütü alan bebeklerin oranı %50,82'ye geriledi. Sadece anne sütü ile beslenme oranındaki düşüşün hipoglisemi taramasının ve gelişebilecek hipoglisemi riskinin ailede ve ebelerde yaratmış olabileceği stress ve korkudan kaynaklanabileceği düşünüldü. Oysa çalışmamızda sadece anne sütü alan bebeklerin %4,5'inde, sadece formula alan bebeklerin %18,1'inde, anne sütü ve formulanı birlikte alan bebeklerin %8,8'inde hipoglisemi gelişti. Tarama boyunca sadece anne sütü alan bebeklerde anlamlı olarak hipogliseminin daha az olduğu görüldü (p=0,003). Bu da bize, riskli bebeklerde hipogliseminin zararlı etkilerinden korkulduğu için,

anne sütünden formula geçişin postnatal glisemik adaptasyonda bozukluğa neden olabileceğini düşündürdü. 2020 yılında yapılan bir çalışmada da 72 saatlik hipoglisemi taramasında, hipoglisemi saptanan ancak sağlıklı görünen bebeklerin annelerinde, taramanın annede bebeğine yeterli beslenme sağlamadığı konusunda endişe yarattığı ve formula ile beslenmenin arttığı, sadece anne sütü ile beslenme ve emzirme oranlarında anlamlı düşüş olduğu saptanmış, hipoglisemi tarama süresinin, taramanın fayda ve zararlarının tekrar gözden geçirilmesi önerilmiştir [19]. Sonuç olarak, risk faktörü olan bebeklerin, özellikle de diabetik anne bebeklerinin doğum sonrası hipoglisemi taramalarının yapılması özellikle yaşamının ilk 12 saatinde hipoglisemi semptomları açısından daha yakın izlenmesi önemlidir. Hipoglisemi riski taşıyan bu bebeklerin, hipoglisemiden korumak için hem erken hem de geç dönemde sadece anne sütü ile beslenmeleri sağlanmalıdır.

**Çalışmanın kısıtlılıkları:** Hasta sayısının az olması

#### Refranslar

1. Rozance, P.J, Hay, W.W, Jr, Describing hypoglycemia-definition or operational threshold? *Early Human Development*, 2010, 86(5), 275-80.
2. Stanley, C.A, Rozance, P.J, Thornto, P.S, De Leon, D.D, Harris, D, Haymond, M.W, et al., Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management, *Journal of Pediatrics*, 2015, 166, 1520-5.
3. Thornton, P.S, Stanley, C.A, DeLeon, D.D, Harris, D, Haymond, M.W, Hussain, K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in neonates, infants, and children, *Journal of Pediatrics*, 2015, 167, 238e45.
4. Adamkin, D.H, Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants, *Pediatrics*, 2011, 127, 575-9.
5. Aliefendioğlu, D, Çoban, A, Hatipoğlu, N, Ecevit, A, Arısoy, A.E, Yeşiltepe, G, et al., Yenidoğanda hipoglisemiye yaklaşım: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşma raporu, *Türk Pediatri Arşivi*, 2018, 53(Suppl 1), 224-233.
6. Brand, P.L.P, Molenaar, N.L.D, Kaaijk, C, Wierenga, W.S, Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns, *Archives of Disease in Childhood*, 2005, 90: 78-81.
7. Harris, D.L, Weston, P.J, Harding, J.E, Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk, *Journal of Pediatrics*, 2012, 161(5), 787-91.
8. Cornblath, M, Hawdon J.M, Williams, A.F, Aynsley-Green, A, Ward-Platt, MP, Schwartz, R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds, *Pediatrics*, 2000, 105(5), 1141-5.
9. Deshpande, S, Platt, M.W, The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2005, 10(4), 351-61.
10. Williams, A.F, Neonatal hypoglycaemia: clinical and legal aspects, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2005, 10(4), 363-8.
11. Canadian Pediatric Society, Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose, *Paediatrics & Child Health*, 2004, 9(10), 723- 40.
12. Lucas, A, Morley, R, Cole, T.J, Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia, *British Medical Journal*, 1988, 297(6659): 1304-8.
13. Hawdon, J.M, Neonatal Hypoglycemia: Are Evidence-based Clinical Guidelines Achievable? *NeoReviews*, 2014, 15(3), e91-8.
14. Devaskar, S.U, Garg, M, Disorders of carbohydrate metabolism in the neonate, Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant, Martin, J.R, Fanaroff, A.A, Walsh, M.C, (eds). 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015, p1437.

15. Holtrop, P.C, The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns, *American Journal of Perinatology*, 1993, 10(2), 150-4.
16. Michael, R, Narvey, Seth, D, Marks, The screening and management of newborns at risk for low blood glucose, *Paediatrics & Child Health*, 2019, 24(8), 536-544.
17. Croke, J, Sullivan, M, Ryan-Drover A, Randell, E, Andrews, W, Aziz, K. Two hour blood glucose levels in at-risk babies: An audit of Canadian guidelines, *Paediatrics & Child Health*, 2009, 14, 238-44.
18. Hawdon, J.M, Ward Platt, M.P, Aynsley-Green, A, Patterns of metabolic adaptation in term and preterm infants in the first postnatal week, *Archives of Disease in Childhood*, 1992, 67, 357-65.
19. Mukhopadhyay, S, Wade, K.C, Dhudasia, M.B, Skerritt, L, Chou , J.H, Dukhovny, D, et al., Clinical Impact of Neonatal Hypoglycemia Screening in the Well-Baby Care, *Journal of Perinatology*, 2020, 40(9), 1331-1338.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CUBU-SBED, 2022, 9(1): 83-86

## COVID-19 Hastalarında Huzursuz Bacak Sendromunun Değerlendirilmesi

### Evaluation of Restless Legs Syndrome in COVID-19 Patients

Özgül Ocak<sup>1\*</sup>, Erkan Melih Şahin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. Çanakkale, Türkiye  
<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile hekimliği AD. Çanakkale Türkiye

e-mail: dr\_ozgul@hotmail.com.emsahin@yahoo.com,

ORCID: 0000-0001-8276-0174

ORCID: 0000-0003-1520-8464

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özgül Ocak

Gönderim Tarihi / Received:05.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 20.10.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.991439

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** COVID-19 pandemisi sürecinde birçok nörolojik hastalık yanında birlikte huzursuz bacak sendromu olan vaka bildirimleri de olmuştur. COVID-19 hastalığı uyku ve hareket bozukluğu hastalıklarına sebep olmaktadır. Çalışmamızın amacı COVID-19 polikliniğine başvuran hastalarda huzursuz bacak sendromu (HBS) sıklığını değerlendirip, COVID-19 hastalarında artma olup olmadığını belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Kesitsel tanımlayıcı araştırma için COVID Polikliniğine başvuran yetişkin hastalar davet edilmiştir. Hastalara HBS tanısına yönelik soru formu doldurtulmuştur. HBS tanısı için Uluslararası HBS Çalışma Grubu tarafından hazırlanan revize tanı kriterleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** 440 katılımcıdan 232'si erkek, 208'i kadındı. Başvuruları herhangi bir şikayete dayalı olan 301 hastadan 33'ünde (%11,0) HBS bulunduğu değerlendirildi. HBS oranları RT-PCR test sonucu açısından anlamlı farklı değildi.

**Sonuç:** COVID-19 hastalığında HBS vaka bildirimleri yapılmış olmasına rağmen geniş prospektif çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada COVID-19 poliklinik başvurularında HBS olan hastalar saptamamıza rağmen HBS sıklığının RT-PCR testi ile COVID-19 olduğu gösterilen hastalarda farklı olmadığını bulduk. Bu sonuç viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile birlikte ortaya çıkabilen HBS şikayetlerinin COVID-19'a özgü özellik göstermediğini şeklinde yorumlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Huzursuz bacak sendromu; RT-PCR testi

#### Abstract

**Objective:** During the COVID-19 pandemic, there have been case reports of restless legs syndrome (RLS) as well as many neurological diseases. COVID-19 disease causes sleep and movement disorders including RLS. The aim of our study is to evaluate the frequency of RLS in patients admitted to the COVID-19 outpatient clinic and to determine whether there is an increase in COVID-19 patients.

**Materials and Methods:** Adult patients who applied to the COVID Outpatient Clinic were invited for cross-sectional descriptive research. The patients were asked to fill out a questionnaire for the diagnosis of RLS. Revised diagnostic criteria prepared by the International RLS Working Group were used for the diagnosis of RLS.

**Results:** Out of 440 participants, 232 were male and 208 were female. 33 (11.0%) of 301 patients whose applications were based on any complaint had evaluated as RLS. Rates of RLS were not significantly different according to RT-PCR test result.

**Conclusion:** Although RLS case reports have been made in COVID-19 disease, there are no large prospective studies. In this study, although we detected patients with RLS in COVID-19 outpatient clinic admissions, we found that the frequency of RLS was not different in patients who were shown to have COVID-19 by RT-PCR test. This result was interpreted as RLS complaints, which may occur with viral upper respiratory tract infections, are not specific to COVID-19.

## 1. Giriş

Huzursuz bacak sendromu (HBS), bacaklarda ya da kollarda hareket ettirme dürtüsü yaratan ve sıklıkla hoş olmayan duyumun eşlik ettiği bir hareket bozukluğudur. HBS tanısı, 2014 yılında Uluslararası HBS çalışma grubu tarafından revize edilen tanı kriterleri kullanılarak koyulmaktadır [1]. HBS hem emosyonel durum ve kognitif işlevler gibi yaşam kalitesi öğelerini hem de uyku kalitesini etkiler [2-3].

HBS şikayetleri toplumda yaygın olarak görülür. Klinik olarak önemli ve yaygın olan hastalık klinisyenler tarafından yeterince tanımlanamamakta ve tedavi edilmemektedir. Tedavi edilebilir bir klinik durum olan HBS semptomları geniş varyasyon gösterdiğinden tanı sıklığı beklenen hastalık oranlarından düşüktür [4].

Viral enfeksiyonların HBS ile ilişkisini araştıran az miktarda çalışma bulunmaktadır. 129 HIV hastası üzerinde yapılan bir çalışmada bu hastalarda HBS sıklığının arttığı gözlenmiştir [5]. COVID-19 semptomları ile acil servise başvuran ve HBS şikayetleri gözlenen ve bu dönemde tanı alan bir vaka yayınlanmıştır [6]. COVID-19 enfeksiyonunda HBS görülmesi, koroid pleksustaki hepsidin üretimini artıran sitokin IL-6 üretimine yol açan COVID-19 kaynaklı sitokin fırtınası ile ilişkilendirilebilir. Hepsidin, koroid pleksus ile ilişkili ferroporine bağlanarak, santral sinir sisteminde (SSS) demir miktarının azalmasına ve HBS semptomlarına yol açar [7].

ala ilerlemekte olan COVID-19 pandemisinin bundan sonra nasıl bir yol izleyeceği bilinmemektedir. COVID-19 hastalığı ile birlikte yeni nörolojik semptomlar ve vaka bildirimleri yapılmaktadır. Huzursuz bacak sendromu COVID-19 ile birliktelik gösterebilecek klinik durumlar arasındadır.

Bu çalışmanın amacı COVID-19 polikliniğine başvuran hastalarda HBS sıklığını belirlemek, PCR tanı testi sonucuna göre bir fark olup olmadığını belirlemektir.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışma, kesitsel desende tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Çalışma veri toplama aşaması 21 Aralık 2020- 22 Ocak 2021 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi COVID Polikliniğine başvuran yetişkin (18 yaş ve üzeri) hastalar davet edilmiştir.

Çalışmaya onam veren hastalardan, çalışma için oluşturulan soru formunu doldurmaları istenmiştir. Kişisel teması azaltmak için online hazırlanan formların linkleri çalışmaya dahil olanların cep telefonlarına iletilmiştir. Soru formları poliklinik bekleme salonlarında katılımcılar tarafından doldurulmuştur. İki bölümden oluşan soru formunun ilk bölüm sosyodemografik veriler ve hastalık sürecine ilişkin, ikinci bölüm ise HBS ile ilgili soruları içermektedir.

Hastalara huzursuz bacak sendromu tanısı koyulurken; Uluslararası HBS çalışma grubu tarafından ilk kez 1995 tarihinde yapılandırılmış ve en son 2014 yılında revize

edilmiş olan HBS tanı kriterleri kullanılmıştır [1]. Tanı kriterlerine ilişkin önerilen tarama soruları araştırmacılar tarafından online soru formuna işlenmiş ve kullanılmıştır. Bu konudaki ilk soruda HBS'nu tanımlayan huzursuzluk hissi sorgulanarak genel tarama yapılmakta, buna olumlu yanıt veren hastalara yöneltilen 3 soruda şikayetin otururken veya yatarken artması, hareket ettirmekle veya yürümekle geçmesi ve gece daha şiddetli olması sorgulanıp üç soruya evet yanıtını verenlerde HBS tanısı konmaktadır.

Hastaların COVID-19 hastalık süreçlerine ilişkin bilgilere hastalar telefonla aranarak veya hastane kayıt sistemi üzerinden ulaşılmıştır. Hastalar poliklinik başvuruları açısından ilk başvurular ve kontrol görüşmeleri olarak incelenmiştir. Tekrarlayan başvurular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm hastalar RT-PCR test sonuçlarına göre pozitif (+) ve negatif (-) olarak ayrılmıştır. PCR testi sonucuna göre COVID-19 hastaları ile benzer şikayetler nedeniyle başvuran ancak COVID-19 olmadığı saptanmış olan hastalar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

### 2.1 İstatistik Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler dijital ortama aktarılıp düzeltilmeleri yapıldıktan sonra kategorik veriler için sıklık ve yüzde, ordinal veriler için ortalama ve standart sapma ile tanımlayıcı bilgileri sunulmuştur. HBS ile ilgili soruların yanıtları ve tanı grupları COVID-19 hastalık sonuçları ve başvuru özellikleri açısından Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Tüm analizler için test sabitleri ve mutlak p değerleri sunulmuş, genel anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  kabul edilmiştir

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1 Bulgular

Çalışma 440 katılımcıya ait verilerden oluşmuştur. Katılımcıların 232'si (%52,7) erkek, 208'i (%47,3) kadın, ortalama yaşları  $40,8 \pm 15,4$ 'tür (en az 18, en çok 88).

Çalışmaya dahil edilen 440 hastadan 273'ü (%62,0) ilk başvuru, 167'si (%38,0) kontrol görüşmesi için başvurmuştur. İlk başvurulardan 26'si (%9,5) temas sonrası evde izolasyonda kalanların başvurularından oluşmuştur. RT-PCR testi uygulanan 266 ilk başvurudan 44'ünde (%16,5) pozitif sonuç alınmıştır.

Başvurusunda herhangi bir şikayeti olduğunu bildiren 301 (%68,4) katılımcıdan HBS tanı kriterlerine göre oluşturulan soru formunu yanıtlaması istenmiş, 290 (%96,3) geçerli yanıt alınmıştır. 'Vücudunuzda ağrı, sızı, ürperti gibi hoş olmayan, rahatsızlık veren ve bacaklarınızı hareket ettirmeye zorlayan bir his oluyor mu?' sorusuna 100 (%34,5) katılımcı evet yanıtı vermişti. Bu soruya evet yanıtı veren hastaların oranı RT-PCR testi pozitif (%40,8) ve negatif olanlar (%33,8) arasında anlamlı farklı değildir ( $X^2=1,163$ ;  $p=0,281$ ).

Bu tarama sorusuna evet yanıtı vermiş olan 100 katılımcıya HBS tarama soruları yöneltilmiştir. 'Bu şikayetiniz otururken veya yatarken artıyor mu?' sorusuna 64 (%64,0), 'Bu şikayetiniz bacağınızı hareket ettirmekle veya yürümekle kısmen veya tamamen

geçiyor mu?’ sorusuna 47 (%47,0) ve ‘Bu şikayetiniz gündüz saatlerine göre akşam ve geceleyin daha mı şiddetli oluyor?’ sorusuna 65 (%65,0) katılımcı evet yanıtı vermiştir. Tarama sorularının toplu değerlendirilmesi sonrası 33 hastada (%11,0) HBS bulunduğu değerlendirilmiştir.

BS taraması pozitif olan hasta oranları ilk başvurular (22 hasta, %10,7) ve kontrol görüşmeleri (11 hasta, %11,5) arasında anlamlı farklı değildir ( $X^2=0,035$ ;  $p=0,851$ ).

RT-PCR test sonucu pozitif olan hastalarda HBS görülme oranı (13 hasta, %16,9), negatiflerden (20 hasta, %9,5) anlamlı farklı değildir ( $X^2=3,049$ ;  $p=0,081$ ). Kontrol başvuruları hariç bırakıldığında HBS görülme oranı RT-PCR test sonucu pozitif (6 hasta, %16,2), ve negatif (16 hasta, %9,8) olan ilk başvuru hastaları arasında anlamlı farklı değildir ( $X^2=1,293$ ;  $p=0,256$ ).

### 3.2. Tartışma

Huzursuz bacak sendromu motor ve duyuşsal bulgular ortaya çıkaran ve buna bağlı olarak istemsiz hareket ettirme dürtüsü oluşturan bir hastalıktır. Semptomlar özellikle dinlenmekle veya uykuya başlar, bacaklar hareket ettirildiğinde azalır [8]. HBS'nin etiyojisi ve patofizyolojisi henüz kesin olarak belirlenmemiştir.

Uyku ve bağışıklık sistemi iki yönlü olarak ilişkilidir. Genel olarak bağışıklık modülatörlerinin (sitokinler) etkileri ve uyku mekanizmaları, uyku-uyanıklık döngüsünde ortaya çıkan değişiklikler ve nörotransmitterlerin bağışıklık tepkisi sırasında uykuyu modüle edici etkisi üzerinden bağlantılıdır. IL-1 gibi bazı sitokinlerin NREM uyku süresinde %60-70 artışa neden olduğu belirlenmiştir. Aynı etkiye sahip olan TNF-alfa ve IFN-beta etkilerine de IL-1 aracılık edebilir. IL-1 reseptörleri beynin çeşitli yapılarında mevcuttur ve IL-1'e karşı immünoaktif hipotalamik nöronlar vardır; bu nöronlar, IL-1'in serotonerjik sistem üzerindeki etkileriyle birleştiğinde sitokinlerin uykuyu nasıl kolaylaştırdığını açıklayabilir. Çalışmalar, uyku yoksunluğunun lenfosit blastogenezi ve NK hücre aktivitesini azalttığını ve IL-1 ve IL-2'yi arttırdığını göstermiştir. Bazı bulaşıcı hastalıklar uyku bozuklukları ile ilişkilidir. Özellikle virüsler, bakteriler ve parazitler gibi enfeksiyöz ajanlar, enfeksiyona karşı oluşan bağışıklık tepkisi veya patojenin doğrudan etkileriyle SSS'ni enfekte eder ve uyku bozukluklarına neden olur [9]. Virüsler ile enfekte olan organa ve sisteme bağlı olarak çeşitli semptomlarla klinik olarak kendini gösterir ve bu bulguların çoğuna uyku bozuklukları, yorgunluk ve ateş eşlik eder [10-11].

Uyku sırasında yutma ve nefes alma zorluklarına ek olarak meydana gelen beyin sapındaki motor nöronların işlev bozukluğunda gözlenen periyodik uzuv hareketlerinin, solunum bozukluklarında rol oynayan, muhtemelen uyku ile ilişkili, anormal dopamin üretiminden kaynaklandığı gösterilmiştir [12]. Son çalışmalar, HBS'de immün ve inflamatuvar mekanizmaların potansiyel rolünü desteklemeyecek şekilde, hipoksiyle indüklenen faktör-1a (HIF-1a) ve nitrikoksit sentetazın (NOS) muhtemel rolleri olabileceğini göstermektedir [13].

İkincil HBS'nin bilinen nedenleri ve genel olarak HBS'ni şiddetlendiren risk faktörleri arasında inflamasyon, bağışıklık bozuklukları, ince bağırsaklarda aşırı bakteri çoğalmasının yanı sıra demir eksikliği ve periferik nöropati de yer almaktadır. Temel demir düzenleyici hormon olan ve karaciğerde artan demir depoları ve inflamasyon ile artan Hepsidin de HBS'nda değişmektedir. Enflamasyonla yakın ilişkisi nedeniyle, HBS'da immünolojik diyatez olduğu düşünülebilir. Alternatif bir açıklama ise bu yolun aktivasyonunun hücrel demir eksikliğinden kaynaklanabileceği veya buna katkıda bulunabileceğidir [14-15].

Huzursuz bacak sendromu ve COVID-19 arasındaki etkileşim henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. COVID-19 ve HBS birlikte görülen olgularda, aşırı uyarılan immün sistem tarafından salınan proenflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin artması ile karakterize “sitokin fırtınası” olarak adlandırılan klinik tablonun rolü olduğu düşünülmektedir. Bu tablo, semptomların başlamasından 7 ile 14 gün sonra gelişir. Lenfosit döngüsünü daha da bozan lenfoid organ atrofisi ile ilişki olabilir [16]. Kritik hastalığa sahip olanlar başta olmak üzere COVID-19 hastalarında IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-7 ve IL-10, granülosit koloni stimulan faktör, monosit kemoatraktan protein-1, TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar sitokin ve kemokinlerin arttığı belirlenmiştir [17].

Bazıları uykunun çeşitli aşamalarını teşvik ederken, diğerleri ritmini bozmakta veya yok etmekte olsa da viral enfeksiyonların neden olduğu değişiklikler iyi tanımlanmamıştır. Bu etkilere, virüsün SSS'ne karşı doğrudan etkileri veya bilinmeyen bu enfeksiyonlarla mücadele etmek için üretilen bağışıklık tepkisi aracılık edebilir.

HBS oluşumunu arttırabilen birçok sebep gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar HBS'nun immünolojik ve enflamatuvar mekanizmalar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Enfeksiyonlar ve enflamasyon ile seyreden hastalıklar HBS ile ilişkilidir [18-19]. Buna rağmen şu ana kadar COVID-19 hastalarında HBS yaygınlığını değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Bu konuyu incelemek amacıyla yürütülen çalışmamızda COVID-19 hastalığı sırasında HBS olan hastalar saptanmıştır. Fakat RT-PCR testi ile teyit edilen COVID-19 olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında HBS görülmesinin COVID-19 hastalığına özgü olmadığı gösterilmiştir. Buradan çıkan sonuç COVID-19 hastalığında HBS görülmesine neden olan süreçlerin COVID-19'a özgü değil, benzer hastalık süreçleri içeren viral üst solunum yolu hastalıklarında ortak olduğu şeklindedir. Bu tür enfeksiyonlar yukarıda ayrıntıları verilmiş şekilde HBS şikayetleri ortaya çıkarırlarken, COVID-19 hastalığında da benzer oranlarda HBS görülmesi şaşırtıcı değildir. COVID-19 hastalığında çeşitli nörolojik hastalıklarla birliktelik ve yaygınlıklarda artışlar bulunmasına rağmen henüz etiyojistik süreçleri tam aydınlatılmamış olan HBS, COVID-19 için farklı özellik gösteren bir klinik durum değildir.

#### 4. Sonuç

Birçok çalışmada HBS'nun viral enfeksiyonlar ve inflamasyon ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında nörolojik birçok bulgu tanımlanmış olsa da HBS ile olan ilişkisi netlik kazanmamıştır ve bu konuda yeterli prospektif çalışma yoktur. Sadece COVID-19 ile birlikte HBS görülen olgular bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada erken dönem COVID-19 hastalığı sırasında HBS olan hastalar bulunmasına rağmen bunun COVID-19 enfeksiyonuna özgü olmadığı saptanmıştır.

#### Referanslar

1. Allen, R.P, Picchiatti, D.L, Garcia-Borreguero, D, et al, Restless legs syndrome / Willis- Ekbohm disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance, *Sleep Medicine*, 2014, 15(8), 860-873.
2. Cuellar, N.G, Strumpf, N.E, Ratcliffe, S.J, Symptoms of restless legs syndrome in older adults: outcomes on sleep quality, sleepiness, fatigue, depression, and quality of life, *Journal of the American Geriatrics Society*, 2007, 55(9), 1387-1392.
3. Pearson, V.E, Allen, R.P, Dean, T, Gamaldo, C.E, Lesage, S.R, Earley, C.J, Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS), *Sleep Medicine*, 2006, 7(1), 25-30.
4. Phillips, B, Young, T, Finn, L, Asher, K, Hening, W.A, Purvis, C, Epidemiology of restless legs symptoms in adults, *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160(14), 2137-2141.
5. Happe, S, Kundmüller, L, Reichelt, D, Husstedt, I.W, Evers, S, Comorbidity of restless legs syndrome and HIV infection, *Journal of Neurology*, 2007, 254(10), 1401-1406.
6. Tony, A.A, Tony, E.A.E, Ali S.B, Ezzeldin, A.M, Mahmoudi A.A, COVID-19-associated sleep disorders: A case report, *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, 2020, 9, 100057.
7. Weinstock, L.B, Walters, A.S, Pauksakon, P, Restless legs syndrome – theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms, *Sleep Medicine Reviews*, 2011, 16(4), 341-354.
8. Allen, R.P, Early, C.J, Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features, *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2001, 18(2), 128-147.
9. Ibarra-Coronado, E.G, Pantaleón-Martínez, A.M, Velazquez-Moctezuma, J, Prospéro-García, O, Méndez-Díaz, M, Pérez-Tapia, M, Pavón, L, Morales-Montor, J, The bidirectional relationship between sleep and immunity against infections, *Journal of Immunology Research*, 2015, 2015, 678164.
10. Fang, J, Tooley, D, Gatewood, C, Renegar, K.B, Majde, J.A, Krueger, J.M, Differential effects of total and upper airway influenza viral infection on sleep in mice, *Sleep*, 1996, 19(4), 337-342.
11. Toth, L.A, Williams, R.W, A quantitative genetic analysis of slow-wave sleep and rapid-eye movement sleep in CXB recombinant inbred mice, *Behavior Genetics*, 1999, 29(5), 329-337.
12. Silva, T.M.E, Moreira, G.A, Quadros, A.A.J, Pradella-Hallinan, M, Tufik, S, Oliveira, A.S.B, Analysis of characteristics in post-polio syndrome patients, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2010, 68(4), 535-540.
13. Patton, S.M, Ponnuru, P, Snyder, A.M, Podskalny, G.D, Connor, J.R, Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients, *European Journal of Neurology*, 2011, 18(11), 1329-1335.
14. Clardy, S.L, Wang, X, Boyer, P.J, Earley, C.J, Allen, R.P, Connor, J.R, Is ferroportin hepcidin signaling altered in restless legs syndrome? *Journal of the Neurological Sciences*, 2006, 247(2), 173-179.
15. Ganz, T, Heparidin and its role in regulating systemic iron metabolism, *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2006, 29-35, 507.
16. Li, T, Lu, H, Zhang, W, Clinical observation and management of COVID-19 patients, *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(2), 687-690.
17. Huang, C, Wang, Y, Li, X, et al, Clinical features of patients infected with 2019 novel corona virus in Wuhan, China, *Lancet*, 2020, 395(10223), 497-506.
18. Happe, S, Kundmüller, L, Reichelt, D, Husstedt, I.W, Evers, S, Comorbidity of restless legs syndrome and HIV infection, *Journal of Neurology*, 2007, 254(10), 1401-1406.
19. Allen, R.P, Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome, *The American Journal of Medicine*, 2007, 120(1 Suppl 1), S13-S21.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.







ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 87-91

## Pre-menopozal Dönemdeki Kadınlarda Dairesel Antrenman Eğitiminin Vücut Kompozisyonuna Etkisi

### Effects of 8 Week Circuit Training on Body Composition in Premenopausal Women

Özden Baskan<sup>1\*</sup>, Emre Baskan<sup>2</sup>, Nesrin Yağcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Rumeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye.

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Denizli Türkiye.

e-mail: ozden.baskan@rumeli.edu.tr, ebaskan@pau.edu.tr, nyagci@pau.edu.tr

ORCID: 0000-0002-1549-4838

ORCID: 0000-0001-7069-0658

ORCID: 0000-0002-5669-4932

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özden Baskan

Gönderim Tarihi / Received:09.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 20.10.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.993773

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Çalışmamız premenopozal dönemdeki kadınlarda dairesel antrenman eğitiminin vücut kompozisyonuna etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya Denizli’de yaşayan premenopozal dönemde olan 35-53 yaşları arasında 49 kadın (ortalama yaş: 39,32±4,16 yıl.) dâhil edilmiştir. Kadınlara 8 hafta dairesel antrenman eğitimi (haftada 5 gün, günde 1 kez 30 dakika) bir Fizyoterapist tarafından verilmiştir. Bu eğitim kişilerin kendi kapasite ve hızlarına uygun olarak 9 adet izokinetik istasyon çalışması ve aerobik egzersizlerden oluşmaktadır. Çalışma, 30 saniye yüklenme, 30 saniye aerobik egzersizden oluşmuştur. Egzersiz istasyonları abdominal, sırt, kalça, diz, omuz ve dirsek çalışmalarını içermektedir. Eğitimden önce ve 8 hafta sonra vücut kompozisyonuna ait ölçümler (göğüs, bel, kalça, üst ekstremita ve alt ekstremita çevre ölçümleri ve baskül ile vücut ağırlığı, yağ ve su miktarı) alınmıştır.

Nutrisyonel Risk Taraması Ölçeği (Nutritional Risk Screening) kullanılarak toplanmıştır.

**Bulgular:** 8 haftalık eğitim sonunda çalışmaya alınan kadınların vücut ağırlığı önemli düzeyde azalmıştır (p=0,0001). Vücut kompozisyonuna ait ölçümler karşılaştırıldığında su ve kas miktarı (p>0,05) hariç tüm ölçümlerde eğitim sonunda önemli düzeyde azalma meydana gelmiştir (p=0,0001).

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki premenopozal dönemdeki kadınlarda dairesel antrenman eğitimi vücut kompozisyonuna olumlu yönde etki etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** premenopozal, kadın, dairesel antrenman, vücut kompozisyonu

#### Abstract

**Objective:** This study is aimed to investigate effects of circuit training on body composition for premenopausal women.

**Materials and Methods:** 49 premenopausal women who live in Denizli and were aged between 35-53 (Mean age: 39.32±4.16 yr) included to this study. Exercise sessions are supervised by a physical therapist for 30 minutes a day, 5 times a week for 8 weeks. Circuit training includes 9 isokinetic station and aerobic exercises. Subjects worked with the station for 30 seconds and aerobic exercise for 30 seconds. The exercise station includes abdominal, back, knee, hip, shoulder, elbow muscles works. Subjects were evaluated for body composition measurements (breast, waist, hip, upper and lower extremity circumference measurements; body weight, fat, muscle and water ratio with weighing machine) before the training and 8 weeks later.

**Results:** After 8 weeks training women’s body weight significantly decreased (p=0.0001). All measurements about their body composition significantly decreased (p=0.0001) except water and muscle ratio (p>0.05).

**Conclusions:** This study shows that circuit training affects body composition positively for premenopausal women. In addition circuit training is an effective exercise method on weight control.

**Key Words:** premenopausal, women, circuit training, body composition

## 1. Giriş

Menopoz, vücutta overlerin foliküler aktivitenin kaybedilmesinden kaynaklanan menstruasyonun kalıcı olarak kesilmesidir. Ortalama görülme yaşı 51'dir. İlk semptomların görülmesinden menopoza kadar olan ve yaklaşık 2-6 yıl süren döneme premenopozal dönem; menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen 6-8 yıllık döneme postmenopozal dönem denir. Son adetten sonraki 12 aylık döneme de perimenopozal dönem denir [1,2,3].

Menopoz döneminde östrojen eksikliğine bağlı olarak ateş basması, vajinal kuruluk, adet düzensizlikleri, üriner bozukluklar, cilt kuruluğu, uyku düzensizliği, eklem ağrıları gibi fiziksel ve somatik semptomlar yaygın olarak görülürken, depresyon, anksiyete gibi psikolojik semptomlarda görülmektedir [3,4,5]. Menopoz ayrıca kas kuvvetinin azalması, kardiyovasküler hastalık, stroke ve osteoporoz riskinin artmasına yol açar [6]. Menopoz geçişinde visseral yağ deposu, premenopozal dönemde total vücut yağının %5-8'inden, postmenopozal dönemde ise toplam yağın %15-20'sine yükselir. Bu sürecin vücut kompozisyonunu olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [7,8]. Menopozal dönemde görülen semptomların olumsuz etkilerini en aza indirmek için farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Hormon tedavisi, düzenli beslenme, egzersiz, aromaterapi vb. yaklaşımlar tedavi seçeneklerindedir. Düzenli egzersiz, menopozal semptomların azalmasında ve iyilik halini artırmaktadır [2,9].

Dairesel egzersiz toplumda sağlığı geliştirmek amaçlı kullanılan bir yöntemdir. Tekrarlı yapılan, kısa süreli aerobik ve dirençli egzersiz serilerinden oluşmaktadır [10]. Araştırmamızın amacı 8 haftalık dairesel egzersiz eğitimin premenopozal dönemdeki kadınlarda vücut kompozisyonu üzerine etkisinin incelenmesidir.

## 2. Materyal ve Metot

**2.1. Katılımcılar:** Çalışma, Denizli ilinde özel bir sağlıklı yaşam merkezine başvuran sağlıklı kadınlar arasından premenopozal dönemde olduğu sorgulama formu ile tespit edilen ve gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden 35-53 yaş aralığında olan 49 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütülmüş olup, tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onam formu alınmıştır. Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (60116787-020/13250).

**2.2. Çalışma dizaynı:** Katılımcıların demografik özellikleri Fizyoterapist tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır. Vücut kompozisyonları özel bir Bioelektrik İmpedans Aleti (BİA) (Tanita Inner Scan Body composition Monitor) ile alınmıştır. Bu cihaz ile vücut ağırlığı, yağ ve su oranları, kas kütlesi ve iç yağ oranları kaydedilmiştir. BİA'da işlev deri yüzeyinde oluşan akım direnci belirlenerek, deri altı yağ kıvrım

kalınlığı saptanmaktadır. Ayrıca katılımcıların göğüs, bel, kalça, alt ve üst ekstremitelere ait çevre ölçümleri bir mezura ile alınmıştır. Değerlendirmeler egzersiz eğitimi öncesinde ve 8. haftanın sonunda yapılmıştır.

Katılımcılara 8 hafta boyunca dairesel antrenman eğitimi (haftada 5 gün, günde 1 kez 30 dakika) değerlendirmelere katılmayan başka bir Fizyoterapist tarafından verilmiştir. Egzersiz öncesi ısınma ve egzersiz sonrası soğuma periyotları gerçekleştirilmiştir. Bu eğitim kişilerin kendi kapasite ve hızlarına uygun olarak 9 adet izokinetik istasyon çalışması ve aerobik egzersizlerden oluşmaktadır (Resim 1). Çalışma aralıkları 30 saniye yüklenme, 30 saniye aerobik egzersizden oluşmuştur. Egzersiz istasyonları 6 farklı kas grubunu çalıştıracak şekilde tasarlanmıştır (abdominal kaslar, sırt ekstansörleri, kalça abduktör ve ekstansörleri, diz ekstansörleri, omuz horizontal abduktörleri ve dirsek fleksörleri).

**2.3. İstatistik Analizi:** Statistical analyzes were conducted using SPSS for Windows version 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiklerden frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun tespiti için Shapiro Wilk Testi uygulanmıştır. Egzersiz programı öncesi ve sonrası verileri karşılaştırmak için iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tüm istatistiklerde p değeri <0,05 düzeyinde anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Bulgular

Çalışmamıza katılan premenopozal dönemdeki 49 kadın katılımcının sosyodemografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş ortalaması 39,32±4,16 yıl olan kadın katılımcıların egzersiz eğitimi öncesi vücut ağırlığı ortalamaları 71,8±8,4 kg iken, sekiz haftalık eğitim sonrası vücut ağırlığı ortalaması 69,8±12,15 kg olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma bulunmuştur (p<0,05). Eğitim sonrası vücut yağ oranında anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (p<0,05). Kas kitlesinde ve vücut su oranında artış görünse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p<0,05) (Tablo 1).

Katılımcıların 8 haftalık egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası göğüs, göğüs altı, bel, karın, kalça, basen, üst bacak, baldır ve kol çevre ölçümleri karşılaştırıldığında; tüm ölçümlerde anlamlı düzeyde azalma görülmüştür (p<0,05) (Tablo 2).

Premenopozal dönemdeki kadınlarda 8 haftalık egzersiz eğitiminin vücut kompozisyonu üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmamızda vücut ağırlığında, vücut çevre ölçümlerinde ve yağ oranında anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir.

**Tablo 1.** Katılımcıların 0. ve 8 haftalarda bioelektrik impedans ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	<b>Egzersiz eğitimi öncesi (X±SD)</b>	<b>Egzersiz eğitimi sonrası (X±SD)</b>	<b>p</b>
<b>Vücut yağ oranı (%)</b>	34,87±6,07	32,69±6,27	0,00*
<b>Kas kütlesi (kg)</b>	43,91±4,06	44,23±4,16	0,116
<b>Vücut su oranı (%)</b>	45,81±3,77	46,8±4,06	0,09
<b>İç yağ</b>	5,91±2,5	5,34±2,38	0,00*

\* İstatistiksel olarak anlamlı, kg: kilogram

**Tablo 2.** Egzersiz öncesi ve sonrası vücut çevre ölçümleri

	<b>Egzersiz eğitimi öncesi (0. Hafta) (X±SD)</b>	<b>Egzersiz eğitimi sonrası (8.hafta) (X±SD)</b>	<b>p</b>
<b>Göğüs çevre ölçümü</b>	98,3±9,53	95,4±9,14	0,00*
<b>Göğüs altı çevre ölçümü</b>	86,8±9,86	83,67±9,73	0,00*
<b>Bel çevre ölçümü</b>	85,1±11,38	80,7±10,94	0,00*
<b>Karın çevre ölçümü</b>	97,4±11,45	92,0±10,95	0,00*
<b>Kalça çevre ölçümü</b>	107,6±9,53	103,2±9,16	0,00*
<b>Basen çevre ölçümü</b>	103,0±8,25	98,7±8,12	0,00*
<b>Üst bacak (sağ)</b>	62,09±6,38	61,7±6,31	0,00*
<b>Üst bacak (sol)</b>	61,7±6,31	59,5±6,19	0,00*
<b>Baldır (sağ)</b>	37,4±3,87	36,1±3,45	0,00*
<b>Baldır(sol)</b>	37,4±3,62	36,2±3,13	0,00*
<b>Kol (sağ)</b>	30,4±4,10	28,8±3,83	0,00*
<b>Kol (sol)</b>	30,4±3,71	28,6±3,71	0,00*

\*istatistiksel olarak anlamlı

### 3.2.Tartışma

Literatürde özellikle bel ve kalça çevresi ölçümleri, vücutta yağ dokunun dağılımı ve vücut tipi hakkında bize bilgi verir [11, 12]. Kadınlarda total yağ yüzdesinin %22'nin altında olması, bel çevresinin de 88 cm'yi geçmemesi önerilmektedir. Bel ölçümü ve bel kalça oranına bakılan bazı çalışmalarda menopozun vücut yağ dağılımı üzerine etkisinin olmadığını söylese de çift enerjili X ışını absorpsiyometri kullanılan çalışmalar postmenopozal kadınlarda gövde yağının arttığını göstermektedir. Yapılan Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları da menopoz sonrası kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla daha fazla karın içi yağ içerdiğini göstermektedir [13]. Menopozla kötüleşen vücut kompozisyonunun yanı sıra menopozal semptomlarda pre ve postmenopozal kadınlarda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Semptomatik tedavi olarak özellikle en yaygın görülen sıcak basması için hormon tedavisi

öneriliyorken yapılan son çalışmalar hormon tedavisinin endometriozis kanseri gibi nedenlerden dolayı kullanımı kısıtlamaktadır. Bu durum zarar vermeden fayda sağlamak, semptomları hafifletmek ve vücut kompozisyonunu kontrol altına alınmasına yardımcı olacak çözüm egzersiz olarak karşımıza çıkmaktadır. 2011 yılında 175 menopozal dönemde olan kadın üzerinde yaptıkları araştırmada, 12 haftalık endurans egzersiz programının yaşam kalitesi, bel ağrısı ve sıcak basmaları gibi menopozal semptomların üzerine olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır [14]. Teoman ve arkadaşlarının 2004 yılında 81 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada egzersizin fiziksel uygunluk düzeyi ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmışlar ve katılımcıları haftada 3 gün 6 hafta süren submaksimal aerobik egzersiz programına dahil etmişlerdir [15]. Çalışmanın sonucunda kuvvet, endurans, esneklik, yaşam kalitesi ve fitness düzeyini anlamlı düzeyde iyi yönde geliştiğini

bildirmişlerdir. Lee ve arkadaşları [10] tarafından 2021 yılında 10 kolej öğrencisi, günde 40 dakika, haftada 3 gün olacak şekilde 4 hafta süren yüksek şiddette dairesel egzersiz eğitimine dahil edilmiş olup öğrencilerin vücut ağırlığı, yağ yüzdesi, bel çevresi ölçümlerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu ve kas kütlesinde değişiklik olmadığını bildirilmiştir.

Dairesel egzersizin vücut kompozisyonu üzerine etkisini araştırmak amacıyla 2015 yılında yapılan çalışmada 70 kadın katılımcı, 12 hafta boyunca dairesel egzersiz programına alınmış olup dairesel egzersizin antropometrik ölçümleri azaltmada etkili bir yöntem olduğu bildirilmiştir [16]. Ferreira ve arkadaşları tarafından sedanter kadınlarda dairesel egzersiz eğitiminin vücut kompozisyonu üzerine anlamlı etkileri gözlemlenmiştir [17]. 2018 yılında 16 kadın üzerinde yapılan çalışmada; 12 hafta süren haftada 3 gün olacak şekilde dairesel egzersiz eğitiminin yağsız kitlede artış, yağ kitlesi ve vücut yağ yüzdesinde azalma olduğunu bildirilmiştir [18]. Öte yandan premenopozal dönemde olan 18 obez kadın üzerinde yapılan bir çalışmada 8 haftalık dairesel dirençli egzersizin vücut kompozisyonu ve psikolojik faktörler üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir [19]. 2020 yılında 57 kadının dahil edildiği dairesel eğitimin etkisinin araştırıldığı çalışmada katılımcılar 8 hafta süren haftada 3 gün 45-60 dk süren eğitime alınmış olup sonuç olarak vücut kütlesi, vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesine anlamlı azalma kaydedilmiştir [20].

Premenopozal dönemdeki kadın katılımcılara uygulanan egzersiz eğitiminin vücut kompozisyonu üzerine uzun dönem etkilerinin araştırılmamış olması çalışmamızın kısıtlı yönüdür. Öte yandan literatürde çoğunlukla postmenopozal kadınlar üzerine yapılan çalışmalar ağırlıklıdır. Koruyucu rehabilitasyon desteği alabilmeleri için özellikle premenopozal kadınları tercih etmemiz çalışmamızın güçlü yanındır.

#### 4.Sonuç

Araştırmamızda premenopozal dönemdeki kadınlarda 8 haftalık aralıklı dairesel egzersiz eğitimi vücut kompozisyonunu olumlu etkilemekte olup vücut ağırlığı ve yağ oranını azaltmada etkili bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürle paraleldir. Ancak düzenli egzersizin yararları bununla sınırlı değildir. Özellikle kadınların menopoza girmeden önceki süreçte düzenli egzersize yaşamlarında yer vermeye başlamaları, östrojenin ortamdan çekilmesine bağlı olarak vücut kompozisyonlarında meydana gelebilecek olumsuz değişiklikleri engelleyebilir. Toplum sağlığı açısından önemli bir yeri olan premenopozal dönemlerinde de kadınların kendi vücut profillerine uygun egzersizlerin planlanıp düzenli olarak yapmalarının sağlanması, egzersiz alışkanlığı oluşturmalarının yanı sıra egzersiz ve vücut farkındalıklarının da artmasına yol açacağını düşünmekteyiz.

#### Referanslar

1. Sherman, S. Defining The menopausal Transition, *The American Journal of Medicine*, 2005, 11, 8(12), 3-7.

2. Özcan, H, Oskay, Ü, Menopoz döneminde semptom yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar, *Göztepe Tıp dergisi*, 2013, 28(4), 157-163.
3. Gürkan, Ö.C, Menopoz semptomları değerlendirme ölçeğinin Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerliliği, *Hemşirelik Forumu Dergisi*, 2005, 30-35.
4. Woods, N.F, Mitchell, E.S ve ark., Symptoms During the Perimenopause: Prevalence, Severity, Trajectory, and Significance in Women's Lives, *The American Journal of Medicine* 2005, 118(12), 14-24.
5. Schneider, H.P.G, Heinemann, L.A.J, Thiele, K, The menopause rating scale (MRS), cultural and linguistic translation in to english. *Public Health: The Menopause Rating Scale (MRS)*, 10.1072/L0305326. 2002.
6. Dhillon, H.K, Singh, H.J, Shuib, R, et al., Prevalence of menopausal symptoms in women in Kelantan, Malaysia, *Maturitas*, 2006, 54, 213-221.
7. Sowers, M, Zheng, H, Tomey, K, et al., Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007, 92, 895-901. [PubMed: 17192296]
8. Sternfeld, B, Dugan, S, Physical activity and health during the menopausal transition, *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 2011, 38(3), 537-566.
9. Roberts, H, Hickey, M, Managing the menopause: An update, *Maturitas*, 2016, 86, 53-58.
10. Lee, J. S, Yoon, E. S, Jung, S. Y, Yim, K. T, Kim, D.Y, Effect of high-intensity circuit training on obesity indices, physical fitness, and browning factors in inactive female college students, *Journal of Exercise Rehabilitation*, 2021, 17(3), 207.
11. Şanlier, N, Gençlerde biyokimyasal bulgular, Antropometrik ölçümler, vücut bileşimi, beslenme ve fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi, *Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2005, Cilt 25, Sayı 3, 47-73.
12. Baskan, E, Baskan, Ö, Atalay, O. T, Yağcı, N, Fazla kilolu ve obez kadınlarda 30 dakika egzersiz kilo kaybı üzerine etkili midir? *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2020, 6(3), 288-294.
13. Toth, M.J, Tchernof, A, Sites, C.K, Poehlman, E, menopause-related changes in body fat distribution, *Annals of NY Academy Science*, 2000, 904, 502-6. 2000, Vol 904(502-506).
14. Ogwumike OO, Sanya AO, Arowojolu AO. Endurance exercise effect on quality of life and menopausal symptoms in Nigerian women. *African Journal of Medical Science*, 2011, 40(3), 187-95.
15. Teoman, N Özcan, A, Acar, B, The effect of exercise on physical fitness and quality of life in postmenopausal women, *Maturitas*, 2004, 47(1), 71-77.
16. Bocalini, D. S, Lima, L.S, de Andrade, S, Madureira, A, Rica, R. L, Dos Santos, R.N, Pontes Jr, F.L, Effects of circuit-based exercise programs on the body composition of elderly obese women, *Clinical interventions in aging*, 2012, 7, 551.
17. Ferreira, F.C, de Medeiros, A.I, Nicioli, C, Nunes, J.E, Shiguemoto, G.E, Prestes, J, Verzola R.M, Baldissera, V, Perez, S.E., Circuit resistance training in sedentary women: body composition and serum cytokine levels. *Applied Physiology Nutrition Metabolism.*, 2010 35(2), 163-71. doi: 10.1139/H09-136. PMID: 20383226.
18. Uçan, Y, Aydın, E. Effects of Moderate Intensity Circuit Resistance Training on Resting Metabolic Rate and Body Composition in Young Adults, *Pamukkale Journal of Sport Sciences*, 2018, 9, 1-8 <<https://dergipark.org.tr/tr/pub/psbd/issue/38046/292292>>.
19. Franklin, N.C, Robinson, A.T, Bian, J.T, Ali, M.M, Norkeviciute, E, McGinty, P, Phillips, S. A, Circuit resistance training attenuates acute exertion-induced reductions in arterial function but not inflammation in obese women, *Metabolic syndrome and related disorders*, 2015, 13(5), 227-234.
20. Beqa Ahmeti, G, Idrizovic, K, Elezi, A, Zenic, N, Ostojic, L, Endurance Training vs. Circuit Resistance Training: Effects on Lipid Profile and Anthropometric/Body Composition Status in Healthy Young Adult Women, *International journal of environmental research and public health*, 2020, 17(4), 1222.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 92-98

## U87 Glioblastoma Hücrelerinde Sitokalsin B Uygulamasının Nrf2 Sinyal Yolundaki Anti-Proliferatif Etkisi

### Anti-Proliferative Effect of Cytochalasin B Treatment on Nrf2 Signaling Pathway in U87 Glioblastoma Cells

Ceyhan Hacıoğlu<sup>1\*</sup>, Fatih Kar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Düzce, Türkiye.

<sup>2</sup> Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kütahya, Türkiye.

e-mail: ceyhanhacioglu@duzce.edu.tr, fatihkarahasanoglu\_@hotmail.com,

ORCID: 0000-0002-0993-6118

ORCID: 0000-0001-8356-9806

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ceyhan Hacıoğlu

Gönderim Tarihi / Received:09.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 24.09.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.993773

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Glioblastoma kötü prognozlu agresif beyin tümörlerinden biridir ve glioblastoma için mevcut tedavi yöntemleri oldukça sınırlıdır. Sitokalsin B'nin (CB) kanser hücre hatları üzerinde inhibitör etki göstermektedir, ancak antikanser etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada, CB'nin U87 insan glioblastoma hücrelerinde nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf2) sinyal yolağı üzerinden oksidatif, antioksidan ve DNA hasar mekanizmaları üzerindeki etkisini araştırmayı hedefledik.

**Gereç ve Yöntemler:** İlk olarak, CB'nin U87 hücrelerindeki sitotoksik konsantrasyonlarını MTT analizi ile belirledik. Ardından, CB'nin Nrf2 seviyeleri üzerindeki etkisini ve bununla bağlantılı olarak total oksidan kapasite (TOS), malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutasyon peroksidaz (GPx) seviyeleri ölçüldü. Son olarak, CB ile tedavi edilen U87 hücrelerindeki DNA hasarını tespit edebilmek için 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) seviyeleri ölçüldü.

**Bulgular:** MTT analizine göre, CB'nin U87 hücrelerinde canlılığı konsantrasyona bağımlı bir şekilde azalttığını belirledik ve IC50 konsantrasyonunu 62,8 µM olarak tespit ettik. Ardından, 5,1, 33,6 ve 62,8 µM CB ile tedavi edilen U87 hücrelerinde TOS, MDA ve 8-OHdG seviyeleri konsantrasyon bağımlı bir şekilde artmıştır (p<0,05). Aksine, CB tedavisi U87 hücrelerindeki Nrf2, SOD ve GPx seviyeleri azalmıştır (p<0,05). CB, U87 glioblastoma hücre proliferasyonunu Nrf2 sinyal yolağı üzerinden inhibe etmiştir.

**Sonuç:** CB tedavisi, U87 hücrelerinde oksidatif stresi ve DNA hasarını indüklemesinin yanı sıra antioksidan enzimlerin seviyelerini azaltmıştır, bu da CB'nin glioblastoma için potansiyel terapötik ajan olabileceğini düşündürdü. Ancak, CB'nin diğer kanser hücre hatlarında ve *in vivo* modellerdeki etkilerini araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan, DNA hasarı, Oksidatif Stres, Sitokalsin B, U87 Glioblastoma Hücreler.

#### Abstract

**Objective:** Glioblastoma is one of the aggressive brain tumors with a poor prognosis, and the available treatments for glioblastoma are quite limited. Cytochalasin B (CB) has an inhibitory effect on cancer cell lines, but its anticancer effects are not yet fully understood. In this study, we aimed to investigate the effect of CB on oxidative, antioxidant and DNA damage mechanisms via nuclear factor erythroid 2 associated factor (Nrf2) signaling pathway in U87 human glioblastoma cells.

**Materials and Methods:** Firstly, we determined the cytotoxic concentrations of CB in U87 cells by MTT analysis. Then, the effect of CB on Nrf2 levels and related total oxidant capacity(TOS), malondialdehyde (MDA), superoxide

dismutase(SOD) and glutathione peroxidase(GPx) levels were measured. Finally, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG) levels were measured to detect DNA damage in U87 cells treated with CB.

**Results:** According to MTT analysis, we determined that CB decreased viability in U87 cells in a concentration-dependent manner and determined the IC50 concentration to be 62.8µM. Subsequently, TOS, MDA, and 8-OHdG levels increased in a concentration-dependent manner in U87 cells treated with 5.1, 33.6, and 62.8µM CB (p<0.05). In contrast, Nrf2, SOD and GPx levels were decreased in CB-treated U87 cells (p<0.05). CB inhibited U87 glioblastoma cell proliferation via the Nrf2 signaling pathway.

**Conclusion:** CB induced oxidative stress and DNA damage in U87 cells, as well as reduced antioxidant enzymes levels, suggesting that CB may be a potential therapeutic agent for glioblastoma. However, further studies investigating the effects of CB in other cancer cell lines and *in vivo* models are needed.

**Keywords:** Antioxidant, Cytochalasin B, Cytochalasin B, DNA damage, Glioblastoma Cells, Oxidative Stress.

## 1. Giriş

Gliomalar, tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %80'ini oluşturan, glial hücrelerden kaynaklanan hızla ilerleyen malign beyin tümörleridir [1]. Gliomalar, etkilenen beyin bölgesine bağlı olarak çeşitli nörolojik semptomlara neden olabilen agresif tümörlerdir [2]. Genetik heterojenlik gliomaların karakteristiğidir ve bu yüzden, hastalardaki prognoz değişkenlik içerir ve hastaların hayatta kalma süreleri birkaç aydan birkaç yıla kadar farklılık gösterir [3]. Glioblastoma (GB), en agresif form olan IV derece bir gliomadır [4]. GB hastaları için kötü prognoz, GB'nin kemoterapiye ve radyo terapiye direncinden kaynaklanmaktadır [5]. Glioma tümörleri için mevcut tedavi stratejilerindeki sınırlılık, moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte yenilikçi tedavi yaklaşımlarına olan ihtiyacı daha net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Sitokalsinler, mantarlarda yaygın olarak bulunan alkaloid mikotoksinlerdir [6]. Sitokalsinler, tipik olarak bir makrosiklik halkaya bağlanan bir perhidro izoindolon yapısı ile karakterize edilir [7]. Sitokalsinler A, B, C, D, H ve O dahil olmak üzere birçok sitokalsin filamentli (F)-aktin'i bağlayan ve böylece sitoskelet elemanlarının polimerizasyonu bloke eden mikojenik toksinlerdir [8]. Sitokalsinler mikrofilamentlerin alt birimlerine bağlanarak hücre iskeleti yapısında bazı değişikliklere yol açarlar [9]. Sonuç olarak, mikrofilament oluşumu önemli ölçüde engellenir. Bu da hücre morfolojiyi etkileyerek hücre bölünmesi gibi hücre morfolojiyi engeller ve hatta apoptozu indükler [10]. Bu nedenle, hücre morfoloji ve hareketlilikten sorumlu hücre iskeleti elemanlarında neden oldukları değişikliklerle sitokalsinler, malign hücrelerde potansiyel terapötik ajanlar olarak kullanılması yeni bir olasılıktır.

Oksidatif stresin zararlı etkileri genellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin üretim kapasitesi ile yakından ilişkilidir. Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf2)/antioksidan yanıt elemanı (ARE) sinyal yolu, oksidatif strese karşı koruma sağlayan antioksidan proteinlerin ekspresyonunu düzenleyebilen en önemli savunma sistemlerinden biridir [11]. Fizyolojik koşullarda, Nrf2 sitoplazmik inhibitör proteini Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1'e (Keap1) bağlanır ve sitoplazmada bulunur. Keap1, hücre homeostazı sağlamak için Nrf2'yi uygun bir seviyede tutan adaptör protein olarak işlev görür. ROS üretimi Keap1'i inaktive eder; daha sonra Nrf2, Keap1'den

ayırır ve çekirdeğe taşınır. Çekirdekteki Nrf2 birikimi, küçük muskuloaponevrotik fibrosarkom (MAF) proteini ile bağlanarak heterodimer oluşturur, daha sonra ARE dizisine bağlanarak glutatyon-S-transferazlar (GST), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidazlar (GPx) gibi antioksidanların transkripsiyonunu aktive eder [12]. Bu nedenle, Nrf2 sinyal yolunun regülasyonu için yeni potansiyel terapötiklerin tanımlanması GB tedavisinde değerli olacaktır.

Bu çalışmada, sitokalsin B ile Nrf2 sinyal yolunun regülasyonu U87 glioblastoma hücrelerinin proliferasyonunda etkili bir rol oynayabileceği hipotezi öne sürüldü. Bu yüzden, sitokalsin B tedavisinin insan U87 glioblastoma hücrelerinde SOD, GPx, total oksidan kapasite (TOS) ve malondialdehit (MDA) seviyelerini üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca, sitokalsin B'nin DNA hasarı üzerindeki etkisini belirlemek için de 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) seviyelerini ölçtük.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Hücre kültürü ve sitokalsin B tedavisi

İnsan U87 glioblastoma hücreleri, American Type Culture Collection'dan (HTB14, ATCC, Virginia, United States) satın alındı. U87 hücreleri 37°C'de %95 hava ve %5 CO2 içeren nemlendirilmiş bir ortamda %1'lik 100 µg/ml penisilin-100 µg/ml streptomisin ve %10 fetal sıvı serumu (FBS) ile takviye edilmiş yüksek glikozlu Dulbecco'nun modifiye edilmiş Eagle ortamı (DMEM) ile kültüre edildi.

Hücreler, 5×10<sup>3</sup> başlangıç yoğunluğunda 96 oyuklu plakalara ekildi ve 24 saat boyunca 5, 10, 20, 40, 80, 160, 320 ve 640 µM sitokalsin B konsantrasyonları ile inkübe edildi. Sitokalsin B inkübasyonunu takiben IC50'yi (hücre canlılığının %50'sini inhibe eden madde konsantrasyonu) hesaplamak için, hücreler 37°C'de 3 saat süreyle 100 µL 0,5 mg/ml 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) solüsyonu ile inkübe edildi. İnkübasyondan sonra süpernatant atıldı ve oluşan formazan kristalleri 100 µL %100 dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözüldü. Ardından, her kuyucuğun absorbans değerleri, bir mikropilaka okuyucusu kullanılarak 570 nm'de ölçüldü. Canlı hücrelerin yüzdesi şu şekilde hesaplandı:

Hücre canlılığı (%) = [A570 (sitokalsin B ile tedavi edilen) - A570 (boş)] / [A570 (kontrol) - A570 (boş)] x %100.



MTT analizine göre sitokalsin B konsantrasyonları 25,1 (IC25), 33,6 ve 62,8  $\mu\text{M}$  (IC50) olarak belirlendi. Bu sitokalsin B konsantrasyonları sonraki biyokimyasal analiz için kullanıldı.

## 2.2. Hücre lizatları hazırlaması ve biyokimyasal analizler

Nrf2, TOS, MDA, SOD, GPx ve 8-OHdG seviyelerinin analizi için sitokalsin B uygulanmış U87 hücre lizatları sadece önceki çalışmamıza göre hazırlanmıştır [13]. Kısaca, 24 saat süreyle 25,1, 33,6 ve 62,8  $\mu\text{M}$  konsantrasyonlardaki sitokalsin B uygulanmış hücreler tripsin eklenerek kültür ortamından ayrılmaları sağlandı ve 4°C'de 1000 xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işleminde sonra hücreler soğuk fosfat tamponu ile 3 kez yıkandı ve yeniden süspanse edilen hücreler 4°C'de 30 dakika boyunca lizis tamponunda (RIPA) ile inkübe edildi. Daha sonra hücre kalıntıları 4°C'de 10000 xg'de 20 dakika süreyle santrifüjlenerek uzaklaştırıldı. Protein seviyeleri Lowry yöntemiyle ölçüldü [14].

Sitokalsin B 25,1, 33,6 ve 62,8  $\mu\text{M}$  konsantrasyonları uygulanmış hücre lizatlarındaki Nrf2 (NWK-NRF2H1, ABD), TOS (Rel Assay Diagnostic, Türkiye), MDA (MAK085-1KT, Sigma-Aldrich, Almanya) SOD (574601, Sigma-Aldrich, Almanya), GPx (MBS167041, MyBioSource, ABD) ve 8-OHdG (MBS160699, MyBioSource, ABD) seviyeleri ticari olarak mevcut kitler kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda mikropilaya okuyucu yardımıyla ölçülmüştür.

## 2.3. İstatistiksel Analizler

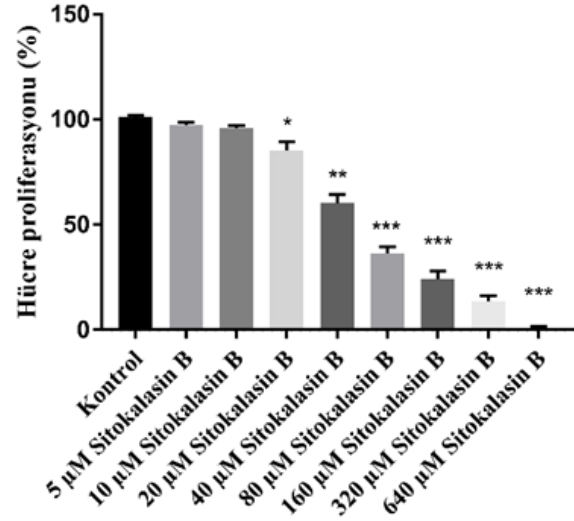
İstatistiksel analizler GraphPad Prism 7 programı ile yapıldı. Sonuçlar, üç tekrar halinde ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunuldu. Sonuçların normallik analizi Shapiro-Wilk normallik testi yardımıyla yapılmıştır. Normal olarak dağılan veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi ve çoklu karşılaştırmalarda Tukey post-hoc testi ile analiz edildi. Normal dağılım veya varyans homojenliği göstermeyen veriler için parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi kullanıldı.  $P < 0,05$ , istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Sitokalsin B'nin hücre proliferasyonu üzerindeki etkileri

Sitokalsin B'in U87 hücreleri üzerindeki anti-proliferatif etkisi, Şekil 1'de gösterildiği gibi MTT testi ile tespit edildi. U87 hücrelerine 24 saat süreyle 10, 20, 40, 80, 160, 320 ve 640  $\mu\text{M}$  sitokalsin B konsantrasyonları uygulanmıştır. 10  $\mu\text{M}$  ve altındaki sitokalsin B konsantrasyonlarının 24 saatlik tedavisi MTT analizine göre hücre canlılığında önemli bir düşüş neden olmamıştır ( $p > 0,05$ ). Öte yandan, 20, 40, 80, 160, 320 ve 640  $\mu\text{M}$  sitokalsin B konsantrasyonları, U87 hücrelerinin proliferatif aktivitesi üzerinde önemli inhibitör etkiler göstermiştir. 24 saat süreyle 20, 40 ve 80  $\mu\text{M}$  sitokalsin B uygulanması U87 hücrelerin canlılığını kontrole kıyasla sırasıyla %16,2, %41,7 ve %63,5 oranında baskılamıştır ( $p < 0,01$ ). Dahası, 160, 320 ve 640  $\mu\text{M}$  sitokalsin B konsantrasyonları U87 hücrelerindeki canlılık kontrol grubuna göre sırasıyla %76,2, %88,2 ve %95,3 oranında düşüş göstermiştir ( $p < 0,0001$ ). Ek

olarak, 640  $\mu\text{M}$  sitokalsin B konsantrasyonunda U87 hücrelerinde canlılık neredeyse yok denecek kadar azdı (kontrole göre %98,4;  $p < 0,0001$ ). MTT analizine göre sonraki biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere üç sitokalsin B konsantrasyonu belirledik: 1) Hücre canlılığında önemli bir düşüşün tespit edildiği ilk konsantrasyon olan 25,1  $\mu\text{M}$  (IC25), 2) 62,8  $\mu\text{M}$ , sitokalsin B'nin IC50'si ve 3) bir ara konsantrasyon olarak da 33,6  $\mu\text{M}$ .



Şekil 1. Sitokalsin B'nin 24 süreyle uygulamasından sonra U87 glioblastoma hücrelerindeki canlılık yüzdeleri. \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

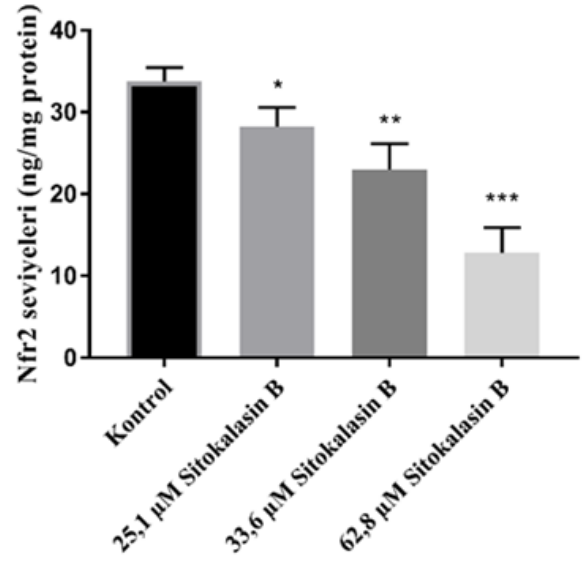
Çalışmamızla aynı paralellikte Tong ve ark., sitokalsin B ile tedavi edilen U251 hücrelerinde kontrol grubuna kıyasla hücre proliferasyonunu zaman ve konsantrasyon bağımlı bir şekilde inhibe ettiğini rapor etmişlerdir [15]. Bir başka çalışmada, Heidarzadeh ve ark., 10-5 M konsantrasyonunda sitokalsin H'nin 48 saat boyunca U87 kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir [16]. Yine aynı çalışmada, ilginç bir şekilde, U87 kanser hücrelerine kıyasla normal (HEK) hücre hattı üzerinde sitokalsin H toksisite etkilerinin olmadığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, 48, 72 veya 96 saat boyunca sırasıyla 10-11, 10-10, 10-9, 10-8, 10-7 veya 10-6 M sitokalsin E uygulanan U87 hücrelerinde 10-8 ila 10-6 M konsantrasyonlarının hücre canlılığını inhibe etti bulunurken; 10-9 M'dan düşük konsantrasyonlarda proliferasyon üzerinde inhibitör etkiler tespit edilmemiştir [17]. Bir başka çalışmada, HeLa insan servikal karsinom hücrelerinin büyümesi üzerinde 5, 10, 20 ve 40  $\mu\text{M}$  sitokalsin B konsantrasyonlarının 48 saatlik tedavisinin sitotoksik etkilerini araştırmışlar ve yaklaşık 8  $\mu\text{M}$ 'lik bir IC50 ile hücre canlılığını inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir [18]. Bahsi geçen çalışmalar ve verilerimiz doğrultusunda, sitokalsin B'nin kanser hücresi proliferasyonunu baskılayabildiğini ve bu da kanser hücrelerinin büyümesinin inhibisyonuna yol açabileceğini göstermektedir.

### 3.2. Sitokalsin B'nin antioksidan ve oksidan mekanizmalar üzerindeki etkisi

Nrf2, Cap'N'Collar (CNC) ailesine ait temel bir lösin fermuar (bZIP) transkripsiyon faktörüdür [19]. Nrf2 genellikle bir sitoprotektif transkripsiyon faktörü ve bir tümör baskılayıcı olarak kabul edilir [20]. Fizyolojik koşul altında, Nrf2 hücrel redoks homeostazını koruması, anti-inflamatuar fonksiyonları ve antikanser etkileri sayesinde hücrel proliferasyonun sürdürülmesinde rol alır [21]. Nrf2'nin aktivasyonu, çeşitli kanserlerin gelişimini desteklediğine ve özellikle kanser direncini arttırdığına dair klinik araştırmalarda da, Nrf2'nin aşırı ekspresyonunun kötü prognozla yakından ilişkili olduğu görülmüştür [22]. Kanser hücreleri çoğunlukla, ROS aracılı hücre ölümünün önlenmesinde etkili olan antioksidan enzimleri yüksek seviyelerde eksprese ederler [23]. Kanser hücrelerindeki Nrf2'nin aktivasyonu, GSH sentezi için gerekli antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırarak ROS üretimini dengeler ve diğer sinyal yolları ile de etkileşime girerek kanser hücrelerindeki apoptozun baskılanmasına katkıda bulunur [24]. Akciğer, pankreas ve endometrium dahil olmak üzere çeşitli kanser dokularında sağlıklı hücre hatlarına göre Nrf2 seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir [25]. Nrf2 sinyalinin bozulması, hücre döngüsü ilerlemesini ve kanser hücre hatlarının in vitro çoğalmasını etkilemektedir [26]. Yapılan önceki çalışmada, kanser hücrelerinde Nrf2'in susturulmasının, hücre göçünde ve tümör metastazında zayıflamaya neden olduğu bildirilmiştir [27]. Öte yandan, DeNicola ve ark., çeşitli onkogenlerin fare fibroblastlarında Nrf2 transkripsiyonunu ve aktivasyonunu uyararak ROS'un hücrel yükünde genel bir azalmaya yol açabileceğini ve tümörogeneze neden olabileceğini göstermiştir [28]. Çalışmamızda ilk kez, U87 hücrelerinde sitokalsin B'nin Nrf2 ile olan ilişkisini ortaya koyduk. ELISA ile yapılan Nrf2 analiz bulgularına göre (Şekil 2), U87 hücrelerindeki Nrf2 seviyeleri uygulanan sitokalsin B'nin konsantrasyonuna bağımlı şekilde düşüş göstermiştir.

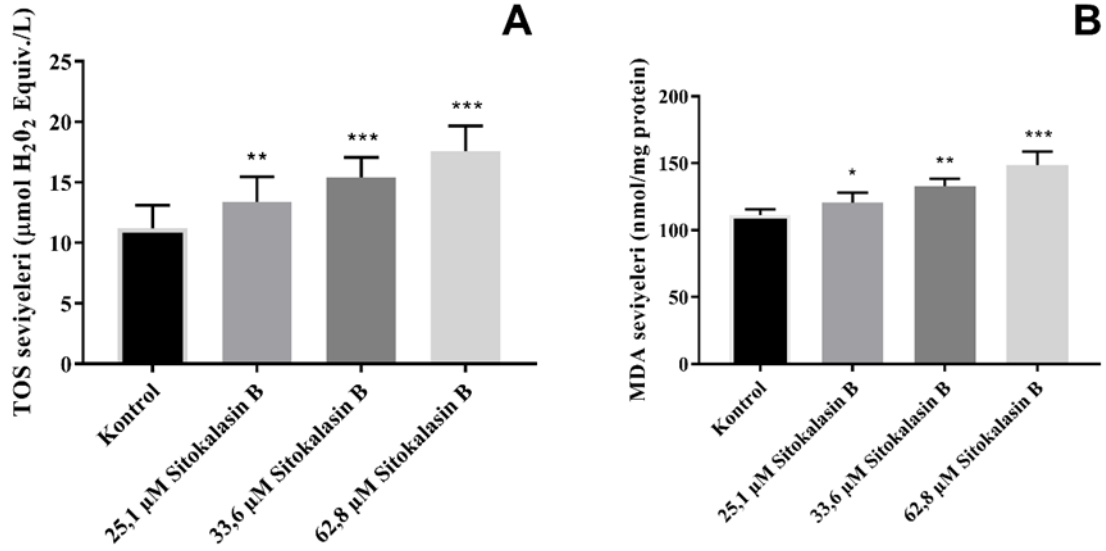
Dahası, 24 saat süreyle 25,1, 33,6 ve 62,8  $\mu\text{M}$  konsantrasyonlardaki sitokalsin B uygulanan U87 hücrelerinden kontrol grubuna kıyasla Nrf2 seviyelerinde sırasıyla %13,7, %24,2 ve %56,3'lük bir olduğunu tespit ettik ( $p < 0,01$ ).

Aslında, ROS'un aşırı üretimi, hücre kaderini belirlemede tartışmalı bir role sahiptir. Biriken kanıtlar, apoptozun da dahil olduğu bir takım sinyal mekanizmalarının aktivasyonu veya inhibisyonu ile ROS'un aşırı üretimi hücre ölümüne yol açtığını gösterilmiştir [23]. Öte yandan, kanser hücreleri, sağlıklı hücrelere kıyasla aktif metabolizma ve yüksek çoğalma ve göç hızı ile karakterize edilir [29]. Bu nedenle kanser hücreleri, anormal çoğalma ve büyüme oranlarını sürdürmek için daha yüksek enerji seviyelerine ihtiyaç duyar, bu da mitokondri ve nikotinamid adenin nükleotid fosfat (NADPH) oksidaz tarafından artan ROS üretimine yol açan sonuçlanan aşırı metabolizmaya yol açar [30].



**Şekil 2.** Sitokalsin B uygulanan U87 glioblastoma hücrelerindeki Nrf2 seviyeleri. \* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,001$ ; \*\*\* $p < 0,0001$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

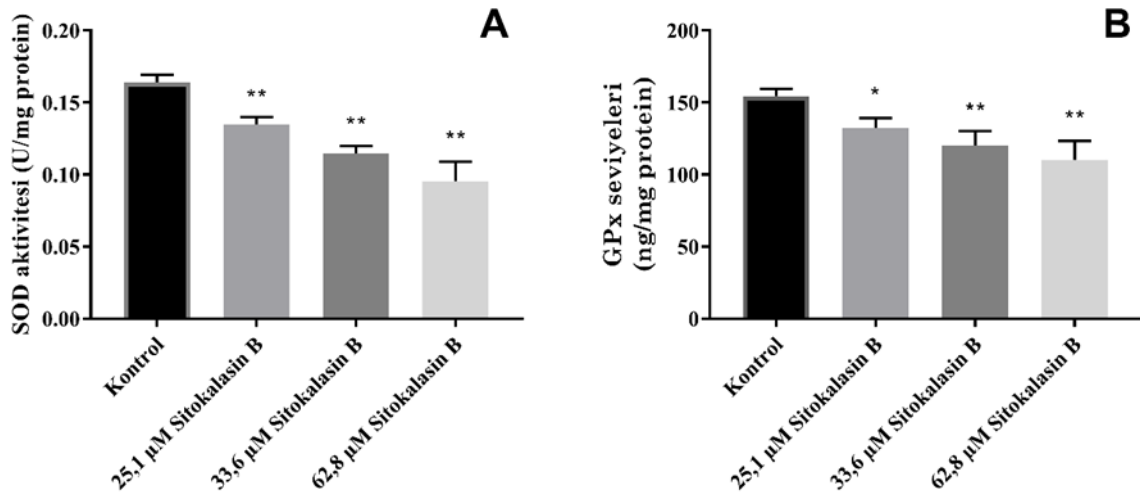
Oksidatif stresle başa çıkmak için birçok kanser hücresi, hücrel antioksidan sistemlerin aktivitesini artırarak yüksek ROS seviyelerini kontrol eder, böylece hücre ölümünü önler ve tümör gelişimini desteklerken kemoterapi ve radyoterapi gibi ekzojen uyarılara karşı daha dirençli hale gelirler [31]. Paradoksal olarak, artan oksidatif stres, kanser hücrelerinin ölümünü seçici bir şekilde indüklemeye çok etkilidir [32]. Son yıllarda kanser hücrelerinde redoks durumunun değiştirilmesi ve ROS seviyesinin artırılması, kansere karşı savaşmanın yeni bir yolu haline geldi. Normal hücrelerden farklı olarak, kanser hücrelerinin aşırı metabolizması, daha önce de belirtildiği gibi daha yüksek ROS seviyelerine neden olur. Ancak kanser hücreleri, ROS seviyelerini toksisite eşliğinin altında tutan etkili antioksidan sistemler geliştirmiştir [33]. Sağlıklı hücrelerde Nrf2, hücrelerdeki ROS ve DNA hasarı miktarını azaltarak tümör oluşumuna karşı koruyucu olmasına rağmen, tümör hücrelerinde ise proliferasyonu sürdürebilmek için Nrf2'nin koruyucu işlevinden yararlanılabildiği bulunmuştur [34]. Şöyle ki, Nrf2 kanser hücrelerindeki aktivasyonu ve yüksek nükleer lokalizasyonu, bu hücre hatlarında ROS üreten terapötik ajanlara duyarlılığı da düzenleyebileceğini gösterilmiştir [35]. Çalışmamızda Nrf2 sonuçlarıyla tutarlı bir şekilde, sitokalsin B uygulanan U87 hücrelerinde oksidatif stresin indüklendiği ve antioksidan savunma mekanizmalarının düştüğünü bulduk. Şekil 3'te görüldüğü gibi sitokalsin B (25,1, 33,6 ve 62,8  $\mu\text{M}$ ) ile tedavi edilen U87 hücrelerindeki TOS seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sırasıyla %34,4, %45,8 ve %67,2 artış göstermiştir (Şekil 3A;  $p < 0,001$ ).



**Şekil 3.** Sitokalasin B ile tedavi edilen U87 glioblastoma hücrelerindeki oksidatif stres seviyeleri. (A) TOS seviyeleri (B) MDA seviyeleri. \* $p<0,01$ ; \*\* $p<0,001$ ; \*\*\* $p<0,0001$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Benzer şekilde, 25,1, 33,6 ve 62,8 µM sitokalasin B tedavisi U87 hücrelerinde kontrole kıyasla MDA seviyelerinde sırasıyla %11,7, %24,6 ve %38,3 oranında konsantrasyon bağımlı bir artış olduğunu bulduk (Şekil 3B;  $p<0,01$ ). Öte yandan, sitokalasin B U87 hücrelerinde oksidatif hasarı artırırken beraberinde antioksidan savunma sistemini de sekteye uğratmıştır. TOS ve MDA sonuçlarının aksine, 25,1, 33,6 ve 62,8 µM sitokalasin B tedavisi U87 hücrelerinde kontrole kıyasla SOD aktivitelerinde sırasıyla %23,5, %30,8 ve %35,2 düşüş olurken (Şekil 4A;  $p<0,0001$ ), GPx seviyelerinde de

%15,3, %20,6 ve %32,7 oranın düşüş olmuştur (Şekil 4B;  $p<0,001$ ). Sonuçlarımızın aksine, Takaishi ve meslektaşları, insan arteriyel düz kasındaki yüksek glikozun neden olduğu oksidatif hasarına karşı sitokalasin B, NADPH oksidaz aktivitesini azaltarak süperoksit seviyelerinde bir azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir [36]. Öte yandan, bir başka çalışmada, 10-5 M konsantrasyonda sitokalasin H ile tedavi edilen U87 hücrelerinin sitoplazmasında, konsantre ve parçalanmış halde DNA yapılarının olduğu bulunmuştur.<sup>16</sup>



**Şekil 4.** Sitokalasin B'nin U87 glioblastoma hücrelerindeki antioksidan enzimler üzerindeki etkisi. (A) SOD aktivitesi (B) GPx seviyeleri. \* $p<0,001$ ; \*\* $p<0,0001$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Çalışmamızda, sitokalsin B uygulanan U87 hücrelerinde konsantrasyon bağımlı artan oksidatif stresle birlikte DNA hasarının da arttığını belirledik. Şekil 5'te görüldüğü gibi, 25,1, 33,6 ve 62,8 µM sitokalsin B uygulamasının U87 hücrelerinde kontrole yasla 8-OHdG seviyelerinde sırasıyla %28,3, %34,5 ve %39,7 oranında bir artış olduğunu bulduk (p<0,0001).

#### 4. Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmamızda, sitokalsin B'nin U87 hücrelerinde Nrf2 sinyal yolağı üzerindeki etkilerini değerlendirdik. Dikkat çekici bir şekilde, sitokalsin B'nin insan glioma U87 hücrelerini Nrf2 seviyelerini konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ettiği bulduk. Böylece, sitokalsin B U87 hücrelerinde antioksidan seviyelerini düşürerek oksidatif yükün artışına neden olmuştur. Ayrıca sitokalsin B uygulanması ile DNA hasarındaki artışı, U87 hücrelerinin canlılığını inhibe ettiğini belirledik. Genel olarak sonuçlarımız, sitokalsin B'nin malign glioblastomaların tedavisi için önemli bir potansiyel terapötik olacağını düşündürmektedir. Ancak, sitokalsin B'nin diğer glioblastoma hücre hatlarının yanı sıra farklı kanser hücre hatlarında ve *in vivo* modeller üzerindeki etkilerinin araştırıldığı daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Öte yandan, sitokalsin B'nin yalnızca *in vitro* olarak U87 insan glioblastoma hücreleri üzerindeki araştırılmış olması çalışmamızın en önemli kısıtlamalarından biridir. Ek olarak, sitokalsin B'nin Nrf2 sinyal yolağındaki genlerin ekspresyon seviyelerinin üzerindeki etkilerinin analiz edilememiş olması diğer önemli bir kısıtlamadır.

#### Referanslar

- Ohgaki, H, Kleihues, P, Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas, *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 2005, 64(6), 479–489.
- Goodenberger, M.L, Jenkins, R.B, Genetics of adult glioma, *Cancer genetics*, 2012, 205(12), 613–621.
- Molinaro, A.M, Taylor, J.W, Wiencke, J.K, Wrensch, M.R, Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma, *Nature reviews, Neurology*, 2019, 15(7), 405–417.
- Jovcevska, I, Kočevan, N, Komel, R, Glioma and glioblastoma- how much do we (not) know? *Molecular and clinical oncology*, 2013, 1(6), 935–941.
- Bahadur, S, Sahu, A.K, Baghel, P, Saha, S, Current promising treatment strategy for glioblastoma multiform: A review, *Oncology reviews*, 2019, 13(2), 417.
- Haidle, A.M, Myers, A.G, An enantioselective, modular, and general route to the cytochalasins: synthesis of L-696,474 and cytochalasin B, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(33), 12048–12053.
- Scherlach, K, Boettger, D, Remme, N, Hertweck, C, The chemistry and biology of cytochalasins, *Natural product reports*, 2010, 27(6), 869–886.
- Hayot, C, Debeir, O, Van Ham, P, Van Damme, M, Kiss, R, Decaestecker, C, Characterization of the activities of actin-affecting drugs on tumor cell migration, *Toxicology and applied pharmacology*, 2006, 211(1), 30–40.
- Van Goietsenoven, G, Mathieu, V, Andolfi, A, Cimmino, A, Lefranc, F, Kiss, R, Evidente, A, In vitro growth inhibitory effects of cytochalasins and derivatives in cancer cells, *Planta medica*, 2011, 77(7), 711–717.
- Hwang, J, Yi, M, Zhang, X, Xu, Y, Jung, J.H, Kim, D.K, Cytochalasin B induces apoptosis through the mitochondrial apoptotic pathway in HeLa human cervical carcinoma cells, *Oncology reports*, 2013, 30(4), 1929–1935.
- Ma, Q, Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity, *Annual review of pharmacology and toxicology*, 2013, 53, 401–426.
- Bellezza, I, Giambanco, I, Minelli, A, Donato, R, Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress, *Biochimica et biophysica acta Molecular cell research*, 2018, 1865(5), 721–733.
- Hacıoğlu, C, Kar, F, Kacar, S, Sahintürk, V, Kanbak, G, Bexarotene inhibits cell proliferation by inducing oxidative stress, DNA damage and apoptosis via PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway in C6 glioma cells, *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 2021, 38(3), 31.
- Lowry, O.H, Rosebrough, N.J, Farr, A.L, Randall, R.J, Protein measurement with the Folin phenol reagent, *The Journal of biological chemistry*, 1951, 193(1), 265–275.
- Tong, Z.G, Liu, N, Song, H.S, Li, J.Q, Jiang, J, Zhu, J.Y, Qi, J.P, Cytochalasin B inhibits the proliferation of human glioma U251 cells through cell cycle arrest and apoptosis, *Genetics and molecular research: GMR*, 2014, 13(4), 10811–10822.
- Heidarzadeh, S, Motalleb, G.H, Zorriehzaha, M.J, Evaluation of Tumor Regulatory Genes and Apoptotic Pathways in The Cytotoxic Effect of Cytochalasin H on Malignant Human Glioma Cell Line (U87MG), *Cell journal*, 2019, 21(1), 62–69.
- Li, J, Gu, B, Chen, G, Ma, B, Xu, J, Zhang, G, et al., Cytochalasin E, a potential agent for anti-glioma therapy, efficiently induces U87 human glioblastoma cell death, *Latin American Journal of Pharmacy*, 2012, 31(1), 147–151.
- Hwang, J, Yi, M, Zhang, X, Xu, Y, Jung, J.H, Kim, D.K, Cytochalasin B induces apoptosis through the mitochondrial apoptotic pathway in HeLa human cervical carcinoma cells, *Oncology reports*, 2013, 30(4), 1929–1935.
- Rojo de la Vega, M, Chapman, E, Zhang, D.D, NRF2 and the Hallmarks of Cancer, *Cancer cell*, 2018, 34(1), 21–43.
- Murakami, S, Motohashi, H, Roles of Nrf2 in cell proliferation and differentiation, *Free radical biology & medicine*, 2015, 88(Pt B), 168–178.
- Wu, S, Lu, H, Bai, Y, Nrf2 in cancers: A double-edged sword, *Cancer medicine*, 2019, 8(5), 2252–2267.
- Solis, L.M, Behrens, C, Dong, W, Suraokar, M, Ozburn, N.C, Moran, C.A, et al., II, Nrf2 and Keap1 abnormalities in non-small cell lung carcinoma and association with clinicopathologic features, *Clinical cancer research: An official journal of the American Association for Cancer Research*, 2010, 16(14), 3743–3753.
- Sajadimajid, S, Khazaei, M, Oxidative Stress and Cancer: The Role of Nrf2, *Current cancer drug targets*, 2018, 18(6), 538–557.
- Zimta, A.A, Cenariu, D, Irimie, A, Magdo, L, Nabavi, S.M, Atanasov, A.G, Berindan-Neagoe, I, The Role of Nrf2 Activity in Cancer Development and Progression, *Cancers*, 2019, 11(11), 1755.
- Basak, P, Sadhukhan, P, Sarkar, P, Sil, P.C, Perspectives of the Nrf-2 signaling pathway in cancer progression and therapy, *Toxicology reports*, 2017, 4, 306–318.
- Ma, X, Zhang, J, Liu, S, Huang, Y, Chen, B, Wang, D, Nrf2 knockdown by shRNA inhibits tumor growth and increases efficacy of chemotherapy in cervical cancer, *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2012, 69(2), 485–494.
- Lister, A, Nedjadi, T, Kitteringham, N.R, Campbell, F, Costello, E, Lloyd, B, et al., Nrf2 is overexpressed in pancreatic cancer: implications for cell proliferation and therapy, *Molecular cancer*, 2011, 10, 37.
- DeNicola, G.M, Karreth, F.A, Humpton, T.J, Gopinathan, A, Wei, C, Frese, K, et al., Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis, *Nature*, 2011, 475(7354), 106–109.
- Galadari, S, Rahman, A, Pallichankandy, S, Thayyullathil, F, Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free radical biology & medicine*, 2017, 104, 144–164.
- Kim, J, Kim, J, Bae, J.S, ROS homeostasis and metabolism: a critical liaison for cancer therapy, *Experimental & molecular medicine*, 2016, 48(11), e269.
- Kalyanaraman, B, Cheng, G, Hardy, M, Ouari, O, Bennett, B, Zielonka, J, Teaching the basics of reactive oxygen species and their relevance to cancer biology: Mitochondrial reactive oxygen species detection, redox signaling, and targeted therapies, *Redox biology*, 2018, 15, 347–362.
- Nguyen, C, Pandey, S, Exploiting mitochondrial vulnerabilities to trigger apoptosis selectively in cancer cells, *Cancers*, 2019, 11(7), 916.

33. Castaldo, S.A, Freitas, J.R, Conchinha, N.V, Madureira, P.A, The tumorigenic roles of the cellular REDOX regulatory systems, *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 8413032.
34. Hayes, J.D, McMahon, M, NRF2 and KEAP1 mutations: permanent activation of an adaptive response in cancer, *Trends in biochemical sciences*, 2009, 34(4), 176–188.
35. Rushworth, S.A, Bowles, K.M, MacEwan, D.J, High basal nuclear levels of Nrf2 in acute myeloid leukemia reduces sensitivity to proteasome inhibitors, *Cancer research*, 2011, 71(5), 1999–2009.
36. Takaiishi, K, Kinoshita, H, Feng, G.G, Azma, T, Kawahito, S, Kitahata, H, Cytoskeleton-disrupting agent cytochalasin B reduces oxidative stress caused by high glucose in the human arterial smooth muscle, *Journal of pharmacological sciences*, 2020, 144(4), 197–203.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1):99-105

## Preeklampsia Olgularında Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Düzeylerinin İncelenmesi

### Predictive Value of Mean Platelet Volume and Platelet Levels for Preeclampsia

Hilal İkbal Damar<sup>1\*</sup>, Huseyin Elbi<sup>2</sup>, Fatih Ozcan<sup>2</sup>

<sup>1\*</sup> Iskenderun State Hospital, Iskenderun, Turkey.

<sup>2</sup>Department of Family Medicine, Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Manisa, Turkey.

e-mail: hibilyay90@gmail.com, hsynelbi1@hotmail.com, fatihozcan41@gmail.com,

ORCID: 0000-0003-0515-7659

ORCID: 0000-0002-2955-5400

ORCID: 0000-0001-9380-5227

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hilal İkbal Damar

Gönderim Tarihi / Received:30.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 23.02.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1002485

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Preeklampsia; hipertansiyon, proteinüri ve/veya organ hasarı ile seyreden gebeliğe özgü bir hastalıktır. Bu çalışmada, gebelikte rutin takiplerin yapıldığı birinci basamakta bazı hematolojik parametrelere göre preeklampsinin öngörülebilir olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya 58 preeklampsili gebe ve 116 sağlıklı gebe dahil edildi. Preeklampsia grubunda tanı anına ve tanıdan 2-6 hafta öncesine ait iki farklı hemogram sonucu; kontrol grubu için doğum zamanı ve doğumdan 2-6 hafta öncesine ait iki farklı hemogram sonucu çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Preeklampsia grubunun ikinci hemogram sonuçlarında trombosit sayısı, NLR ve PLR düzeyleri ilk hemogram sonuçlarına göre daha düşük, MPV düzeyleri daha yüksek olarak bulundu. ROC analizi sonucu, MPV'nin 8.95 (fL) kabul edildiği cut-off değerinde preeklampsiyi öngörmedeki duyarlılığı %75,9 ve özgüllüğü %33,3 olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçlarını literatürle karşılaştırdığımızda MPV, NLR ve PLR verilerinin preeklampsia tanılı hastaları öngörmeye kullanılabilir olduğu değerlendirildi. MPV'de yükselme, NLR ve PLR'de düşme eğiliminin preeklampsiyi öngörmeye kullanılabilmesi için daha fazla hasta sayılı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon, Ortalama Trombosit Hacmi, Preeklampsia.

#### Abstract

**Objective:** Preeclampsia is a pregnancy-specific disease with hypertension, proteinuria, and/or organ damage. This study aimed to investigate whether preeclampsia is predictable or not based on some hematological parameters at primary care units step where routine follow-ups are made during the pregnancy.

**Materials and methods:** In this retrospective study, 58 pregnant women with preeclampsia and 116 healthy pregnant women were included. Two different hemogram results belonging to the time of diagnosis and 2-6 weeks before diagnosis in the preeclampsia group; and two different hemogram results belonging to the time of delivery and 2-6 weeks before delivery for the control group were included in the study.

**Results:** It was determined that MPV levels were higher; platelet count, NLR, and PLR levels were lower in the second hemogram results compared with the first hemogram results of the preeclampsia group. The ROC analysis result, it was revealed that the sensitivity and specificity of MPV for predicting preeclampsia were 75,9% and 33,3%, respectively, when the cut-off value of MPV was accepted as 8,95 (fL).

**Conclusion:** When we compared the results of our study with the literature, it was evaluated that MPV, NLR, and PLR data could be used for the prediction of preeclampsia patients. It has been required for a long duration of studies



that need a large number of patients to use the tendency in an increase of MPV and the decrease of NLR and PLR for prediction of preeclampsia.

**Keywords:** Hypertension, Mean Platelet Volume, Preeclampsia.

## 1. Introduction

Hypertension (HT) is seen in approximately 10% of all pregnancies and the most common non-obstetric complication [1]. The incidence of preeclampsia (PE), which is characterized by HT, proteinuria, and/or organ damage, varies between 2-10% [2-4]. Placental ischemia, increase in oxidative and endoplasmic reticulum stress, production of strong pro-inflammatory mediators and anti-angiogenic factors have been suggested as the main causes of PE [5].

Risk factors for PE include nulliparity, multifetal pregnancies, history of PE, obesity, diabetes mellitus, connective tissue diseases such as systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid antibody syndrome, first gestational age above 35, smoking, and African American race [6]. Early diagnosis and management of PE, which is an important cause of mortality and morbidity in pregnancy, is of great importance. Some parameters that can be used in primary health care and predict PE are needed to determine the pregnant women at risk [7].

Recently, the issue that inflammatory markers in hemogram evaluation can be used to determine the risk of PE has come to the fore. However, studies have been conducted to determine whether the predictivity of changes in mean platelet volume (MPV) levels in PE, which can progress with thrombocytopenia, is more significant than the decrease in the number of platelets (PLT). However, the results obtained from the studies are contradictory [8,9].

This study aims to investigate whether PE, which is an important complication of hypertensive diseases during pregnancy, is a predictable condition based on some hematological parameters.

## 2. Material and methods

### 2.1. Study design

Hospital admission files of pregnant women who gave birth between January 2012 and October 2017 in the University Hospital Gynecology and Obstetrics Service were retrospectively reviewed. Two different groups were formed, namely the pregnant group diagnosed with PE and the healthy pregnant (control) group. In addition to HT that develops after the 20th week of pregnancy; PE was diagnosed with the presence of proteinuria, thrombocytopenia, liver dysfunction, renal failure, pulmonary edema, and any of the cerebral or visual symptoms according to the report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy [10].

Two separate hemograms, taken 2-6 weeks apart, were obtained from the PE group and the control group. The comparison of the hemogram results of PE and the control group between groups was also made in addition to the comparison of the two hemogram results of the PE group in our study. The original aspect of our study is that

there are few studies conducted with this algorithm in the literature.

### 2.2. Inclusion of samples / Data sources

One of the hemogram results obtained for the PE group was selected for the period of diagnosis, the other for the period 2-6 weeks before the PE diagnosis when clinical findings of PE did not appear. The time difference between the two hemograms in our study was determined as 2-6 weeks, in the light of studies reporting 2-8 weeks [11], 4 weeks [12], and 6 weeks [13] in the literature.

Blood and urine tests of all patients included in the study were studied in the hospital's hematology and biochemistry laboratory. The tests performed in the external center laboratory were not included in the study. From the parameters obtained from the hemogram results; neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) were calculated.

### 2.3. Patient selection

All singleton pregnant women were included in the PE group having hemogram values registered in the hospital information system at the date of diagnosis and 2-6 weeks before this date, with sociodemographic data and blood pressure records in hospital admission files, without the chronic disease (such as hypertension, rheumatic disease, chronic liver and/or kidney disease), or pregnancy with a congenital fetal anomaly.

The control group was formed from pregnant women who were randomly selected among singleton all pregnancies who have no additional disease (such as hypertension, diabetes mellitus, rheumatic disease, chronic liver and/or kidney disease) or medication use, hemogram values in the hospital information system belonging to the date of birth and 2-6 weeks before this date, sociodemographic data, and blood pressure records in hospitalization files, no pregnancy with a fetal anomaly. In addition, the number of pregnant women in the control group was arranged to be twice the number of pregnant women in the PE group for each same year.

### 2.4. Statistical analysis

The data were evaluated with the SPSS.15 program. In statistical analysis, when descriptive statistics were provided for normal distribution conditions, the Student T-test (Mann Whitney U test when normal distribution conditions were not provided) was used to compare continuous data of two independent groups, and the chi-square test was used to compare categorical data. Statistical significance level was taken as  $p < 0,05$  for all data. ROC curves were created to estimate the use of each parameter as a tool to estimate the severity of PE.

### 2.5. Ethical issue

Approval was obtained from the local University Health Sciences Ethics Committee dated 25.10.2017 and numbered 20.478.486.



### 3. Results and Discussion

#### 3.1. Descriptive Features

333 preeclampsia and 3960 healthy pregnant women were determined by scanning the hospitalization files of 5496 pregnant women in total. 58 pregnant women who met the inclusion criteria of 333 preeclampsia pregnant women were included in the study. From 3960 healthy pregnant women; 116 pregnant women who were

selected with random sampling and who met the inclusion criteria, taking into account the number distribution and gestational weeks by years were included in the study. Descriptive characteristics of the pregnant women included in the study are summarized in Table 1.

**Table 1.** Descriptive characteristics of pregnant women in preeclampsia and control groups

	Preeclampsia (n=58)	Controls (n=116)	p
Maternal age (years)	28,81 ± 6,19	28,48 ± 4,46	,721
Nulliparous, n (%)	23(39,6%)	41 (35,3%)	,578
Smoking, n (%)	5 (8,6%)	10 (8,6%)	1,000
Gestational age at delivery (weeks)	37,04 ± 3,07	39,43 ± 1,32	<001
Gravidity, n	2,48 ± 1,47	2,42 ± 1,39	,796
Parity, n	1,14 ± 1,29	1,02 ± 0,97	,532
Neonatal birth weight (g)	2713 ± 779	3316 ± 388	<001
Systolic BP* (mmHg)	152,16 ± 15,56	107,24 ± 10,70	<001
Diastolic BP (mmHg)	95,95 ± 7,86	67,46 ± 7,87	<001

\*BP: Blood pressure

#### 3.2. Evaluation of the hemogram data of the preeclampsia group

The PLT values in the second hemogram results of the PE group were significantly lower than the PLT values in

the first hemogram results; MPV values were found to be significantly higher ( $p < 0,05$ ). NLR and PLR values were significantly lower in the second hemogram than the first hemogram ( $p < 0,05$ ) (Table 2).

**Table 2.** Comparison of the first and second hemogram results in the preeclampsia groups

Preeclampsia (n=58)	First hemogram	Second hemogram	p
Hemoglobin (g/dL)	11,83 ± 1,08	11,82 ± 1,20	,945
Thrombocytes ( $\times 10^9/L$ )	233,87 ± 69,88	209,41 ± 75,92	<001
MPV* (fL)	9,45 ± 1,56	10,01 ± 1,79	<001
Neutrophils ( $\times 10^9/L$ )	8,20 ± 2,77	8,15 ± 2,36	,882
Lymphocytes ( $\times 10^9/L$ )	1,92 ± 0,47	2,00 ± 5,61	,165
NLR**	4,49 ± 1,70	4,35 ± 1,78	<001
PLR***	126,11 ± 39,98	108,63 ± 42,87	<001

\*MPV: Mean Platelet Volume, \*\*NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, \*\*\*PLR: Platelet/Lymphocyte Ratio

3.3. Comparison of the first hemogram data of the preeclampsia group and the control group  
Hemoglobin levels in the first hemogram results of the PE group were found to be significantly higher than the

control group ( $p < 0,05$ ). No significant difference was found between the two groups in terms of platelet count, neutrophil count, lymphocyte count, MPV, NLR, and PLR values (Table 3).

**Table 3.** Comparison of the first hemogram data of the preeclampsia and the control groups

	Preeclampsia (n=58)	Controls (n=116)	p
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	11,83 ± 1,08	11,28 ± 1,24	,003
<b>Thrombocytes (×10<sup>9</sup>/L)</b>	233,87 ± 69,88	233,25 ± 58,28	,954
<b>MPV* (fL)</b>	9,45 ± 1,56	9,07 ± 1,31	,109
<b>Neutrophils (×10<sup>9</sup>/L)</b>	8,20 ± 2,77	7,82 ± 2,19	,356
<b>Lymphocytes (×10<sup>9</sup>/L)</b>	1,92 ± 0,47	1,86 ± 0,54	,450
<b>NLR**</b>	4,49 ± 1,70	4,60 ± 2,21	,733
<b>PLR***</b>	126,11 ± 39,98	135,26 ± 51,36	,237

\*MPV: Mean Platelet Volume, \*\*NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, \*\*\*PLR: Platelet/Lymphocyte Ratio

3.4. Comparison of the second hemogram data of the preeclampsia group and the control group  
There was no significant difference between the two groups in terms of hemoglobin, platelet, neutrophil,

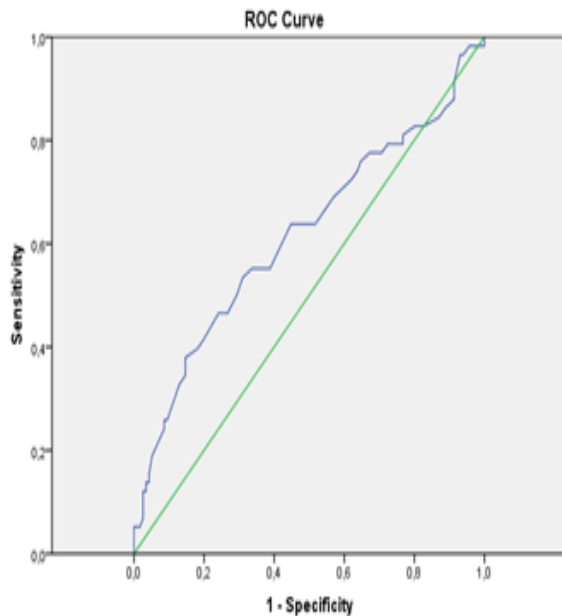
lymphocyte count, NLR, and PLR values. MPV values in the second hemogram results were found to be significantly higher in the PE group compared to the control group ( $p < 0,05$ ) (Table 4).

**Table 4.** Comparison of the second hemogram values of the groups

	Preeclampsia(n=58)	Controls (n=116)	pValue
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	11,82 ± 1,20	11,72 ± 1,32	,626
<b>Thrombocytes(×10<sup>9</sup>/L)</b>	209,41 ± 75,92	229,92 ± 54,77	,070
<b>MPV* (fL)</b>	10,01 ± 1,79	9,38 ± 1,30	,019
<b>Neutrophils (×10<sup>9</sup>/L)</b>	8,15 ± 2,36	8,61 ± 2,62	,243
<b>Lymphocytes (×10<sup>9</sup>/L)</b>	2,00 ± 5,61	2,09 ± 6,54	,354
<b>NLR**</b>	4,35 ± 1,78	4,47 ± 2,03	,697
<b>PLR***</b>	108,63 ± 42,87	118,00 ± 40,36	,159

\*MPV: Mean Platelet Volume, \*\*NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, \*\*\*PLR: Platelet/Lymphocyte Ratio

As a result of the ROC analysis performed in our study (AUC: 0,617, 95% CI: 0,523-0,711), the sensitivity in predicting PE at the cut-off value where MPV was considered to be 8,95 (fL) was found to be 75,9 % and its specificity 33,3 % (Figure 1).



**Figure 1.** ROC curve for MPV levels in the second hemogram results of the preeclampsia and the control groups

### 3.4. Discussion

In recent years, it has been raised that inflammatory markers and platelet activation indicators in hemogram evaluation can be used to determine the risk of PE [14]. The incidence of PE in our study was 6% and was found to be similar to the general population. No significant difference was found between the PE group and the control group in terms of mean age, gravida, parity, consanguineous marriage, and smoking.

#### 3.4.1. Evaluation of Hemogram Data of Preeclampsia Group

In two different studies conducted on pregnant women with a diagnosis of PE, it was reported that the number of platelets in the post-diagnosis hemogram results in the PE group was significantly lower than the hemogram results before diagnosis [12,15]. Similarly, the mean platelet count in the second hemogram results of the PE group was found to be significantly lower than the first hemogram values in our study ( $p < 0,05$ ). Even if the platelet count is within normal values, a decrease compared to the previous values can be considered as a stimulant in terms of PE development.

A study from China reported that MPV levels measured at the third trimester in pregnant women with preeclampsia were significantly higher than the values in the first trimester, and an increase was observed in MPV levels during pregnancy in both preeclampsia and control groups [15]. In our case, MPV levels in the second hemogram results in the PE group were significantly

higher than the first hemogram values; both NLR and PLR values were significantly lower ( $p < 0,05$ ).

#### 3.4.2. Comparison of the First Hemogram Results of the Preeclampsia and the Control Groups

It has been reported that there is a significant difference in the number of platelets between the groups, in case of comparing the hemogram results of the PE group before the diagnosis with the healthy pregnant group [7,16]. In a study investigating the platelet count and MPV level in the hemogram results obtained before the 20th gestational week, platelet count and MPV level were found to be significantly higher in the PE group compared to the control group [7].

A study of Turkey reported that platelet levels at 11-14 gestational weeks were significantly lower in the PE group compared to the control group, and MPV levels also were higher [16]. When we examined the platelet count and MPV levels in the first hemogram results, we found no statistically significant difference between the PE group and the healthy pregnant group. The difference seen in our results with other studies maybe since the first hemogram test evaluated in our study was  $30,78 \pm 3,32$  gestational week on average and before the 20th gestational week in other studies.

#### 3.4.3. Comparison of Second Hemogram Results of Preeclampsia Group and Control Group

In some of the studies comparing the post-diagnosis hemogram results of the preeclampsia group with the prenatal hemogram results of the healthy pregnant group, MPV levels were found to be high in the preeclampsia group [17-19]; however, some studies reported that there was no significant difference in MPV values between the two groups [20-22]. In a study in Ethiopia, MPV levels in pregnant women with severe PE were found to be significantly higher than healthy pregnant women [17]. In the literature, some studies reporting that MPV levels in the hemogram results taken just before birth are significantly higher in the PE group compared to the control group [7,12,17,18]. MPV levels in pregnant women diagnosed with severe PE, healthy pregnant women, and healthy non-pregnant women were compared and it was reported that there was no statistically significant difference between the groups in another study in Turkey [20]. MPV levels in the second hemogram results evaluated in our study were found to be significantly higher in the PE group compared to the control group.

When the hemograms of healthy pregnant women with PE diagnosis at 11-14 weeks of gestation were examined; the sensitivity of MPV in predicting PE at 10,5fL and above has been reported as 66,7% and its specificity was 63,8% [18]. Another study reported that the sensitivity of MPV in predicting PE at 8,95 fL and above was 93% and the specificity was 22% [15]. In Egypt, it was reported that the sensitivity of MPV measured at 24-28 gestational weeks to be 9,5fL and above in predicting PE as 92,6% and specificity as 87,0% [11]. Analyzes of a study in Austria revealed a cut-off point of MPV as 10,85 fl (sensitivity 65,6%, specificity 26,2%) for the prediction of preeclampsia [12]. In our study, for predicting PE at a

cut-off value of 8,95 (fL) of MPV measured at an average of 34 weeks of gestation its sensitivity was 75,9% and its specificity was 33,3%.

In the examination of the hemogram samples of 3 different groups: PE with severe features, PE without severe features, and healthy pregnant women; the mean platelet count was within normal limits in all groups except PE, which showed severe features. However, as the gestational weeks progressed, it was observed that the average number of platelets decreased in all 3 groups. This decrease was reported to be more in the PE group with severe characteristics, in the PE group without severe characteristics, and in the healthy pregnant group, respectively [11].

In two different studies, it was found that the average platelet count in the PE group was significantly lower than the mean platelet count of healthy pregnant women and one of them has been reported that pregnant women with a platelet count of 248K ( $\times 10^9/L$ ) or less are at high risk for PE, but this result has low predictivity [21,22]. There was no significant difference observed between healthy and diagnosed with PE pregnant women in terms of mean platelet count in our country [23]. The mean number of platelets in the second hemogram results examined in our study was found to be significantly lower in the PE group compared to the control group, similar to some studies in the literature.

#### Limitations

Since we have a retrospective study, deficiencies in patient data are the most important limitation of this study. However, the fact that the inclusion criteria are organized according to current national and international guidelines and that these criteria are strictly adhered to in the file scanning are the strengths of this study.

#### 4. Conclusion

With our study, we aimed to investigate whether PE is a predictable situation through some parameters in the hemogram, which is an examination that can be studied in many institutions and laboratories. Even if the blood pressure follow-ups of pregnant women continue in a normal course, a closer follow-up can be recommended to the pregnant women who are found to have any of the following conditions in the hemogram results;

- Increase in MPV levels,
- A decrease in the number of platelets,
- A decrease in NLR values,
- The tendency to decrease in PLR values.

#### 5. Acknowledgements and Disclosures

The authors decline no conflict of interest

#### References

1. Lee, G, Schafer, A.I, Arterial hypertension. *Goldman-Cecil Medicine*, 2016, 381-97.
2. Chen, Y.T, Lin, T.Y, Cheng, P.J, Chan, K.S, Huang, H.Y, Shaw, S.W, Taiwanese new direction in prediction of early pregnancy preeclampsia, *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2021, 60(1), 66-9.
3. Eiland, E, Nzerue, C, Faulkner, M. Preeclampsia, 2012, *Journal of Pregnancy*, 2012.

4. Moussa, H.N, Arian, S.E, Sibai, B.M, Management of hypertensive disorders in pregnancy, *Women's Health (London, England)*, 2014,10(04), 385-404.
5. Taravati, A, Tohidi, F, Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia, *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2018, 57, 779-90.
6. Osungbade, K.O, Ige, O.K, Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening, *Journal of Pregnancy*, 2011.
7. Mannaerts, D, Heyvaert, S, Cordt, C.D, Macken, C, Loos, C, Jacquemyn, Y, Are neutrophil / lymphocyteratio (NLR), platelet / lymphocyteratio (PLR), and / or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2019, 32(9), 1412-9.
8. Monteith, C, Egan, K, O'Connor, H, Maguire, P, Kevane, B, Szklanna, P.B, et al, Early onset preeclampsia is associated with an elevated mean platelet volume (MPV) and a greater rise in MPV from time of booking compared with pregnant controls: results of the CAPE study, *Journal of Perinatal Medicine*, 2018, 46(9), 1010-5.
9. Kirbas, A, Ersoy, A.O, Daglar, K, Dikici, T, Biberoglu, E.H, Kirbas, O, et al., Prediction of preeclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters, *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 2015, 9(11), 20-3.
10. Roberts, J.M, August, P.A, Bakris, G, Barton, J.R, Bernstein, I.M, Druzin, M, et al., Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy, *Obstetrics and Gynecology*, 2013, 122(5), 1122-31.
11. Nooh, A.M, Abdeldayem, H.M, Changes in platelet indices during pregnancy as potential markers for prediction of preeclampsia development, *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015, 5, 703-12.
12. Pickel, K.M, Stern, C, Eberhard, K, Lang, U, Obermayer- Pietsch, B, Cervar- Zivkovic, M, Comparison of mean platelet volume (MPV) and sFlt-1/PIGF ratio as predictive markers for preeclampsia, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2019, 34(9), 1407-14.
13. Rezk, M, Gaber, W, Shaheen, A, Nofal, A, Emar, M, Gamal, A, et al., First versus second trimester mean platelet volume and uric acid for prediction of preeclampsia in women at moderate and low risk, *Hypertension in Pregnancy*, 2018, 37(3), 111-7.
14. Gezer, C, Ekin, A, Özeren, M, Taner, C.E, Avci, M.E, Doğan, A, Erken ve geç preeklampsia birinci trimester inflamasyon belirteçlerinin yeri, *Perinatoloji Dergisi*, 2014, 22(3), 128-32.
15. Han, L, Liu, X, Li, H, Zou, J, Yang, Z, Han, J, et al., Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia, *PLoS ONE*, 2014, 9(12).
16. Pektas, M.K, Yesildager, U, Tuncer, N, Ariz, D.T, Nadirgil-Koken, N, Yilmazer, M, Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predict intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2014, 40(7), 1840-5.
17. Sitotawa, C, Asrie, F, Melku, M, Evaluation of platelet and white cell parameters among pregnant women with preeclampsia in Gondar, Northwest Ethiopia: A comparative cross-sectional study, *Pregnancy Hypertension*, 2018, 13, 242-7.
18. Koltan, S.O, Ulkumen, B.A, Pala, H.G, Preeklampsinin ağırlığı ile ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği ilişkisi, *Perinatoloji Dergisi*, 2016, 24(3), 162-5.
19. Vilchez, G, Lagos, M, Kumar, K, Argoti, P, Is mean platelet volume a better biomarker in pre-eclampsia? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2017, 43(6), 982-90.
20. Yavuzcan, A, Caglar, M, Ustun, Y, Dilbaz, S, Ozdemir, I, Yildiz, E, et al., Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia, *Ginekologia Polska*, 2014, 85(3), 197-203.
21. AlSheeha, M.A, Alaboudi, R.S, Alghasham, M.A, Iqbal, J, Adam, I, Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia, *Vascular Health and Risk Management*, 2016, 12, 477-80.
22. Kim, M.A, Han, G.H, Kwon, J.Y, Kim, Y.H, Clinical significance of platelet-to-lymphocyte ratio in women with preeclampsia, *American Journal of Reproductive Immunology*, 2018, 80(1), 1-6.
23. Sezer, S.D, Kucuk, M, Yuksel, H, Odabasi, A.R, Preeklamptik gebelerde trombosit parametreleri, *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2011, 4(2), 66-7.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 106-111

## Antikoagulan Tedavi ve COVID-19

### Anticoagulant Treatment and COVID-19

İbrahim Halil Ozdemir <sup>1\*</sup>, Mehmet Burak Özen <sup>1</sup>, Ramazan Gündüz <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Manisa City Hospital, Department of Cardiology, Manisa, Turkey

e-mail: dr.ibrahimhalilozdemir@gmail.com, mehmetburakozen@gmail.com, ramazankard@yahoo.com,

ORCID: 0000-0003-3953-4387

ORCID: 0000-0002-9499-3466

ORCID: 0000-0001-7133-4604

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: İbrahim Halil Ozdemir

Gönderim Tarihi / Received: 10.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 27.10.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.1007918

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmada, atriyal fibrilasyonun (AF) COVID-19 hastalarında mortaliteye etkisini ve riskli AF hastalarının belirlenmesinde kullanılabilir risk skorlarını incelemeyi amaçladık. Bunun yanında oral antikoagulan kullanımının tedavideki yerini incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** COVID-19 tanısı almış hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar içinden AF tanısı olan 48 hasta belirlendi. Hastaların yoğun bakım ihtiyacı, mortalitesi, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC ve HAS-BLED skorları kaydedildi. CRP ve D-Dimer düzeyleri kaydedildi. Hastaların kullandıkları oral antikoagulan tedaviler kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC (yoğun bakım: 4,50±1,41, dahiliye servisi: 2,50±1,05, p<0,05) ve HAS-BLED (yoğun bakım: 2,0±1,08, dahiliye servisi: 1,5±0,77, p<0,05) skorları daha yüksekti. Hayatını kaybeden atriyal fibrilasyonlu hastalar daha yüksek CRP (hayatta kalan: 21,50 ± 15,23, hayatta kalmayan: 142,30 ± 48,49, p <0,05) ve D-Dimer (hayatta kalan: 183,47 ± 43,68, hayatta kalmayan: 878,98 ± 112,24, p <0,05) değerlerine sahipti. Hastaların 24'ü kullandıkları oral antikoagulanlara devam ederken 24'ü düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanmış. Bu hastaların hiçbirinde kanama saptanmadı. Eritrosit replasmanı gerektiren anemi iki grup arasında benzerdi (oral antikoagulan: 2 (8,3%), DMAH: 3 (12,5%), p:0,152). Mortalite her iki grup arasında benzerdi (oral antikoagulan: 5 (20,8%), DMAH: 5 (20,8%), p:0,248).

**Sonuç:** AF, COVID-19'da mortaliteyi etkileyen önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Riskli hastaların belirlenmesinde CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC ve HAS-BLED skorları önemlidir. CRP ve D-Dimer, riskli AF hastalarının belirlenmesinde önemli laboratuvar parametreleridir. Hastaların kullandıkları antikoagulan tedaviler COVID-19 tedavisinde önerilen DMAH yerine düşünülebilir.

**Anahtar kelimeler:** Antikoagulan tedavi, Atriyal fibrilasyon, COVID-19, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC, HAS-BLED.

#### Abstract

**Objective:** In this study, we aimed to examine the effect of atrial fibrillation (AF) on mortality in COVID-19 patients and the risk scores that can be used in determining risky AF patients. In addition, we aimed to examine the place of oral anticoagulant use in treatment.

**Materials and Methods:** Records of patients diagnosed with COVID-19 were retrospectively reviewed. Among these patients, 48 patients with a diagnosis of AF were identified. Intensive care need, mortality, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC and HAS-BLED scores of the patients were recorded. CRP and D-Dimer levels were recorded. Oral anticoagulant treatments used by the patients were recorded.

**Results:** The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC (intensive care: 4,50±1,41, internal medicine service: 2,50±1,05, p<0,05) and HAS-BLED (intensive care: 2,0±1,08, internal medicine service: 1,5±0,77, p<0,05) scores of the patients followed in the intensive care unit were higher. Non-Survivor Patients with atrial fibrillation had higher CRP (survivor: 21,50±15,23, non-survivor: 142,30±48,49, p<0,05) and D-Dimer (survivor: 183,47±43,68, non-survivor: 878,98±112,24, p<0,05) values. While 24 of the patients continued their oral anticoagulant use, 24 of them used low molecular weight heparin

(LMWH). No bleeding was detected in any of these patients. Anemia requiring erythrocyte replacement was similar between the two groups (oral anticoagulant: 2 (8,3%), LMWH: 3 (12,5%),  $p:0,152$ ). Mortality was similar between both groups (oral anticoagulant: 5 (20,8%), LMWH: 5 (20,8%),  $p: 0,248$ ).

**Conclusion:** AF is an important cardiovascular risk factor affecting mortality in COVID-19. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC and HAS-BLED scores are important in determining patients at risk. CRP and D-Dimer are important laboratory parameters in determining risky AF patients. Anticoagulant treatments used by patients can be considered instead of LMWH recommended in the treatment of COVID-19.

**Keywords:** Anticoagulant treatment, Atrial Fibrillation, COVID-19, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC, HAS-BLED.

## 1. Introduction

On December 31, 2019, the World Health Organization (WHO) reported cases of pneumonia of unknown etiology in Wuhan City, Hubei Province, China [1]. On January 7, 2020, a new type of coronavirus (new coronavirus, nCoV) was detected that caused these cases of pneumonia. Due to phylogenetic similarity to the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), the new virus has been named SARS-CoV-2. WHO announced that the official name of the new coronavirus is COVID-19 [2]. As the number of cases spread around the world, the World Health Organization declared a pandemic on March 11, 2020 [3].

COVID-19 predominantly affects the respiratory system. However, existing cardiovascular disease and cardiovascular risk factors have been observed to increase vulnerability to COVID-19 and have been found to increase mortality [4,5]. In Italy, atrial fibrillation (AF) was detected in 19% of 99 patients hospitalized for COVID-19 and in 26% of patients with cardiovascular risk factors. AF was observed more especially in those with high mortality [6]. In another study, 75% of geriatric patients hospitalized for COVID-19 had a past medical history of AF [7]. As known, AF is the most common arrhythmia affecting 1-2% of the population and is associated with increased stroke, heart failure and death. The most important mortality reducing treatment is anticoagulation [8-10]. On the other hand, COVID-19 can be complicated by coagulopathy due to systemic inflammation and diffuse intravascular coagulation (DIC) may occur in most of the deaths [5,11,12]. Anticoagulant therapy has been recommended for COVID-19 patients by some expert consensus. [13]. After that the International Thrombosis and Hemostasis Association (ISTH) recommends that all hospitalized COVID-19 patients be given a prophylactic dose of low molecular weight heparin (LMWH) [14]. Atrial fibrillation (AF) and oral anticoagulant therapy, which are an important cause of cardiovascular morbidity and mortality, were ignored in the studies. The follow-up of patients with AF and therefore receiving oral anticoagulant treatment, the interaction of drugs used in the treatment of COVID-19 and anticoagulant treatment, and their mortality are unknown.

In our study, we aimed to evaluate the relationship between AF and mortality. We tried to determine the importance of oral anticoagulant therapy in the treatment of COVID-19. For this purpose, we evaluated

the bleeding and cerebrovascular accident risk scores of the patients.

## 2. Materials and Methods

### 2.1 Study design

The research protocol complies with the Declaration of Helsinki and was approved by Celal Bayar University Medicine Faculty Non-Interventional Clinical Trials Ethics Committee (decision no: 85252386-050.04.04-24.08.2020). Every patient/legal representative signed a written informed consent, accepting the procession of personal data for scientific purposes at the moment of hospital admission.

The study was designed as a single center, retrospective, and observational. Merkezefendi State Hospital, which functions as the study center pandemic hospital, was determined. The data of patients hospitalized between 30 May and 1 October 2020 were removed from the electronic medical records and 48 patients who received anticoagulant therapy for atrial fibrillation were identified. The COVID-19 diagnosis of the patients was confirmed by PCR test. Age, gender and cardiovascular risk factors of the patients were recorded. Drugs used in the treatment of COVID-19 were recorded. Patients being followed up in intensive care conditions were recorded. Patients' kidney function tests, c-reactive protein (CRP) levels, whole blood test, coagulation parameters and D-Dimer levels, which is a fibrin degradation product, were recorded. It was recorded whether the patients had bleeding and cerebrovascular accident. The mortality of the patients was recorded. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC (C: Congestive heart failure, H: Hypertension, A<sub>2</sub>: Age ( $\geq 75$  years), D: Diabetes Mellitus, S<sub>2</sub>: Prior Stroke or TIA or thromboembolism (2 point), A: Age (65–74 years), Sc: Sex category (i.e. female sex)) and HAS-BLED (H: Hypertension, A: Abnormal renal and liver function, S: Stroke, B: Bleeding, L: Labile INR, E: Elderly, D: Drugs or alcohol) scores of the patients were calculated.

### 2.2 Statistical Analysis of Data

Percentage-frequency analysis was applied to determine the distribution of the participants according to descriptive characteristics. Mean and standard deviation values were calculated to examine the ages of the patients, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC, HAS-BLED, urea, creatinine, glomerular filtration rate (GFR), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), C-reactive protein (CRP), haemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), international normalized ratio (INR), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and D-DIMER scores.



The Mann-Whitney U test was used to compare the length of stay of the patients, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC and D-DIMER scores according to their mortality status. Data were analyzed using SPSS 24.0. The confidence level was determined as 95% and p <0.05 values were considered statistically significant.

### 3. Results and Discussion

#### 3.1. Results

48 patients diagnosed with AF were included in the study. The mean age of the patients was found to be 72,45 ± 11,84 years. The 19 (39,6%) patients were female. The most common symptom was fever

HAS-BLED scores. Similarly, the Mann-Whitney U test was used to compare patients' CRP

(77,08%). Cough (64,58%) and shortness of breath (20,83%) followed. Diarrhoea (4,17%), muscle ache (4,17%), fatigue and tiredness (12,5%) were less common symptoms. Hypertension (56,25%) was found to be the most common cardiovascular risk factor. Less frequent diabetes mellitus (27,08%), Chronic heart failure (33,33%) and coronary artery disease (22,91%) were found. Chronic obstructive pulmonary disease (6,25%) and hyperlipidemia (10,41%) were the least common cardiovascular risk factors. Eighteen of the patients (37,5%) needed intensive care (Table 1).

**Table 1.** Baseline characteristics of study population

		<b>Patients with Atrial Fibrillation (n:48)</b>
<b>Age, years</b>		72,45±11,84
<b>Female sex, n (%)</b>		19 (39,6)
<b>Symptoms at admission, n (%)</b>		
<b>Fever</b>		37 (77,08)
<b>Cough</b>		31 (64,58)
<b>Shortness of breath</b>		10 (20,83)
<b>Diarrhoea</b>		2 (4,17)
<b>Fatigue, tiredness</b>		6 (12,5)
<b>Muscle ache</b>		2 (4,17)
<b>Comorbidities</b>		
<b>Diabetes mellitus</b>		13 (27,08)
<b>Hypertension</b>		27 (56,25)
<b>Coronary artery disease</b>		11 (22,91)
<b>Chronic heart failure</b>		16 (33,33)
<b>Chronic obstructive pulmonary disease</b>		3 (6,25)
<b>Hyperlipidemia</b>		5 (10,41)
<b>Need for intensive care unit (n, %)</b>		18 (37,5)

When the laboratory values are examined, urea (mg / dl) (7,40 ± 58,00), serum creatinine (mg / dl) (1,30 ± 0,96), glomerular filtration rate (mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>) (61,33 ± 26,25), aspartate transaminase (u / l) (60,58 ± 95,91), alanine transaminase (u / l) (36,05 ± 46,47), C-reactive protein (mg / dl) (87,65 ± 105,13), D-dimer (ng / ml) (813,78 ± 1416,04), prothrombin time (sec) (17,04 ± 7,65), activated partial thromboplastin time (sec) (35,03 ± 10,72), international normalized ratio (1,39 ± 0,41), haemoglobin (g / dl) (11,48 ± 1,79), hematocrit

(%) (35,35 ± 5,11). All patients were using Hydroxychloroquine (100%). 29 of the patients (60,41%) were using Azithromycin and 7 of the patients (14,58%) were using Favipiravir (Table 2).

The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC (intensive care: 4,50±1,41, internal medicine service: 2,50±1,05, p<0,05) and HAS-BLED (intensive care: 2,0±1,08, internal medicine service: 1,5±0,77, p<0,05) scores of the patients followed in the intensive care unit were higher (Table 3).

**Table 2.** Laboratory parameters and medications

	<b>Patients with Atrial Fibrillation (n:48)</b>
<b>Laboratory parameters</b>	
Urea, mg/dl	71,40±58,00
Serum creatinine, mg/dl	1,30±0,96
Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	61,33±26,25
Aspartate transaminase, u/l	60,58±95,91
Alanine transaminase, u/l	36,05±46,47
C-reactive protein, mg/dl	87,65±105,13
D-dimer, ng/ml	813,78±1416,04
Prothrombin time, sec	17,04±7,65
Activated partial thromboplastin time, sec	35,03±10,72
International normalized ratio (INR)	1,39±0,41
Haemoglobin, g/dl	11,48±1,79
Hematocrit, %	35,35±5,11
<b>Medications, (n, %)</b>	
Hydroxychloroquine	48 (100)
Azithromycin	29 (60,41)
Favipiravir	7 (14,58)

**Table 3.** CHAD<sub>2</sub>VASC<sub>2</sub> and HAS-BLED score

	<b>Intensive Care (n:18)</b>	<b>Internal Medicine Service (n:30)</b>	<b>p value</b>
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC</b>	4,50±1,41	2,50±1,05	<0,05
<b>HAS-BLED</b>	2,0±1,08	1,5±0,77	<0,05

**Abbreviations:** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC : C:Congestive heart failure, H:Hypertension, A2:Age (≥75 years), D:Diabetes Mellitus, S2:Prior Stroke or TIA or thromboembolism (2 point), A:Age (65–74 years), Sc:Sex category (i.e. female sex) , HAS-BLED: H:Hypertension, A:Abnormal renal and liver function, S:Stroke, B:Bleeding, L:Labile INR, E:Elderly, D:Drugs or alcohol

Non-Survivor Patients with Atrial Fibrillation had higher CRP (survivor: 21,50±15,23, non-survivor: 142,30±48,49, p<0,05) and D-Dimer (survivor:

183,47±43,68, non-survivor: 878,98±112,24, p<0,05) values (Table 4).

**Table 4.** CRP and D-Dimer levels of Survivors and Non-Survivors with Atrial Fibrillation

	<b>Survivor Patients with Atrial Fibrillation (n:38)</b>	<b>Non-Survivor Patients with Atrial Fibrillation (n:10)</b>	<b>p value</b>
<b>C-reactive protein (CRP)</b>	21,50±15,23	142,30±48,49	<0,05
<b>D-Dimer</b>	183,47±43,68	878,98±112,24	<0,05

While 24 of the patients continued their oral anticoagulant use, 24 of them used low molecular weight heparin (LMWH). No bleeding was detected in any of these patients. Anemia requiring erythrocyte replacement was similar between the two groups (oral

anticoagulant: 2 (8,3%), LMWH: 3 (12,5%), p:0,152). Mortality was similar between both groups (oral anticoagulant: 5 (20,8%), LMWH: 5 (20,8%), p: 0,248) (Table 5).

**Table 5.** Comparison of Oral Anticoagulant Treatment and LMWH Treatment

	ORAL ANTICOAGULANT TREATMENT	LMWH TREATMENT	p value
Bleeding	0	0	-
Need for ERT	2 (8,3%)	3 (12,5%)	0,152
Mortality	5 (20,8%)	5 (20,8%)	0,248

**Abbreviations:** ERT: erythrocyte replacement therapy, LMWH: low molecular weight heparin

### 3.2. Discussion

In our study, mortality was found to be high in patients with high CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC and HAS-BLED scores. It was observed that as the CRP and D-Dimer levels increased, mortality increased. There was no difference in bleeding, need for erythrocyte replacement therapy (ERT) and mortality between the groups using oral anticoagulants and using low molecular weight heparin (LMWH).

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia and patients with AF can be treated by hospitalization for COVID-19. There is no study on which AF patients will have high mortality. Anticoagulant therapy is the most important mortality reducing treatment in AF patients [9]. COVID-19 can be complicated by coagulopathy due to systemic inflammation and diffuse intravascular coagulation (DIC) can occur in most of the deaths. Therefore, anticoagulant drugs are recommended in the treatment of COVID-19, such as AF [14]. The recommended treatment is LMWH. However, patients using oral anticoagulant therapy for AF remain unclear. Should these patients continue on oral anticoagulant therapy or should they use LMWH? When we analyzed it retrospectively, we found that half of the patients included in the study continued their oral anticoagulant treatments. These patients were using new generation oral anticoagulant drugs (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban) and vitamin K antagonist (warfarin sodium). When we compared these patients with the patients using LMWH, we did not find any significant difference in terms of bleeding, need for ERT and mortality. Although not as much as heparin, it may cause heparin-induced thrombocytopenia in LMWH [15]. Oral anticoagulant therapy does not have this risk. In addition, the oral route may be preferred instead of the subcutaneous treatment method, which is painful for anticoagulant treatment. Close monitoring is recommended in patients receiving oral anticoagulant therapy, as there may be an interaction with antiretroviral drugs used in the treatment of COVID-19 [16]. In our study, 7 patients were receiving antiviral therapy. These patients did not use any oral anticoagulants. LMWH was used in these patients. No bleeding or cerebrovascular accident was observed in the patients. Testa et al. On April 15, 2020, they switched from oral anticoagulation to parenteral heparin in hospitalized patients with SARS-CoV-2 [17]. They explained that

the reason for the replacement of oral anticoagulants with parenteral heparin was the increased prothrombin time (PT) / INR instability in patients hospitalized with COVID due to high vitamin K metabolism, diet, liver failure, and heart failure. Considering the pharmacological properties of oral anticoagulant drugs, the multiple pharmacological interactions associated with the treatment of acute disease, and the possible need for mechanical ventilation with hospitalization in intensive care units, they recommended the replacement of oral anticoagulant therapies with parenteral [17]. The main reason for this is that they think that intravenous heparin and LMWH use will be easier to follow than oral anticoagulant therapy. There is no biochemical parameter to monitor oral anticoagulant treatments other than warfarin sodium. Heparin follow-up can be done with activated partial thromboplastin time (aPTT) and LMWH can be followed with anti-Xa. The use of anti-Xa is not available in many centers. Blood collection from the patient at regular intervals for aPTT follow-up causes an increase in the risk of healthcare workers in COVID-19, where patient contact should be low. In addition, the application of an easy method such as oral therapy in COVID-19 patients who do not need intensive care seems to be more comfortable for healthcare professionals than intravenous heparin or subcutaneous LMWH. Intravenous heparin and LMWH may be preferred in patients who need intensive care. Biochemical parameters and risk scores can be used to identify patients in need of intensive care. CRP is an acute phase reactant. It is known that high serum CRP levels are associated with increased adverse outcome in patients with COVID, including mortality, severe COVID-19, ARDS, and the need for ICU care [18]. Another biomarker that is an important indicator of mortality in COVID-19 patients is D-Dimer [19]. D-dimer, which was evaluated early, is thought to be a useful marker to improve the management of Covid-19 patients. We found high CRP and D-Dimer levels in AF patients with high mortality. Especially those with high CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC and HAS-BLED scores were more prominent. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC and HAS-BLED scores can be used to predict early mortality of patients. These scorings, which help identify patients at risk, can be used to guide intensive therapy with early respiratory support and/or immunosuppressive agents or steroids. There are data showing that this treatment

principle reduces mortality [20]. In our study, we did not find a significant difference between oral anticoagulant use and LMWH use. In patients who do not need intensive care, oral therapy with less contact with the patient may be preferred. In addition, we found that scoring systems are effective in identifying patients in need of intensive care. In these patients, LMWH, which is easier to administer, can be preferred compared to heparin.

#### Study Limitations

Our study have several limitations. Retrospective nature and relatively small patient population are major limitations.

#### 4. Conclusion

AF is an important cardiovascular risk factor affecting mortality in COVID-19. Anticoagulant therapy is important in the treatment of COVID-19 as well as in the treatment of AF. Oral anticoagulant therapy may also be preferred instead of LMWH in the selection of anticoagulant therapy. Oral therapy can be considered to reduce the health worker's contact with COVID-19, especially in patients who do not need intensive care. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC and HAS-BLED scores are important in determining patients at risk. CRP and D-Dimer are important laboratory parameters in determining risky patients. Future studies using larger data sets will enable our findings to be validated.

#### 5. Acknowledgements and Disclosures

Conflict of interest: None declared

Peer-review: Externally peer-reviewed

#### References

- Chen, L, Liu, W, Zhang, Q, et al., RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak, *Emerging microbes & infections*, 2020, 9(1), 313-319.
- Zhu, N, Zhang, D, Wang, W, et al., A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019, *The New England journal of medicine*, 2020, 382(8), 727-733.
- Mahase, E, Covid-19: WHO declares pandemic because of "alarming levels" of spread, severity, and inaction, *BMJ (Clinical research ed)*, 2020, 368, m1036.
- Wang, D, Hu, B, Hu, C, et al., Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China, *JAMA*, 323(11), 1061–1069.
- Huang, C, Wang, Y, Li, X, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet*, 2020, 395(10223), 497-506.
- Inciardi, R.M, Adamo, M, Lupi, L, et al., Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy, *European heart journal*, 2020, 41(19), 1821-1829.
- Fumagalli, S, Salani, B, Gabbani, L, Mossello, E, Ungar, A, Covid-19 cases in a no-Covid-19 geriatric acute care setting, A sporadic occurrence? *European journal of internal medicine*, 2020, 77, 141-142.
- Barón-Esquivias, G, Manito, N, López Díaz, J, et al., Update for 2014 on clinical cardiology, geriatric cardiology, and heart failure and transplantation, *Revista espanola de cardiologia (English ed)*, 2015, 68(4), 317-323.
- January, C.T, Wann, L.S, Alpert, J.S, et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines and the Heart Rhythm Society, *Journal of American College of Cardiology*, 2014, 64(21), e1-76.
- Chen, L.Y, Sotoodehnia, N, Bůžková, P, et al., Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study, *JAMA internal medicine*, 2013, 173(1), 29-35.
  - Chen, N, Zhou, M, Dong, X, et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, *Lancet*, 2020, 395(10223), 507-513.
  - Tang, N, Li, D, Wang, X, et al., Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, *Journal of Thrombosis Haemostasis*, 2020, 18(4), 844-847.
  - Shanghai Clinical Treatment Expert Group for Corona Virus Disease 2019, Comprehensive treatment and management of corona virus disease 2019: expert consensus statement from Shanghai [J], *Chinese Journal of Infectious Diseases*, 2020, 38(00), E016-E016.
  - Thachil, J, Tang, N, Gando, S, et al., ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19, *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 2020, 18(5), 1023-1026.
  - Sünmez, S, Okumuş, G, Kiyani, E, Ece, T, Arseven, O, [A case of heparin induced thrombocytopenia treated with lepirudin infusion: case report], *Tuberkuloz ve toraks*, 2006, 54(2), 185-188.
  - Thachil, J, Tang, N, Gando, S, et al., DOACs and "newer" hemophilia therapies in COVID-19: Reply, *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2020, 18(7), 1795-1796.
  - Testa, S, Paoletti, O, Giorgi-Pierfranceschi, M, Pan, A, Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients, *Internal and emergency medicine*, 2020, 15(5), 751-753.
  - Huang, I, Pranata, R, Lim, M.A, Oehadian, A, Alisjahbana, B.C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis, *Therapeutic advances in respiratory disease*, 2020, 14, 1753466620937175.
  - Zhang, L, Yan, X, Fan, Q, et al., D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19, *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 2020, 18(6), 1324-1329.
  - Horby, P, Lim, W.S, Emberson, J.R, et al., Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report, *The New England journal of medicine*, 2020.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 112-119

## Yoğun Bakım Ünitesindeki Ağır Sepsis veya Septik Şoklu Hastalarda Artmış Mortalite Riski ile İlişkili Bağımsız Parametreler Nelerdir?

### What Are the Independent Parameters Associated with Increased Mortality Risk in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock in the Intensive Care Unit?

Özlem Yıldız<sup>1\*</sup>, Erhan Tabakoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bursa City Hospital, Department of Chest Diseases, Bursa/Turkey Manisa, Türkiye

<sup>2</sup>Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Edirne/Turkey Manisa Celal Bayar

e-mail: drozlem35@gmail.com, erhantabakoglu@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-1588-1256

ORCID: 0000-0003-1315-4538

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özlem Yıldız

Gönderim Tarihi / Received: 16.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 23.11.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.1010810

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Uluslararası kılavuzlara göre tedavi edilen yoğun bakım ünitesinde yatan sepsisli hastalarda prognozu etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Hastalar tedavi sonuçları, morbidite ve mortalite oranları, enfeksiyon odakları ve patojenler açısından değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu prospektif gözlemsel çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Yoğun Bakım Anabilim Dalı'nda Temmuz 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında tedavi edilen ağır sepsisli toplam 43 hasta alınmıştır. Hastalar hayatta kalanlar ve ex olanlar olarak gruplandırılmıştır. Klinik özellikler ve APACHE II, SAPS II, SOFA skorları kaydedilmiştir. Mortalite ile ilişkili faktörler Cox regresyonu ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Genel mortalite %23,2'dir. Üç veya daha fazla organ yetmezliği olan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur (p = 0.001). Ayrıca ilk gün kardiyovasküler, renal, hematolojik ve nörolojik yetmezliği olan hastalarda mortalite oranları daha yüksek olarak tespit edilmiştir (sırasıyla p = 0,002, p = 0,011, p = 0,020, p = 0,019). 24. ve 72. saatteki tüm skorlar, hayatta kalanlara kıyasla ex olan grupta anlamlı olarak daha yüksektir (tümü için p <0.05). Başlangıç SOFA ve APACHE II değerleri hayatta kalmayanlarda hayatta kalanlara göre daha yüksek bulunmuşken (sırasıyla p = 0,013 ve p = 0,017), başlangıç SAPS II skorları benzer tespit edilmiştir (p = 0,107). Septik şok tanısı (HR: 0.080, %95 GA: 0.007-0.961), kronik kalp yetmezliği (HR: 0.133, %95 GA: 0.032-0.558), uygunsuz ampirik antibiyotik kullanımı (HR: 0.106, %95 GA: 0.034-0.326), başvurunun ilk gününde organ yetmezliği sayısı (HR: 17.091, %95 GA: 2.877-101.529), kardiyovasküler yetmezlik (HR: 0.427, %95 GA: 0.201-0.906) ve böbrek yetmezliğinin (HR: 0.075, %95 GA: 0.016-0.348) mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Kronik kalp yetmezliği, uygunsuz ampirik antibiyoterapi uygulanması, ilk gün böbrek ve kalp yetmezliği olması ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda mortalite riskini artıran önemli bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. İlaveten, ölen sepsis hastalarında SOFA, APACHE II ve SAPS II skorları daha yüksektir. Ağır sepsisli olgularda erken dönemde doğru antibiyotik tedavisine başlanması ve organ yetmezliğine karşı uygun önlemlerin alınması sağkalımı artırabilir.

**Anahtar kelimeler:** Ağır sepsis, Mortalite, Septik Şok, Yoğun bakım.

#### Abstract

**Objective:** Determining the factors associated with prognosis in patients with sepsis admitted to the intensive care unit who were treated according to international guidelines. Patients were evaluated with respect to treatment results, morbidity and mortality rates, infection foci and pathogens.

**Materials and Methods:** A total of 43 patients with severe sepsis who were treated in Trakya University Medical Faculty, Department of Medical Intensive Care, between July 2009 and December 2009, were enrolled in this



prospective observational study. Patients were grouped as survivors and non-survivors. Clinical characteristics and APACHE II, SAPS II, SOFA scores were recorded. Factors associated with mortality were analyzed by Cox regression.

**Results:** Overall mortality rate was 23.2%. Patients with failure in three or more organs had higher mortality ( $p = 0.001$ ). Also, mortality rates were higher in patients with cardiovascular, renal, hematological and neurological failure in the first day ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.011$ ,  $p = 0.020$ ,  $p = 0.019$ , respectively). All scores at the 24th and 72nd hours were significantly higher in the non-survivor group compared to survivors ( $p < 0.05$ , for all). While the initial SOFA and APACHE II values were higher in non-survivors compared to survivors ( $p = 0.013$  and  $p = 0.017$ , respectively), initial SAPS II scores were similar ( $p = 0.107$ ). The diagnosis of septic shock (HR: 0.080, 95%CI: 0.007-0.961), chronic heart failure (HR: 0.133, 95%CI: 0.032-0.558), inappropriate empirical antibiotic use (HR: 0.106, 95%CI: 0.034-0.326), the number of organs failing on the first day of admission (HR: 17.091, 95%CI: 2.877-101.529), cardiovascular failure (HR: 0.427, 95%CI: 0.201-0.906) and renal insufficiency (HR: 0.075, 95%CI: 0.016-0.348) were found to be associated with mortality.

**Conclusion:** The presence of chronic heart failure, inappropriately administered empirical antibiotherapy, renal and cardiac failure on the first day of admission were the notable independent factors that increased the mortality risk of patients with severe sepsis and septic shock. In addition, SOFA, APACHE II, and SAPS II scores were higher in sepsis patients who ultimately died. Initiating correct antibiotherapy in the early period and applying appropriate measures against organ failure may increase survival in cases with severe sepsis.

**Keywords:** Intensive care, Mortality, Septic shock, Severe sepsis.

## 1. Introduction

Sepsis is a clinical condition resulting from the interaction of infectious microorganism(s) and the body's immune, inflammatory and coagulation systems. It directly and swiftly affects many organs, causes significant hemodynamic changes and may progress to shock, organ failure and death [1]. Acute organ dysfunction caused by sepsis is referred to as "severe sepsis" and persistent hypotension or tissue hypoperfusion that continues despite adequate fluid resuscitation is called "septic shock" [2].

Severe sepsis and septic shock cause high rates of mortality and morbidity all over the world. Apart from specialized coronary care units, sepsis is the most important cause of death in intensive care units. Despite advances in diagnosis and treatment, mortality rates remain considerably high in severe sepsis and septic shock [2, 3]. Treatment approach in such cases includes the administration of targeted therapy as early as possible. In various studies, mortality rates were found to be decreased when cardiac parameters were balanced (preload, afterload and contractility), oxygen delivery and utilization were increased, tissue hypoperfusion was prevented, and adequate antibiotic treatment was administered. Clear identification of parameters associated with mortality, such as advanced age, organ failure and comorbidities, is critical to decrease the risk of mortality in patients admitted to the intensive care unit, since treatment approach can vary on a patient-by-patient basis [1-3]. Different scoring systems have been used for the assessment of sepsis severity, prediction of mortality and morbidity, and determination of prognosis in the intensive care unit. Researchers have examined the utility of these scores and additional parameters in predicting mortality among patients with sepsis in many studies, which have resulted in the publication of various findings contributing to the guidelines of sepsis management [4-11].

In Turkey however, there are only a few studies examining outcomes associated with the clinical

practice of the international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. Therefore, the aim of our study was to assess prognosis in sepsis patients admitted to the intensive care unit who were treated according to international guidelines by way of recording data pertaining to the results of the treatment protocol, morbidity and mortality rates, infection foci and pathogens. Also, we evaluated Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores to assess their relationships with mortality.

## 2. Materials and Methods

Forty-three patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit of Trakya University Medical Faculty Hospital, between July 1st 2009 and December 31st 2009, were included in this prospective observational study. Informed consent was acquired from each patient or their legal representative(s) if the patient was unconscious. Patients who were admitted to the intensive care unit with a diagnosis of severe sepsis, septic shock, and those diagnosed with severe sepsis and septic shock while hospitalized in the internal intensive care unit for reasons other than existing sepsis were included in the study. Pregnant women, those under the age of 18 years, patients with terminal cancer and those who refused to participate in the study were excluded. The diagnosis of severe sepsis and septic shock was determined according to the ACCP / SCCM consensus definitions. The treatments of the patients were administered according to the 2008 International guidelines for management of severe sepsis and septic shock.

The mortality rate was taken as a base for calculating sample size according to an expected mortality rate of 50%, confidence of 95% and power of 80%, determined by the results of prior studies in the

literature. The margin of error was accepted as 0.015, and the final sample size was determined as  $n = 43$ . Data collection had continued while patients were in the intensive care unit until discharge or death.

#### *Measurements*

Age, gender, comorbidities, possible infection focus, infection origin (hospital or community), causative microorganisms, culture results, organ failure, timing of organ failure (with respect to admission), routine laboratory analyses during intensive care monitoring, mechanical ventilation support, hemodynamic monitoring, urine output, treatments performed according to the sepsis treatment protocol, APACHE II, SAPS II, SOFA scores (at admission to the intensive care unit and on the 24<sup>th</sup> and 72<sup>nd</sup> hours of admission) were recorded prospectively.

#### *Brief description of treatment protocols*

1. Fluid therapy: Crystalloid (at least 2000 ml of fluid is given within 1 hour. Afterwards, the fluid rate is adjusted by monitoring blood pressure, pulse, urine output, Central vein pressure [CVP]CVP, Mean arterial pressure [MAP]).
2. Vasopressor therapy: Dopamine (5-20 mcg / kg / min).
3. Inotropic therapy: Dobutamine (2.5-15mcg / kg / min).
4. Empirical antibiotic initiation with respect to the focus of infection.
5. Steroid treatment: If hypotension is present despite fluid and vasopressor treatment in septic shock, methylprednisolone 60 mg divided into 3-4 doses is administered for a maximum of 7 days. When the need for vasopressor treatment ceases, steroids are discontinued.
6. Mechanical ventilation targets: Tidal volume  $\rightarrow$  6 ml / kg, Pplato  $\leq$  30 cmH<sub>2</sub>O, PEEP  $\geq$  5 cmHg
7. Target blood glucose  $\leq$  150 mg / dl (administer crystalline insulin infusion if needed).
8. Dialysis is applied to patients in need.
9. Prophylaxis (low molecular weight heparin) is given for deep vein thrombosis.
10. Stress ulcer prophylaxis (proton pump inhibitor) is given.

#### *Treatment goals and monitoring in the intensive care unit*

Patients were intubated if they needed invasive mechanical ventilation. At least two samples for blood culture were obtained from the patient and other cultures (urine, sputum, wound swab, etc.) were performed, after which empirical antibiotics were immediately administered. Fluid therapy was started as early as possible. If blood pressure was  $<90/60$  mmHg, MAP  $<65$  mmHg and CVP was  $<8$  mmHg, we utilized rapid fluid loading (20 ml / kg / hour). Afterwards, fluid therapy was maintained in a manner to keep CVP between 8-12 mmHg with respect to the patient's additional diseases, urine output, blood pressure and pulse. Vasopressor therapy (dopamine) was given to patients when blood pressure and MAP were not at desired levels despite fluid therapy. Dobutamine was

administered to patients if there were signs suggestive of tissue hypoperfusion. With an aim to reduce tissue hypoxia, patients with low hemoglobin (hemoglobin level 7-9 gr/dL) received erythrocyte suspension until reaching a hematocrit level of  $>30\%$ . In the event that shock persisted despite fluid, vasopressors and inotropic treatment, we applied steroid treatment (methylprednisolone 60 mg/day, divided into 3 doses for a maximum of 7 days). Each patient received proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis and low molecular weight heparin for deep vein thrombosis prophylaxis. After hemodynamic stability was achieved, insulin infusion was administered when necessary to retain blood glucose levels of at most 150 mg / dl. Patients who required dialysis due to any reason received dialysis in the intensive care unit.

#### *Statistical analysis*

Data were analyzed using SPSS version 21 (IBM, Armonk, NY, USA). Chi-square tests were used to compare the distribution of categorical variables. Normality check was performed by the Shapiro-Wilk test. Since parametric assumptions were not met for any quantitative variable, the Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables. Survival analysis was performed using the log-rank test. A Cox regression model was used with mortality as the dependent variable. All independent parameters found to be significant in the univariate comparison of the survivor and non-survivor groups were included in the Cox regression model as covariates. P-values of  $<0.05$  were accepted as a statistically significant.

### **3. Results and Discussion**

#### *3.1. Results*

There Was No Significant Difference Between The Survivor And Non-Survivor groups in terms of age, gender and the origin of sepsis. Mortality rate was higher in septic shock patients (45%) compared to those with only severe sepsis (4.3%). Thirty-three patients were discharged and the overall mortality rate was 23.2%. The existence of hypertension and chronic cardiac failure was associated with increased mortality ( $p = 0.028$ ,  $p = 0.017$ , respectively) (Table 1).

Inability to reach treatment goals (in each investigated parameter) was found to significantly increase the risk of mortality. Positive culture results were shown in 28 of the patients. It was observed that 14 of these patients had received effective antibiotics at the initial empirical treatment step. In these patients, no deaths had occurred; whereas mortality rate was 50% in patients who had positive culture but had received inappropriate empirical antibiotics. The appropriation of empiric antibiotics decreased mortality (Table 2).

Patients with failure in three or more organs had higher mortality ( $p = 0.001$ ). When evaluated separately, mortality rates were found to be higher in patients who had cardiovascular, renal, hematological and neurological failure on the first day of admission ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.011$ ,  $p = 0.020$  and  $p = 0.019$ , respectively) (Table 3).



**Table 1.** Characteristics of survivors and non-survivors

	<b>Total (n=43)</b>	<b>Survivors (n=33)</b>	<b>Non-survivors (n=10)</b>	<b>P</b>
<b>Age</b>	63.84±16.27	61.70±16.95	70.90±11.90	0.134 <sup>†</sup>
<b>CRP</b>	21.11±11.83	21.77±12.01	18.96±11.53	0.565
<b>Leucocyte</b>	15081.40±7266.00	15460.61±7629.75	13830.00±6093.35	0.518
<b>Lactate</b>	36.02±16.53	32.97±15.90	46.10±15.14	0.063
<b>Comorbidity</b>				
COPD	11 (25.6%)	8 (24.2%)	3 (30%)	0.698
DM	9 (20.9%)	8 (24.2%)	1 (10%)	0.659
HT	25 (58.1%)	16 (48.4%)	9 (90%)	0.028
CHF	12 (27.9%)	6 (18.2%)	6 (60%)	0.017
CAD	7 (16.3%)	4 (12.1%)	3 (30%)	0.325
CRF	6 (14%)	4 (12.1%)	2 (20%)	0.611
<b>Gender</b>				
Male	26 (60.5%)	20 (60.6%)	6 (60%)	1.000*
Female	17 (39.5%)	13 (39.4%)	4 (40%)	
<b>Diagnosis</b>				
Severe sepsis	23 (53.5%)	22 (66.7%)	1 (10%)	0.003*
Septic shock	20 (46.5%)	11 (33.3%)	9 (90%)	
<b>Sepsis type</b>				
HAS	20 (46.5%)	15 (45.5%)	5 (50%)	1.000*
CAS	23 (53.5%)	18 (54.5%)	5 (50%)	

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, DN: Diabetes Mellitus, HT: Hypertension, CHF: Chronic Heart Failure, CAD: Coronary Artery Disease, CRF: Chronic Renal Failure, HAS: Hospital-acquired sepsis; CAS: Community-acquired sepsis

**Table 2.** Achievement of goals in survivors and non-survivors

	<b>Total (n=43)</b>	<b>Survivors (n=33)</b>	<b>Non-survivors (n=10)</b>	<b>P</b>
<b>Antibiotic were administered within 1 hour</b>				
Yes	35 (81.4%)	30 (91%)	5 (50%)	0.010
No	8 (18.6%)	3 (9%)	5 (50%)	
<b>Reached to the targeted central venous pressure</b>				
Yes	32 (74.4%)	29 (87.9%)	3 (30%)	0.001
No	11 (25.6%)	4 (12.1%)	7 (70%)	
<b>Reached to the targeted mean arterial pressure</b>				
Yes	37 (86%)	32 (97%)	5 (50%)	0.001
No	6 (14%)	1 (3%)	5 (50%)	
<b>Reached to the targeted urine output</b>				
Yes	36 (83.7%)	30 (91%)	6 (60%)	0.040
No	7 (16.3%)	3 (9%)	4 (40%)	
<b>Reached to the targeted lactate level</b>				
Yes	34 (79%)	30 (91%)	4 (40%)	0.002
No	9 (21%)	3 (9%)	6 (60%)	
<b>The patients who are reached all targeted levels</b>				
Yes	27 (62.8%)	26 (78.8%)	1 (10%)	0.001
No	16 (37.2%)	7 (21.2%)	9 (90%)	
<b>Inappropriate empiric antibiotic use*</b>				
No	14 (50%)	14 (66.6%)	0 (0%)	0.006
Yes	14 (50%)	7 (33.4%)	7 (100%)	

\*It was evaluated only in patients whose blood culture was exist

**Table 3.** First-day organ failure rates in survivors and non-survivors

	<b>Total (n=43)</b>	<b>Survivors (n=33)</b>	<b>Non-survivors (n=10)</b>	<b>P</b>
<b>Respiratory</b>	41 (95.3%)	31 (93.9%)	10 (100%)	1.000*
<b>Cardiovascular</b>	19 (44.2%)	10 (30.3%)	9 (90%)	0.002
<b>Renal</b>	23 (53.5%)	14 (42.4%)	9 (90%)	0.011
<b>Liver</b>	14 (32.6%)	10 (30.3%)	4 (40%)	0.704
<b>Hematologic</b>	9 (21%)	4 (12.1%)	5 (50%)	0.020
<b>Neurologic</b>	15 (34.8%)	8 (24.2%)	7 (70%)	0.019
<b>The number of organ failure at first day</b>				
<3	22 (51.2%)	22 (66.7%)	0 (0%)	0.001
≥3	21 (48.8%)	11 (33.3%)	10 (100%)	

All scores at the 24th hour and 72nd hour were significantly higher in the non-survivor group compared to the survivor group ( $p < 0.05$ , for all). Additionally, the initial SOFA and APACHE II values were higher in non-

survivors compared to survivors ( $p = 0.013$  and  $p = 0.017$ , respectively); however, initial SAPS II scores were similar in the two groups ( $p = 0.107$ ) (Table 4).

**Table 4.** Scale scores in survivors and non-survivors

	<b>Total (n=43)</b>	<b>Survivors (n=33)</b>	<b>Non-survivors (n=10)</b>	<b>P</b>
<b>APACHE II</b>				
Initial	21.44±7.67	19.94±7.43	26.40±6.55	0.017
24 <sup>th</sup> hour	17.88±7.53	15.97±6.66	24.89±6.56	0.003
72 <sup>nd</sup> hour	15.81±8.90	12.30±5.45	28.67±7.14	<0.001
<b>SAPS II</b>				
Initial	46.05±16.01	43.94±16.29	53.00±13.51	0.107
24 <sup>th</sup> hour	37.45±12.14	35.15±11.91	45.89±9.28	0.021
72 <sup>nd</sup> hour	34.48±15.19	29.39±10.05	53.11±16.78	<0.001
<b>SOFA</b>				
Initial	8.56±3.70	7.94±3.85	10.60±2.27	0.013
24 <sup>th</sup> hour	7.33±3.77	6.27±3.48	11.22±1.71	0.001
72 <sup>nd</sup> hour	6.57±3.75	5.30±2.99	11.22±2.33	<0.001

**APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; **SAPS II:** Simplified Acute Physiology Score II, **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment

Cox regression analysis revealed that the diagnosis of septic shock (HR: 0.080, 95%CI: 0.007-0.961), chronic heart failure (HR: 0.133, 95%CI: 0.032-0.558), inappropriate empirical antibiotic use (HR: 0.106, 95%CI: 0.034-0.326), the number of organs failing on the

first day of admission (HR: 17.091, 95%CI: 2.877-101.529), cardiovascular failure (HR: 0.427, 95%CI: 0.201-0.906) and renal insufficiency (HR: 0.075, 95%CI: 0.016-0.348) were found to be associated with mortality (Table 5).

**Table 5.** Results of multivariate Cox regression model

<b>Variables</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Septic shock</b>	0.046	0.080	0.007-0.961
<b>Chronic heart failure</b>	0.006	0.133	0.032-0.558
<b>Inappropriate empirical antibiotics</b>	0.000	0.106	0.034-0.326
<b>The number of organ failure at first day</b>	0.002	17.091	2.877-101.529
<b>Cardiovascular failure</b>	0.027	0.427	0.201-0.906
<b>Renal insufficiency</b>	0.001	0.075	0.016-0.348

### 3.2. Discussion

Severe sepsis and septic shock cause high rates of mortality and morbidity all over the world, and remain as the most important causes of death in intensive care units. Determining parameters that can affect the prognosis of these patients will help reduce mortality risk. In this study, which examined the prognosis of sepsis cases treated in the intensive care unit, septic shock, use of inappropriate empirical antibiotics, cardiovascular failure, renal failure and the number of organs failing at admission were found to be independently associated with mortality risk. In addition, SOFA, APACHE II and SAPS II scores were higher among non-survivors in almost all assessments. Sepsis can be classified as severe sepsis and septic shock according to its clinical severity. Septic shock is the clinical presentation of sepsis that leads to the most serious consequences. Consistent with this, septic shock was found to be associated with mortality independently from other variables in our study. Previous studies are also compatible with the result of our study. Hajj et al. emphasized that there was a relationship between the severity of sepsis and mortality [12]. Investigating the long-term mortality results of sepsis, Rahmei et al. reported that the mortality risk of septic shock cases was significantly higher compared to patients with sepsis [13]. The remarkable effect of having shock status was also shown by Xie et al. who reported that the mortality rate in septic shock cases was higher compared to those with severe sepsis or sepsis [14]. Therefore, it is evident that efforts to prevent progression to severe sepsis or septic shock in patients with sepsis can significantly reduce the frequency of mortality.

In sepsis, initiation of broad-spectrum antibiotics against likely microorganisms until the determination of definitive pathogen is crucial to allow better results and overall outcome [15]. Initiation of appropriate antibiotics in the early period in sepsis has been frequently demonstrated to significantly affect mortality rates [16,17]. If possible, antibiotic treatment should be started within the first three hours [18]. Weiss et al. reported that survival was better in patients with sepsis and septic shock who received effective antibiotics at the appropriate time [19]. Al-Sunaidar and colleagues showed that receiving appropriate antibiotics reduces mortality in patients with sepsis [20]. However, of note, Puntawang et al. reported that appropriate antibiotic initiation decreased the risk of mortality in culture-negative sepsis cases, but that appropriate antibiotic initiation was not associated with mortality in culture-positive cases [21]. In our study, in line with previous studies, it was determined that using inappropriate empirical antibiotics was associated with increased mortality. Although it is well-established that initiating empirical antibiotic treatment as soon as possible after sepsis diagnosis is of vital importance, these data suggest that determining causative agents as early as possible will allow appropriation of effective treatment, thereby increasing treatment efficacy and lowering mortality.

Other comorbidities accompanying sepsis are evidently influential on the risk for mortality in patients hospitalized in the intensive care unit. Examining variables affecting mortality in sepsis, Rhee et al. reported that severe chronic comorbidities increased the risk of mortality [22]. Similarly, Driessen and colleagues found that multiple organ failure increases

mortality in patients with sepsis hospitalized in the intensive care unit [23]. Population-based national mortality registries have also shown supporting data, for instance Weng et al. found that comorbidities increase mortality from sepsis, independent of other variables [24]. In addition, different studies have shown that kidney injury [25] and heart failure [14, 26] are prominent factors independently associated with mortality in patients with sepsis. In our study, in agreement with these studies, the presence of chronic heart failure, cardiovascular failure, renal failure and the number of organ failures on the first day of admission were found to be associated with an elevated risk of mortality. Care should be taken to address other factors to limit the effect of comorbidities on mortality and to prevent the development of additional organ failure(s) in patients with sepsis. Besides, in our study, the relationship between mortality and SOFA score, which is a scoring system used to quantify the degree of organ failure, was examined. SOFA scores at admission, the 24th hour, and the 72nd hour were significantly higher in non-survivors compared to survivors. Likewise, in different studies, it has been shown that the SOFA score can be used to predict sepsis-induced mortality, which are conclusions that agree with the present findings [6-9, 27].

Other scoring systems have also found utility in predicting mortality in sepsis. Apart from SOFA, we evaluated APACHE II and SAPS II scores and investigated their relationships with other parameters. At all three measurement time points, APACHE II scores were higher in non-survivors, akin to the comparisons of SOFA scores mentioned previously. SAPS II scores were also observed to be higher among non-survivors in all three assessments, but statistical significance was not reached for the comparison of admission scores between the groups. In a study examining the mortality characteristics of sepsis patients hospitalized in the intensive care unit, Krasselt et al. suggested that –similar to our study– SOFA, SAPS II and APACHE II scores could be used to predict mortality [4]. Haas et al. reported that these 3 scales were successful in predicting mortality in sepsis, but, interestingly, quick SOFA (qSOFA) had better results than SOFA, SAPS II and APACHE II [5]. In addition, successful results with SOFA [6-9], APACHE II [10] and SAPS II [11] in predicting mortality have been published in different studies. In this regard, the search for a promising new biomarker such as presepsin for the detection of sepsis continues [28].

The most important limitations of this study are that it is single-centered and the number of patients may be considered low, especially in the non-survivors group. The generalizability of the study should be evaluated in this respect. In addition, the long-term results of these cases have not been examined. Mortality rates may indeed be different in mid- or long-term follow-up.

#### 4. Conclusion

The presence of chronic heart failure, septic shock, inappropriately administered empirical antibiotherapy and existence of renal and cardiac failure at admission were determined to be independent factors associated with increased mortality risk in patients with severe sepsis and septic shock. In addition, SOFA, APACHE II and SAPS II scores were higher in sepsis patients with mortal progress. Starting antibiotic treatment in the early period in sepsis and taking appropriate precautions in high-risk cases by evaluating these factors may increase survival.

#### 5. Acknowledgements and Disclosures

The authors declare that they have no conflict of interest.

No funding received.

#### References

- Cecconi, M, Evans, L, Levy, M, Rhodes, A, Sepsis and septic shock, *Lancet*, 2018, 392(10141), 75-87.
- Martin, G.S, Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes, *Expert review of anti-infective therapy*, 2012, 10(6), 701-6.
- Osborn, T.M, Severe sepsis and septic shock trials (ProCESS, ARISE, ProMISE): what is optimal resuscitation?, *Critical care clinics*, 2017, 33(2), 323-44.
- Krasselt, M, Baerwald, C, Petros, S, Seifert, O, Sepsis Mortality Is high in Patients With Connective Tissue Diseases Admitted to the Intensive Care Unit (ICU), *Journal of Intensive Care Medicine*, 2021 Feb 25, 885066621996257.
- Haas, L.E.M, Termorshuizen, F, de Lang, D.W, van Dijk, D, de Keizer, N.F, Performance of the quick SOFA in very old ICU patients admitted with sepsis, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2020, 64(4), 508-16.
- Bauer, M, Gerlach, H, Vogelmann, T, Preissing, F, Stiefel, J, Adam, D, Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis, *Critical Care*, 2020 May 19, 24(1), 239.
- Karakike, E, Kyriazopoulou, E, Tsangaris, I, Routsis, C, Vincent, J.L, Giamarellos-Bourboulis, E.J, The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort, *Critical Care*, 2019 Nov 29, 23(1), 387.
- Soo, A, Zuege, D.J, Fick, G.H, Niven, D.J, Berthiaume, L.R, Stelfox, H.T, et al., Describing organ dysfunction in the intensive care unit: a cohort study of 20,000 patients, *Critical Care*, 2019 May 23, 23(1), 186.
- de Grooth, H.J, Geenen, I.L, Girbes, A.R, Vincent, J.L, Parienti, J.J, Oudemans-van Straaten, H.M. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis, *Critical Care*, 2017 Feb 24, 21(1), 38.
- Zamir, G, Haviv-Yadid, Y, Sharif, K, Bragazzi, N.L, Watad, A, Dagan, A, et al., Mortality of patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit - A retrospective single-center study, *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, 2018 Oct, 32(5), 701-9.
- Rahmatinejad, Z, Tohidinezhad, F, Reihani, H, Rahmatinejad, F, Pourmand, A, Abu-Hanna, A, et al., Prognostic utilization of models based on the APACHE II, APACHE IV, and SAPS II scores for predicting in-hospital mortality in emergency department, *American Journal of Emergency Medicine*, 2020 Sep, 38(9), 1841-6.
- Haji, J, Blaine, N, Salavaci, J, Jacoby, D. The "Centrality of Sepsis": A Review on Incidence, Mortality, and Cost of Care, *Healthcare (Basel)*, 2018 Jul 30, 6(3), 90.
- Rahmel, T, Schmitz, S, Nowak, H, Schepanek, K, Bergmann, L, Halberstadt, P, et al., Long-term mortality and outcome in hospital survivors of septic shock, sepsis, and severe infections: The importance of aftercare, *PLoS One*, 2020 Feb 12, 15(2), e0228952.

14. Xie, J, Wang, H, Kang, Y, Zhou, L, Liu, Z, Qin, B, et al., The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey, *Critical Care Medicine*, 2020 Mar, 48(3), e209-e218.
15. Schlapbach, L.J, Kisson, N, Alhawsawi, A, Aljuaid, M.H, Daniels, R, Gorordo-Delsol, L.A, et al., World Sepsis Day: a global agenda to target a leading cause of morbidity and mortality, *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2020 Sep 1, 319(3), L518-L522.
16. Rhodes, A, Phillips, G, Beale, R, Cecconi, M, Chiche, J.D, De Backer, D, et al., The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study), *Intensive Care Medicine*, 2015 Sep, 41(9), 1620-8.
17. Weiss, S.L, Peters, M.J, Alhazzani, W, Agus, M.S.D, Flori, H.R, Inwald, D.P, et al., Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children, *Intensive Care Medicine*, 2020 Feb, 46(Suppl 1), 10-67.
18. Seymour, C.W, Gesten, F, Prescott, H.C, Friedrich, M.E, Iwashyna, T.J, Phillips, G.S, et al., Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis, *The New England Journal of Medicine*, 2017 Jun 8, 376(23), 2235-44.
19. Weiss, S.L, Fitzgerald, J.C, Balamuth, F, Alpern, E.R, Lavelle, J, Chilutti, M, et al., Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis, *Critical Care Medicine*, 2014 Nov, 42(11), 2409-17.
20. Al-Sunaidar, K.A, Prof Abd Aziz, N, Prof Hassan, Y, Appropriateness of empirical antibiotics: risk factors of adult patients with sepsis in the ICU, *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2020 Apr, 42(2), 527-38.
21. Puntawang, P, Chenthanakij, B, Tangsuwanaruk, T, Laohakul, P, Phinyo, P, Wittayachamnankul, B, Impact of Appropriateness for Empirical Antibiotics in Patients with Sepsis in the Emergency Department, 2021.
22. Rhee, C, Jones, T.M, Hamad, Y, Pande, A, Varon, J, O'Brien, C, et al., Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Network Open*, 2019 Feb 1, 2(2), e187571.
23. Driessen, R.G.H, Heijnen, N.F.L, Hulsewe, R.P.M.G, Holtkamp, J.W.M, Winkens, B, van de Poll, M.C.G, et al., Early ICU-mortality in sepsis - causes, influencing factors and variability in clinical judgement: a retrospective cohort study, *Infectious Diseases*, 2021 Jan, 53(1), 61-8.
24. Weng, L, Zeng, X.Y, Yin, P, Wang, L.J, Wang, C.Y, Jiang, W, et al., China Critical Care Clinical Trials Group (CCCCTG), Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis, *Intensive care medicine*, 2018 Jul, 44(7), 1071-80.
25. Stanski, N.L, Cvijanovich, N.Z, Fitzgerald, J.C, Bigham, M.T, Wong, H.R, Genomics of Pediatric Septic Shock Investigators, Severe acute kidney injury is independently associated with mortality in children with septic shock, *Intensive care medicine*, 2020 May, 46(5), 1050-1.
26. Saleh, P, Khodaie, Z, Mohtadi, N, Short and long-term mortality in severe sepsis/septic Shock in a setting with low antibiotic resistance centers, *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services*, 2020, 42(5), 547-55.
27. Song, J, Moon, S, Park, D.W, Cho, H.J, Kim, J.Y, Park, J, et al., Biomarker combination and SOFA score for the prediction of mortality in sepsis and septic shock: A prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions, *Medicine (Baltimore)*, 2020 May 29, 99(22), e20495.
28. Malkoç, M, Kural, B.V, Preseptin: Apromising novel biomarker for the depection of sepsis, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2021, 8(3), 553-7.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 120-125

## Apendiks Güdüğünün Kapatılmasında Kullanılan Hem-o-lok Klips ile İntrakorporal Sütürün Erken ve Geç Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması

### Comparison of Early and Late Results of Hem-o-lok Clip and Intracorporeal Knotting Used in Closure of Appendiceal Stump

Mustafa Yeni<sup>1</sup>, Tolga Kalaycı<sup>1\*</sup>, Murat Kartal<sup>1</sup>

<sup>1</sup> General Surgery Clinic, Erzurum Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Turkey.

e-mail: mustafayeni31@hotmail.com, dr.tolgakalayci@gmail.com, m.kartal2587@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2384-2094

ORCID: : 0000-0002-6977-1757

ORCID: 0000-0003-1396-5365

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Tolga Kalaycı

Gönderim Tarihi / Received: 21.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 26.10.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.1013271

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmada apendiks güdüğü kapatılmasında kullanılan Hem-o-lok klips ile intrakorporal sütürün erken ve geç dönem sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda laparoskopik apendektomi yapılan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Apendiks güdüğü Hem-o-lok kliplerle kapatılan hastalar Grup 1, intrakorporal sütürle kapatılan hastalar Grup 2 olarak adlandırıldı. Ameliyat sonrası ilk 30 gün içinde gelişen komplikasyonlar erken sonuçlar, 30 günden sonraki komplikasyonlar geç sonuç olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki erken ve geç sonuç farklılıkları Mann Whitney U testi, bağımsız gruplarda t testi ve ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi, p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışma kriterlerini karşılayan 147 hasta vardı ve hastaların 93'ü (%63,3) erkekti. Grup 1'de 120 (%81,6) hasta, Grup 2'de 27 (%18,4) hasta vardı. Preoperatif apendiks çapı (8,85mm- 14,48mm, p<0,001), operasyon süresi (65,87 - 110,15 dakika, p<0,001) ve ortanca hastanede kalış süresi (71,87'ye karşı 83,46, p=0,032) Grup 2'de daha yüksek iken, komplike olmayan akut apandisit oranı Grup 1'de daha yüksekti (%93,5'e karşı %50). Erken ve geç komplikasyonlar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Preoperatif apendiks çapının büyük olduğu durumlarda ve komplike apandisit olgularında daha çok tercih edilen intrakorporal sütür, ameliyat süresinin ve hastanede kalış süresinin uzaması dışında herhangi bir dezavantajı olmayıp, Hem-o-lok klips ile benzer erken ve geç komplikasyon oranlarına sahiptir. Bu nedenle, Hem-o-lok klipler gibi intrakorporal sütür son derece güvenilir ve kullanışlı bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Apandisit, Hem-o-lok klips, İntrakorporal sütür, Komplikasyon.

#### Abstract

**Introduction:** In this study, it was aimed to compare the early and late results of Hem-o-lok clips and intracorporeal knotting used in appendiceal stump closure.

**Materials and Methods:** Patients who underwent laparoscopic appendectomy in a tertiary healthcare institution between January 2019 and December 2020 were retrospectively analyzed. The patients whose appendix stump was closed with the Hem-o-Lok clips were named Group 1, and the patients whose appendix stump was closed with intracorporeal knotting were named Group 2. Complications that developed within the first 30 days after surgery were

evaluated as early results, and complications after 30 days were considered as late results. Early and late result differences between the groups were evaluated using *Mann Whitney U test*, *independent samples t test*, and *Chi-square test*, assuming p value <0.05 significant.

**Results:** There were 147 patients who met the study criteria, and 93 (63.3%) of the patients were male. There were 120 (81.6%) patients in Group 1, and there were 27 (18.4%) patients in Group 2. Preoperative appendix diameter (8.85mm vs. 14.48mm, p<0.001), operation time (65.87 vs. 110.15 minutes, p<0.001) and median length of hospital stay (71.87 vs. 83.46, p =0.032) While it was higher in Group 2, the rate of non-complicated acute appendicitis was higher in Group 1 (93.5% vs. 50%). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of early and late complications.

**Conclusion:** Intracorporeal knotting, which is more preferred in cases with large preoperative appendiceal diameter and in complicated acute appendicitis cases, has no disadvantages other than prolongation of operation time and hospital stay, and has similar early and late complication rates with Hem-o-lok clips closure. Therefore, intracorporeal knotting, like Hem-o-lok clips, is an extremely reliable and useful method.

**Key words:** Appendicitis, Complication, Hem-o-lok clip, Intracorporeal knotting

## 1.Giriş

Akut apandisit (AA) genel cerrahi klinik pratiğinde en sık acil cerrahi gerektiren cerrahi patolojidir. Yaşam boyunca AA görülme riski %7-10 arasındadır. [1] AA tedavisinde seçilmiş sınırlı sayıda vakada antibiyotik ile tedavi uygulanabilmesine rağmen, ana tedavi yöntemi cerrahi ile apendiks çıkarılmasıdır. [2]

AA cerrahi tedavisi, açık cerrahi veya laparoskopik cerrahi (LC) ile uygulanabilmektedir. Açık cerrahi kolay ve güvenli bir cerrahi yöntemdir. LC ise hastanede kalış süresinin açık cerrahiye göre daha kısa olması ve postoperatif ağrının daha az olması, tüm abdominal boşluğa ve sağ alt kadranda yapılarına daha iyi eksplorasyon sağlanması ve kozmetik olumlu sonuçları nedeniyle günümüzde daha fazla tercih edilen ve altın standart olarak kabul edilen yöntem olmuştur. [3]

Uygulanan cerrahinin en önemli kısmını apendiks güdüğünün kapatılması oluşturmaktadır. Apendiks güdüğü düzgün kapatılmadığı zaman güdük kaçağı olmakta ve abdominal boşluğa gastrointestinal içeriğin yayılması neticesinde abdominal sepsis görülmektedir. Bu abdominal sepsis de hem morbiditeyi hem de mortaliteyi ciddi ölçüde artırmaktadır. [4]

LC sırasında apandisit güdüğü farklı teknikler ile kapatılabilmektedir. Lineer stapler ile kapama, metal klips ile kapama, Hem-o-lok klip ile kapama, endoloop ile kapama ve intrakorporal sütür ile kapama apendiks güdüğünün kapatılmasında kullanılan yöntemlerdir. [5] Bu kapama teknikleri ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, ideal kapama yöntemi ile ilgili ortak bir görüş birliği mevcut değildir. Son zamanlarda apendiks güdüğünün Hem-o-lok klips ile kapatılması öğrenilmesinin ve uygulanmasının hızlı olması nedeniyle oldukça popüler olmuştur. [6] Diğer yandan intrakorporal sütür ile bağlama tekniği nispeten güvenli ve ucuz bir yöntemdir. [2, 7]

Çalışmamızda laparoskopik apendektomi sırasında apendiks güdüğünün kapatılması için kullandığımız, Hem-o-lok klips ve intrakorporal sütür yöntemlerinin erken ve geç dönem postoperatif farklılıkları irdelenmiştir.

## 2.Materyal ve Metot

Çalışmamıza etik kurul onamı alındıktan sonra başlanılmış olup; Ocak 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde erişkin yaşta (18 yaş ve üzeri) uygulanan ve preoperatif görüntüleme yöntemlerinde (ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi) apendiks çapı belli olan LA olguları retrospektif olarak toplandı. Çalışma tarihi döneminde toplam 158 hastaya LA uygulanmış olup; apendiks güdüğünün kapatılmasında Hem-o-lok klips kullanılan (n=120) ve intrakorporal sütür ile kapama uygulanan (n=27) olgular çalışmaya dahil edilirken; güdük kapamasında endo loop (n=8) ve lineer stapler kullanılan (n=3) olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar, Hem-o-lok klips ile kapama yapılan hastalar (Grup I) ve intrakorporal sütür ile bağlama yapılan hastalar (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, komorbid hastalık varlığı), preoperatif hematoloji parametreleri değerleri ve C-reaktif protein serum seviyeleri, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografide ölçülen apendiks çapları, operasyon süreleri, hastanede kalış süreleri ve postoperatif patoloji tanıları hastanemizin elektronik arşivinden toplandı.

Postoperatif patoloji piyesleri flegmonöz apandisit, kataral apandisit ve süpüratif apandisit olarak değerlendirilen olgular non-komplike apandisit olarak değerlendirilirken; gangrenöz apandisit, perforasyon apandisit ve plastron apandisit olguları komplike apandisit olarak değerlendirildi. Bunun yanında postoperatif ilk 30 günde meydana gelen komplikasyonlar erken dönem komplikasyonlar, ilk 30 günden sonra meydana gelen komplikasyonlar geç dönem komplikasyonlar olarak sınıflandırıldı. Erken ve geç dönem komplikasyon varlığını tespit ederken hastanemiz elektronik arşivi yanı sıra Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı e-nabız kişisel sağlık sistemi de kullanılmıştır.

### 2.1.Cerrahi Teknik

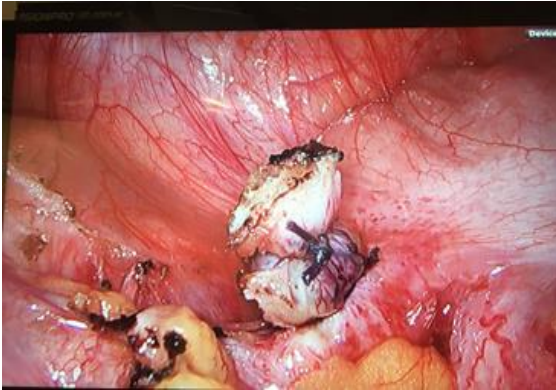
Tüm hastalara preoperative profilaksisde ameliyattan 60 dakika önce intravenöz 2.kuşak sefalosporin antibiyotik uygulandı. Operasyon üç port üzerinden gerçekleştirildi. Umbilikal bölgeden 1 adet 10mm trokar, suprapubik bölgeden 1 adet 10mm trokar ve pararektal alandan (cerrahın tercihinine göre sağdan veya soldan) 1 adet 5mm



trokar intra abdominal alana yerleştirildi. Operasyon masası 15°-20° Trendelenburg ve 15°-20° sol yan pozisyon verildi. Apendiks mezosu diseke edildi ve diseksiyon sonrasında apendiks tabanı ligasyon için hazırlandı. Hem-o-lok klips kullanılan hastalarda (Grup I) apendiks güdüğüne 2 adet klips konulduktan sonra, apendiks enerji aletleri aracılığı ile kesildi (Resim 1). İntrakorporal sütür ile bağlama tekniği kullanılan hastalara ise 2 sıra poliglaktin sütür ile apendiks tabanı bağlanıp apendektomi yapıldı (Resim 2).



**Resim 1.** Hem-o-lok klips ile apendiks güdüğünün kapatılması.



**Resim 2.** İntrakorporal sütür ile apendiks güdüğünün kapatılması

#### 2.2. İstatistik Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS v22.0 yazılımı (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Nicel değişkenlerin normallik dağılımları Shapiro-Wilk ve Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak kontrol edildi. Shapiro-Wilk ve Kolmogorov Smirnov testinin sonuçlarına göre bağımsız gruplarda T testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenleri karşılaştırmak için ise Ki-kare testi kullanıldı. 0.05'in altında p değerleri olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. Bulgular ve Tartışma

#### 3.1. Bulgular

Çalışma kriterlerine uyan 147 hasta mevcut olup; bu hastaların 93 (%63,3)'ü erkek 54 (%36,7)'ü kadın idi. Hastaların ortalama yaşı 35,05±12,21 yıl (18-71) idi. 26 (%17,7) hastada komorbid hastalık mevcuttu. 112

(%76,2) hastanın tanısı ultrasonografi ile konulurken, 35 (%23,8) hastanın tanısı bilgisayarlı tomografi ile konuldu. Ortalama apendiks çapı 9,88±2,74 mm (6-18) idi.

Gruplar arası karşılaştırmada yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, preoperatif temel hematolojik parametreler ile C-reaktif protein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Buna karşın preoperatif apendiks çapı (8,85mm karşın 14,48mm, p<0,001) ve ameliyat süresi (65,87 dakikaya karşın 110,15 dakika, p<0,001) intrakorporal sütür ile bağlama yöntemi kullanılan grupta daha fazla idi. Grupların karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Postoperatif parametrelerin karşılaştırılmasında intrakorporal sütür grubunda hastanede kalış süresi ortanca değeri (71,87 karşın 83,46, p=0,032) fazla iken; Hem-o-lok klips grubunda non-komplike akut apandisit oranı daha fazla (%93,5'a karşın %50) idi. Her iki grup arasında erken dönem ve geç dönem komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Gruplarda görülen erken ve geç dönem komplikasyonların karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

#### 3.2. Erken Dönem Komplikasyonların Tedavisi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

Erken dönem komplikasyonlar 13 (%8,84) hastada görüldü. 9 hastada ise port yeri hematomu veya enfeksiyonu görülürken; hiçbir grupta mortalite görülmedi. Hem-o-lok klips ile kapama yapılan 1 hastada batin içi kanama meydana geldi. Bu kanama hematoma alanına girişimsel drenaj katateri takılarak tedavi edildi ve bu hastaya toplamda 3 ünite eritrosit replasmanı yapıldı. Hem-o-lok kullanılan gruptaki 2 hastada postoperatif ileus tablosu görüldü ve medikal tedavi sonrası hastanın kliniği düzeldi. İntrakorporal sütür ile bağlama yapılan 1 hastada ise perfora apandisit sonrasında peritonit meydana geldi ve antibiyotik tedavisi ile tedavi edildi. Her iki grubun erken dönem komplikasyon oranı benzer olup; komplikasyon çeşidi açısından da farklılık gözlenmedi.

#### 3.3. Geç Dönem Komplikasyonlar

Tüm hastaların postoperatif takip süre ortalaması 16,87±4,30 ay (7-24) olup; her iki grubun ortanca takip süreleri arasında farklılık yoktu (75,75 karşın 66,24, p=0,293). Sadece Hem-o-lok klips kullanılarak kapama yapılan 1 hastada ameliyattan 13 ay sonra umbilikal 10mm port insizyon yerinde herni görüldü. İnsizyonel herni prostetik materyal kullanılarak yapılan cerrahi ile tedavi edildi.

#### 3.4. Tartışma

Apendektomi sırasında apendiks güdüğünün sağlam bir biçimde kapatılması, cerrahinin en önemli basamaklarından birisidir. Günümüzde altın standart cerrahi tedavi olan laparoskopik cerrahide apendiks güdüğünün kapatılması yöntemi basit, güvenilir, ucuz ve uygulanabilir olmalıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre apendiks güdüğünün kapatılması için intrakorporal sütür yöntemi, Hem-o-lok klips kullanımı kadar güvenilir ve uygulanabilir yöntemdir.

Güçük kapamada yöntem seçimini etkileyen diğer bir faktör apendiks inflamasyon durumu ve apendiks tabanının genişliğidir. Hem-o-lok klips tekniğinde klipslenecek apendiks güdüğünün maksimum çapı

klipsin uzunluğu ile sınırlı olup; daha geniş apendiks çapına sahip olgularda bu klipsin kullanımı sınırlıdır. [8] Benzer şekilde, apendiks çapının fazlalığı metalik klipsleme sırasında da bazı zorluklara neden olabilir.

**Tablo 1.** Hem-o-lok klips ile kapama ve intraoperatif sütür ile bağlama gruplarının karşılaştırılması.

	<b>Grup 1 (n=120)</b>	<b>Grup 2 (n=27)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Preoperatif parametreler</b>			
<b>Yaş (ortanca)</b>	74,51	71,72	0,758*
<b>Cinsiyet (n,%)</b>			0,685**
• Erkek	75 (%80,6)	18 (%19,4)	
• Kadın	45 (%83,3)	9 (%16,7)	
<b>Ek hastalık varlığı (n,%)</b>			0,263**
• Var	19 (%73,1)	7 (%26,9)	
• Yok	101 (%83,5)	20 (%16,5)	
<b>Laboratuvar Parametreleri</b>			
• Beyaz küre sayısı (ortalama)	13,31	14,06	0,385***
• Hemoglobün (ortanca)	73,03	78,30	0,561*
• Platelet (ortanca)	71,36	85,72	0,113*
• C-reaktif protein (ortanca)	55,41	69,76	0,059*
<b>Görüntüleme Yöntemleri</b>			
• Ultrasonografi	93 (%83)	19 (%17)	0,432**
• Bilgisayarlı tomografi	27 (%77,1)	8 (%22,9)	
<b>Apendisit çapı (ortalama, mm)</b>	8,85	14,48	<0,001*
<b>Operatif Parametreler</b>			
<b>Ameliyat süresi (ortalama, dakika)</b>	65,87	110,15	<0,001*
<b>Postoperatif Parametreler</b>			
<b>Erken Dönem komplikasyon (n,%)</b>			>0,999**
• Var	10 (%76,9)	3 (%23,1)	
• Yok	110 (%82,1)	24 (%17,9)	
<b>Geç dönem komplikasyon(n,%)</b>			>0,999**
• Var	1 (%100)	0 (%0)	
• Yok	119(%81,5)	27(%18,5)	
<b>Patolojik Tanı (n,%)</b>			<0,001*
• Komplike akut apandisit	20 (%50)	20 (%50)	
• Non-komplike akut apandisit	100 (%93,5)	7 (%6,5)	
<b>Hastanede kalış süresi (ortanca)</b>	71,87	83,46	0,032*
<b>Takip süresi (ortanca)</b>	75,75	66,24	0,293*

\*Mann Whitney U testi, \*\* Ki-kare testi, \*\*\*Bağımsız gruplarda T testi.

Alis ve arkadaşları apendiks tabanının klips boyutundan daha büyük olduğu durumlarda 'cross-clipping (çapraz kırpm)' yöntemini tanımladı. [5] Başka bir çalışmada, özel titanyum klipsler çapı 20 mm'ye kadar olan apendiks tabanlarının bağlanmasına imkân sağlamıştır, ancak bu kliplerin uygulanması için 12,5-13 mm çapında trokarlara ihtiyaç duyulmuştur. [8] Aynı şekilde stapler uygulaması için de aynı çapta trokar gerekir ve bu durum Hem-o-lok klips veya titanyum klips uygulamaları için gereken 10-11 mm trokarlara göre dezavantaj oluşturur. Komplike apandisitte ve apendiks tabanı geniş olan hastalarda Hem-o-lok klips ile güdüğün kapanmama, güvensiz ve zor olduğu vakalarda intrakorporal sütür kullanılabilir. Çalışmamızda ise, apandisit çapı Hem-o-lok kullanılanlarda ortalama 8,85 mm, intrakorporal sütür ile kapama yapılanlarda 14,45 mm'dir. Apendisit tabanı geniş olanlarda rutin olarak intrakorporal sütür ile

bağlama yapıldı. Diğer yandan, komplike akut apandisit patolojik tanı hastaların 20'sinde (%50) Hem-o-lok klips kullanılırken; non-komplike akut apandisit patolojik tanı 107 hastanın 100'ünde (%93,5) Hem-o-lok klips kullanıldı.

Laparoskopik apendektomide apendiks güdüğün kapatılması için intrakorporal sütür tekniği, Hem-o-lok klipse göre daha fazla deneyim gerektirmektedir. İntrakorporal sütür tekniğinde kapatılan güdüğün genişliği ve cerrahın deneyimi operasyon süresini etkilemektedir. İntrakorporal sütür ile kapama yapılan farklı çalışmalarda ortalama operasyon süresi 79 ve 63 dakika olduğu bildirilmektedir. [7, 9] Hem-o-Lok klips kullanılan olguların değerlendirildiği çalışmalarda ise ortalama operasyon süresi 61,5 ve 59 dakikaydı. [10, 11] Bizim çalışmamızda ortalama operasyon süresi Hem-o-lok klips kullanılanlarda 65,87 dakika iken intrakorporal

sütür ile kapama yapılan hastalarda 110,15 dakikayı ( $p<0,001$ ). İntrakorporal sütür ile kapama yapılan hastalarda operasyon süresinin uzunluğu bağlama yapılan vakaların çoğunun komplike apandisit kaynaklı olması ve apendiks kökünün daha geniş olmasından kaynaklıydı.

Laparoskopik apendektomi sırasında; stapler, metal klips, Hem-o-lok klips, endo loop ve intrakorporal sütür gibi bazı yöntemler ile apendiks güdüğünün kapatılması yapılabilir. Bu yöntemler arası seçimde en önemli faktörlerden biri maliyettir. Maliyet stapler ve endo loop kullanılanlarda, intrakorporal sütür, Hem-o-lok klips ve metal klips kullanılanlara göre daha fazla görülmektedir. [5, 12] Çalışmamızda sütür materyali olarak apendiks güdüğünün kapatılması için poliglaktin sütür kullanılmış olup; maliyeti azaltmak için ipek sütür de kullanılabilir. [13]

Yapılan bir çalışmada intrakorporal sütür yönteminde hastaların daha uzun süre hastanede yattığını ve operasyon sahasına dren konulma oranlarının daha yüksek olduğunu bildirilmiştir. [14] Bunun nedeni, olguların komplike apandisit olguları olmasıdır.

Çalışmamızda da hastaların hastanede yatış sürelerinin ortanca değerleri gruplar arasında benzerdi.

Laparoskopik apendektomi sonrası en korkulan komplikasyon batın içi apse gelişimidir. Batın içi apse güdük açılmasının bir komplikasyonu olarak meydana gelebilmesinin yanında, mevcut intra abdominal apseye bağlı güdük çevresinde gelişen inflamasyonun da apendiks güdüğünü açabileceği tartışılmaktadır. Hem-o-lok klips ile intrakorporal sütürün karşılaştırıldığı 61 hastalık bir seride postoperatif döneme hiçbir hastada intra abdominal apse meydana gelmedi. [7] Bizim çalışmamızda ise, hem Hem-o-lok klips kullanılan hastalarda hem de intrakorporal sütür ile güdük kapama yapılan hastalarda intra abdominal apse gelişimi olmadı. Fakat, perfore apandisit nedeniyle intrakorporal sütür ile kapama yapılan 1 hastada peritonit tablosu postoperatif 3 gün daha devam etti, bu hasta medikal tedavi ile tedavi edilip postoperatif 5 günde taburcu edildi. Çalışmamızda enfektif intra abdominal komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

**Tablo 2.** Gruplar arasında erken ve geç dönem komplikasyonların karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	P değeri
<b>Erken Dönem Komplikasyonlar (n=13)</b>	10 (%6,8)	3 (%2,04)	
<b>Batın içi kanama</b>			>0,999*
• Var	1 (%100)	0 (%0)	
• Yok	119 (%81,5)	27 (%18,5)	
<b>Peritonit</b>			0,184*
• Var	0 (%0)	1 (%100)	
• Yok	120 (%82,2)	26 (%17,8)	
<b>Port Yeri Enfeksiyonu</b>			>0,999*
• Var	4 (%100)	0 (%0)	
• Yok	116 (%81,1)	27 (%18,9)	
<b>Port Yeri Hematomu</b>			>0,999*
• Var	4 (%80)	1 (%20)	
• Yok	116 (%81,7)	26 (%18,3)	
<b>Postoperatif İleus</b>			0,459*
• Var	2 (%66,7)	1 (%33,3)	
• Yok	118 (%81,9)	26 (%18,1)	
<b>Geç Dönem Komplikasyonlar (n=1)</b>			
<b>İnsizyonel Herni</b>			
• Var	1 (%100)	0 (%0)	>0,999*
• Yok	119 (%81,5)	27 (%18,5)	

\*Ki-kare testi.

Laparoskopik intrakorporal sütür uygulaması cerrahın tecrübesi ile orantılı olduğu varsayılabilir. Bu açıdan bakıldığında, intrakorporal sütür tekniği cerrahların becerilerini artırmak için ortam sağlayabilir. Genç ve arkadaşları intrakorporal sütür ile güdük kapama yapılacak ilk 10-15 laparoskopik apendektomi vakasında, deneyimli cerrahların deneyimsiz cerrahlara eşlik etmelerini önermiştir. [15] İntrakorporal sütür

tekniklerinin en önemli dezavantajlarından biri, diğer tekniklere göre uygulama zorluğudur. Bu teknik, laparoskopik düğümlenme becerisi ve düğümlerin dokulardaki gerginliğini hissetme deneyimi gerektirmektedir.

Laparoskopik apendektomi cerrahisi sırasında ideal güdük kapatma henüz tarif edilememiştir. İdeal bir apendiks güdükü kapatma yönteminden mümkün olan en

az komplikasyon oranlarına sahip olması, kolay ulaşılabilir, ucuz ve kolay uygulanabilir olması beklenebilir.

#### 4.Sonuç

Laparoskopik apandektomi sırasında apendiks güdüğünün sağlam bir biçimde kapatılması, cerrahinin en önemli basamaklarından birisidir. Laparoskopik apandektomide intrakorporal sütür ile güdük kapama, Hem-o-lok klips ile kapama yöntemi kadar etkili, güvenilir ve uygulanabilir olup erken ve geç dönem komplikasyonlar açısından yöntemler arasında fark tespit edilmedi. Öncelikli olarak komplike akut apandisit olgularında ve apendiks tabanı geniş olan olgularda intrakorporal sütür ile güdük kapama tercih edilebilmekle beraber, sütür her zaman ulaşılabilir bir materyal olduğundan apendiks güdüğünün kapatılmasında deneyimli cerrahlar tarafından güvenle kullanılabilir.

#### Referanslar

1. Bayrak, S, Tatar, C, ve ark., Evaluation of the predictive power of laboratory markers in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly, *Northern Clinics of Istanbul*, 2019, 6(3), 293-301.
2. Antoniou, S.A, Mavridis, D, ve ark., Optimal stump management in laparoscopic appendectomy: A network meta-analysis by the Minimally Invasive Surgery Synthesis of Interventions and Outcomes Network, *Surgery*, 2017, 162(5), 994-1005.
3. Masoomi, H, Mills, S, et al., Does laparoscopic appendectomy impart an advantage over open appendectomy in elderly patients? *World Journal of Surgery*, 2012, 36(7), 1534-9.
4. Gomes, C.A, Junior, C.S, ve ark., Appendiceal stump closure by metal endoclip in the management of complicated acute appendicitis. *World Journal of Emergency Surgery*, 2013, 8(1), 1-5.
5. Alis, H, Gonenc, M, ve ark., Metal endoclips for the closure of the appendiceal stump in laparoscopic appendectomy, *Techniques in Coloproctology*, 2012, 16(2), 139-41.
6. Reinke, C.E, Tabone, L.E, ve ark., Safety and efficacy of polymeric clips for appendiceal stump closure, *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 2016,20(3), e2016.00045.
7. Ates, M, Dirican, A, ve ark., Comparison of intracorporeal knot-tying suture (polyglactin) and titanium endoclips in laparoscopic appendiceal stump closure: a prospective randomized study, *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 2012, 22(3), 226-31.
8. Strzałka, M, Matyja, M, ve ark., Comparison of the results of laparoscopic appendectomies with application of different techniques for closure of the appendicular stump, *World Journal of Emergency Surgery*, 2016, 11(1), 1-6.
9. Kiudelis, M, Ignatavicius, P, ve ark., Analysis of intracorporeal knotting with invaginating suture versus endoloops in appendiceal stump closure, *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 2013, 8(1), 69-73.
10. Soll, C, Wyss, P, et al., Appendiceal stump closure using polymeric clips reduces intra-abdominal abscesses, *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2016, 401(5), 661-6.
11. Wilson, M, Maniam, P, ve ark., Polymeric clips are a quicker and cheaper alternative to endoscopic ligatures for securing the appendiceal stump during laparoscopic appendectomy, *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 2018, 100(6), 454-8.
12. Rickert, A, Krüger, C.M, ve ark., The TICAP-Study (titanium clips for appendicular stump closure): A prospective multicentre observational study on appendicular stump closure with an innovative titanium clip, *BMC Surgery*, 2015, 15(1), 1-9.
13. Bozkurt, M, Unsal, M, ve ark., Is laparoscopic appendectomy going to be standard procedure for acute appendicitis; a 5-year single center experience with 1,788 patients, *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2015, 41(1), 87-9.
14. Shadhu, K, Ramlagun, D, ve ark., Re-evaluation of purse string suture in laparoscopic appendectomy, *Surgical Endoscopy*, 2020, 34(2), 779-86.
15. Gonenc, M, Gemici, E, ve ark., Intracorporeal knotting versus metal endoclip application for the closure of the appendiceal stump during laparoscopic appendectomy in uncomplicated appendicitis, *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 2012, 22(3), 231-5.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.







ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 126-130

## Genç Kalp Krizlerinde Klinik, Laboratuvar ve Anjiyografi Özellikleri: Çok Merkezli Retrospektif Çalışma

### Clinical, Laboratory and Angiographic Features in Young Heart Attacks: A multicenter retrospective study

Ramazan Gündüz<sup>1\*</sup>, Songül Usalp<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Manisa Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Manisa, Türkiye

<sup>2</sup>Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

e-mail: ramazankard@yahoo.com, dr.songulusalp@hotmail.com,

ORCID: 0000-0001-7133-4604

ORCID: 0000-0001-9572-5431

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ramazan Gündüz

Gönderim Tarihi / Received:08.12.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 24.01.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1030219

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** 45 yaş altında akut koroner sendrom (ST segment yükselmeli kalp krizi ve ST segment yükselmesi olmayan kalp krizi) ile yatırılan hastaların klinik, laboratuvar ve anjiyografi özelliklerini 45-65 yaş arasındaki orta yaş grubundaki hastalarla karşılaştırmak amacı ile bu çalışma planlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. Akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan ve ilk defa koroner anjiyografi yapılan hastaların dosyaları taranmıştır. 45 yaş ve altında olanlar genç kalp krizi olarak kabul edilirken 45 yaş üstü ve 65 yaş ve altı olanlar kontrol grubu olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Tek değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçlarında, hipertansiyon (odds oranı (OO): 4.367, %95 güven aralığı (GA) [2.631-7.248], p<0.001), DM (OO: 3.252, %95 GA [1.952-5.417], p<0.001), sigara içiciliği (OO: 0.614, %95 GA [0.405-0.929], p=0.021), serum glikoz düzeyi (OO:0.995, %95 GA [0.992-0.998], p=0.003) çok değişkenli regresyon analizlerinde hipertansiyon (OO: 3.403, %95 GA [1.996-5.801], p<0.001) olası bağımsız birer risk faktörü olarak saptandı.

**Sonuç:** Sonuç olarak hipertansiyon, diyabet ve sigara genç hastalarda öne çıkan kalp krizi nedenleri olarak bulunmuştur. Bu risk faktörlerine sahip genç hastalar KAH yönünden tetkik edilmeli ve KAH hastalığı yönünden riskli kabul edilerek statin, asetilsalisik asit gibi tedaviler daha erken başlanması düşünülmelidir. Ayrıca bu hastalar da DM, HT, sigara gibi risk faktörlerinin erken tanısı ve tedavisi ile genç hasta grubunda kalp krizi gelişimi önlenabilir.

**Anahtar kelimeler:** Genç kalp krizi, Koroner anjiyografi, Risk faktörleri.

#### Abstract

**Objective:** Our aim in this study was to compare the clinical, laboratory and angiographic features of patients under 45 years of age hospitalized with acute coronary syndrome (heart attack with ST-segment elevation and heart attack without ST-segment elevation) with those in the middle-aged group aged 45-65 years.

**Materials and Methods:** The study was planned retrospectively. The files of patients admitted to our clinic with the diagnosis of acute coronary syndrome and undergoing coronary angiography for the first time were scanned. Those aged 45 and under were considered as young heart attacks, while those over 45 and 65 years of age and under were considered as the control group.

**Results:** In univariate logistic regression analysis results, hypertension (odds ratio (OR): 4.367, 95% confidence interval (CI) [2.631-7.248], p<0.001), DM (OR: 3.252, 95% CI [1.952-5.417]), p<0.001, smoking (OR: 0.614, 95% CI [0.405-0.929], p=0.021), serum glucose level (OR:0.995, 95% CI [0.992-0.998], p=0.003) and frontal QRS While

the -T angle (OR: 0.995, 95% CI [0.990-0.999], p=0.017) was significant, multivariate regression analysis showed hypertension (OR: 3.403, 95% CI [1.996-5.801], p<0.001) was determined as possible independent risk factors.

**Conclusion:** As a result, hypertension, diabetes and smoking were found to be the leading causes of heart attack in young patients. Young patients with these risk factors should be examined for coronary artery disease and earlier treatments such as statins and acetylsalicylic acid should be considered. In addition, early diagnosis and treatment of risk factors such as DM, HT and smoking in these patients can prevent the development of heart attack in the young patient group.

**Keywords:** Coronary angiography, Risk factors, Young myocardial infarct.

## 1. Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada en başlıca koroner ölüm nedenlerinden biridir.[1] KAH kronik koroner sendromlar ve akut koroner sendromlar olarak iki başlıkta değerlendirilir. Akut koroner sendromlar (AKS), stabil olmayan anjina pectoris (SOAP), ST segment yükselmeli kalp krizi (STYKK) ve ST segment yükselmesi olmayan kalp krizi (STYOKK) olarak üç grupta sınıflandırılır. [2, 3]. KAH ve AKS'de yaş tek başına önemli bir risk faktörüdür. Bu yüzden de genç hastalarda AKS nispeten daha nadir görülür. Genç hasta tanımı farklı yayınlarda farklı değerler olarak kabul edilmesine rağmen eğer 40 yaş genç kabul edildiğinde AKS sıklığı %2-4 iken 45 yaş kabul edildiğinde %10 a kadar çıkmaktadır.[4, 5]

Biz bu çalışmamızda 45 yaş altında akut koroner sendrom (STYKK, STYOK) ile yatırılan hastaların klinik, laboratuvar ve anjiyografi özelliklerini 45-65 yaş arasındaki orta yaş grubundaki hastalarla karşılaştırdık.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1.Hasta Popülasyonu

Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. Çalışmanın yapıldığı iki merkezde akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan ve ilk defa koroner anjiyografi yapılan hastaların dosyaları taranmıştır. Koroner anjiyografi, laboratuvar, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi sonuçlarına göre akut koroner sendrom düşünülen hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalar yaşlarına göre iki gruba ayrılmıştır.45 yaş ve altında olanlar genç kalp krizi olarak kabul edilirken 45 yaş üstü ve 65 yaş ve altı olanlar kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Daha önce koroner anjiyografi yapılan, koroner arter by-pass grefti (KABG) yapılmış hastalar ile koroner yoğun bakıma yatış sonrası yapılan tetkikler sonucu kardiyak dışı nedenler (pulmoner emboli) ya da miyokardit, perikardit, Tako tsubo, aort diseksiyonu, yavaş akım, koroner diseksiyon gibi kardiyak ama aterosklerotik olmayan nedenler düşünülen hastalar, koroner anjiyografi yapılmayan hastalar ya da koroner anjiyografi de %50 den az darlık saptanan hastalar dışlanmıştır.

Hastaların klinik tanısı (SOAP, STYKK, STYOK), kapsamlı laboratuvar verileri, anjiyografi özellikleri (SYNTAX skoru, akut koroner sendroma neden olan damar), elektrokardiyografi özellikleri, ekokardiyografi ve klinik risk faktörleri (diyabet (DM), hipertansiyon (HT), vücut kitle indeksi, sigara, aile öyküsü) kaydedilmiştir.

Çalışma Helsinki II etik deklarasyonuna göre ve yerel etik komiteden (Sağlık Bakanlığı İlhan Varank Eğitim Araştırma Hastanesi) etik kurul kararı (2021/223 nolu karar) alınarak gerçekleştirildi. Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

### 2.2.Koroner Anjiyografi

Tüm hastalara, Judkins tekniği ile koroner anjiyografiler (KAG) yapıldı ve koroner arterde  $\geq 1.5$  mm çapında ve %50 darlığa neden olan tüm lezyonlar çalışmaya dahil

edildi. Akut koroner sendromlu hasta tanısında, tipik göğüs ağrısı olan veya elektrokardiyogramda (EKG) iskemik değişiklikleri (kalıcı ST segment yükselmeleri veya yatay veya aşağı eğimli ST segment depresyonu dahil olmak üzere, T-inversiyonu veya dinamik EKG değişikliği veya yeni sol dal bloğu) olanlar ve troponin T/I değeri 99. persentil referans değerinden daha yüksek olanlar akut koroner sendrom açısından anlamlı kabul edildi. [3]

Hastaların koroner anjiyografileri, en az iki farklı kardiyolog tarafından incelenmiş. Koroner anjiyografide AKS neden olan lezyon ve diğer koroner lezyonlar kaydedilmiştir. AKS neden olan lezyon ve diğer damarlardaki %50 den fazla olan darlıklar kaydedilmiştir. Ayrıca anjiyografide vazodilasyon, spontane diseksiyon, yavaş akım, miyokart köprüsü saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Yine anjiyografide koroner damar müdahale bulunmuşsa hangi damara ve nasıl müdahalede (balon, stent) bulunduğu not edilmiştir. Müdahale kararı verilmeyen hastalarda ilaç tedavisi ya da KABG kararı verilmişse not edilmiştir.

### 2.3.Takip

Hastalar hastanede yatış süresi boyunca takip edilmiş. Koroner arter baypas ihtiyacı, stent trombozu, ölüm, kardiyojenik şok geçiren hastalar kaydedilmiştir.

### 2.4.Elektrokardiyografi ve ekokardiyografi analizi

Tüm hastalardan sırtüstü yatar pozisyonunda 25 mm/ms ve 10 mV/sn hızında 12-derivasyonlu yüzey elektrokardiyografi (EKG) kaydı alındı (GE Marquette Mac 1200. GE Healthcare 3000 North Grandview Waukesha, WI 53188 USA). Ekokardiyografik incelemeler, sol yan yatar pozisyonunda Vivid 7 Pro ultrason görüntüleme sistemi (GE Vingmed, Milwaukee, Wisconsin, USA) kullanılarak yapıldı. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi incelemeleri ve M-mod ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından yayımlanan standartlara göre

yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) Simpson'ın kuralına göre hesaplandı [6].

### 2.5. İstatistiksel analizler

Elde edilen veriler SPSS 20.0 versiyonu (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programına kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı, Kolmogorow Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren veriler iki grup arasında karşılaştırılırken Students t-test, kategorik değişkenlerin karşılaştırılırken Ki-Kare testi kullanıldı.

Genç MI grubundaki koroner arter hastalığının olası bağımsız ön gördürücülerini belirlemek için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Tüm sonuçlarda  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Bulgular

İlk defa AKS geçiren ve hastaneye yatırılarak koroner anjiyografi yapılan 45 yaş ve altındaki 161 hastanın yaş ortalaması ( $39.6 \pm 4,9$  yıl), 46 – 65 yaş aralığındaki orta yaşlı 434 hastanın yaş ortalaması ise ( $54.5 \pm 5,4$  yıl) idi. Genç hasta ve orta yaşlı hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** İlk defa akut koroner sendrom ile başvuran hastaların genel demografik özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar	Genç hasta grubu (n=161)	Orta yaşlı hasta grubu (434)	p-değeri
Yaş (yıl)	50.6 $\pm$ 8.6	39.6 $\pm$ 4.9	54.5 $\pm$ 5.4	<0.001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28.1 $\pm$ 5.9	27.9 $\pm$ 4.8	28.6 $\pm$ 3.8	0.487
Cinsiyet (erkek)	466 (78.3)	128 (79.5)	338 (77.9)	0.638
Hipertansiyon, %	186 (31.3)	20 (12.4)	166 (38.2)	<0.001
Diyabetes mellitus, %	157 (26.4)	20 (12.4)	137 (31.6)	<0.001
Sigara, %	411 (69.2)	123 (76.4)	288 (66.5)	0.020
Sigara, kutu/yıl	16.4 $\pm$ 15.4	14.4 $\pm$ 13.1	17.2 $\pm$ 16.6	0.229
Aile öyküsü, %	223 (37.5)	63 (39.1)	160 (36.9)	0.612
EF, %	51.7 $\pm$ 8.1	53.5 $\pm$ 7.5	51.1 $\pm$ 8.2	0.232
SPAP, mmHg	24.4 $\pm$ 7.4	23.7 $\pm$ 9.4	25.6 $\pm$ 6.0	0.633
Glukoz, mg/dl	143.6 $\pm$ 74.9	128.2 $\pm$ 66.4	149.3 $\pm$ 77.2	0.002
Kreatinin, mg/dl	0.8 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.9	0.9 $\pm$ 0.7	0.501
Total kolesterol, mg/dl	188.9 $\pm$ 44.6	191.5 $\pm$ 49.2	188.1 $\pm$ 42.8	0.452
LDL, mg/dl	120.3 $\pm$ 38.5	123.6 $\pm$ 43.5	119.3 $\pm$ 36.0	0.247
HDL, mg/dl	38.9 $\pm$ 10.5	38.9 $\pm$ 10.1	40.5 $\pm$ 11.9	0.150
TG, mg/dl	189.1 $\pm$ 189.3	201.3 $\pm$ 195.8	184.7 $\pm$ 187.8	0.184
TSH, mg/dl	1.8 $\pm$ 1.3	1.7 $\pm$ 1.6	1.9 $\pm$ 2.0	0.376
Albumin, mg/dl	4.0 $\pm$ 0.6	4.1 $\pm$ 0.7	3.9 $\pm$ 0.8	0.436
Ürik asit, mg/dl	5.0 $\pm$ 1.5	4.9 $\pm$ 1.4	5.3 $\pm$ 1.3	0.125
Vitamin B12	318.0 $\pm$ 274.7	322.4 $\pm$ 157.5	274.8 $\pm$ 123.6	0.063
WBC x10 <sup>3</sup>	10.6 $\pm$ 3.1	10.4 $\pm$ 4.2	10.8 $\pm$ 3.4	0.725
Hgb, g/dl	13.9 $\pm$ 1.8	14.3 $\pm$ 2.5	13.6 $\pm$ 2.1	0.259
Kalp hızı, atım/dk	77.6 $\pm$ 15.1	78.9 $\pm$ 15.1	77.3 $\pm$ 13.7	0.256
QRS süresi	89.7 $\pm$ 12.9	88.0 $\pm$ 11.6	90.3 $\pm$ 13.2	0.124
QT süresi	431.6 $\pm$ 47.6	431.4 $\pm$ 39.8	430.6 $\pm$ 36.8	0.647
Düzeltilmiş QT süresi	453.1 $\pm$ 52.2	455.6 $\pm$ 47.8	451.6 $\pm$ 36.8	0.243
STYKK, n (%)	259 (43.5)	58 (36.0)	201 (46.3)	0.025
STYOKK, n (%)	337 (56.6)	104 (64.6)	233 (53.7)	0.017
SYNTAX skoru	8.2 $\pm$ 7.2	5.9 $\pm$ 6.7	9.1 $\pm$ 7.3	0.004
LMCA, n(%)	5 (0.8)	0 (0)	5 (1.2)	0.171
LAD, n(%)	307 (51.6)	58 (36.0)	249 (57.4)	<0.001
CX, n(%)	171 (28.7)	37 (23.0)	134 (30.9)	0.059
RCA, n(%)	205 (34.5)	47 (29.2)	158 (36.4)	0.100
Kardiyojenik şok, n(%)	7 (1.2)	2 (1.2)	5 (1.2)	0.928
Stent trombozu, n(%)	6 (1.0)	0 (0)	6 (1.4)	0.134
KABG, n(%)	35 (5.9)	3 (1.9)	32 (7.4)	0.011

**Kısaltmalar:** EF: Ejeksiyon fraksiyonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, Hgb: Hemoglobün, KABG: Koroner arter by-pass grefti, KAH: Koroner arter hastalığı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, STYOKK: ST segment yükselmesi olmayan kalp krizi, STYKK: ST segment yükselmeli kalp krizi, SPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı, TG: Trigliserit, TSH: Troid stimulan hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, WBC: Beyaz küre sayısı.



Orta yaşlı hasta grubunda HT (166 [%38,2]’e karşın 20 [%12,4], p<0.001) DM (137 [%31.6]’e karşın 20 [%12,4], p<0.001) ve serum glikoz düzeyi (149.3±77.2’ e karşın 128.2±66.4 mg/dl, p=0.002) genç yaşta hastalara oranla daha yüksek idi. Buna karşın, genç hastalarda sigara içme oranı daha yüksek (123 [%76,4]’e karşın 288 [%66,5], p=0.020) idi. Yine, orta yaş grubundaki hastalarda STYOKK (233 [%53,7]’e karşın 104 [%64.6], p=0.017), STYKK oranı 201[%46.3]’e karşın 58[%36.0], p=0.025), sol ön inen arter lezyonu (249 [%57.4]’e karşın 58 [%36.0], p<0.001), SYNTAX skoru (9.1±7.3’e karşın 5.9±6.7, p=0.004) ve beraberinde KABG kararı alınan hasta

sayısı oranı (32[%7.4]’e karşın 3[%1.9], p=0.011), daha yüksek idi (Tablo 1).

Genç yaşta kalp krizi geçiren hastalar için olası bağımsız risk faktörlerini saptamak için regresyon analizleri yapıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçlarında, HT (odds oranı (OO): 4.367, %95 güven aralığı (GA) [2.631-7.248], p<0.000), DM (OO: 3.252, %95 GA [1.952-5.417], p<0.001), sigara içiciliği (OO: 0.614, %95 GA [0.405-0.929], p=0.021), serum glikoz düzeyi (OO:0.995, %95 GA [0.992-0.998], p=0.003) anlamlı bulunurken, çok değişkenli regresyon analizlerinde HT (OO: 3.403, %95 GA [1.996-5.801], p<0.001) bağımsız birer risk faktörü olarak saptandı. (Tablo 2)

**Tablo 2.** 45 yaş ve altı akut koroner sendrom geçiren hastalarda olası bağımsız risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli regresyon analizleri ile incelenmesi

Değişkenler	Tek değişkenli lojistik regresyon analizleri		Çok değişkenli lojistik regresyon analizleri	
	OO (95 % GA)	p-değeri	OO (95 % GA )	p-değeri
Hipertansiyon	4.367 (2.631- 7.248)	<0.001	3.403 (1.996- 5.801)	<0.001
Diyabetes mellitus	3.252 (1.952- 5.417)	<0.001	1.773 (0.933- 3.368)	0.080
Sigara içiciliği	0.614 (0.405- 0.929)	0.021	0.669 (0.433- 1.031)	0.069
Serum glukoz	0.995 (0.992- 0.998)	0.003	0.998 (0.995- 1.002)	0.353

Kısaltmalar: GA: Güven aralığı, OO: Odds oranı.

### 3.2.Tartışma

Çalışmamızda, genç yaşta kalp krizi geçiren hastalarda, HT, DM ve sigara bağımsız birer risk faktörü olarak bulundu. Orta yaş grubunda, LAD lezyonu sıklığı, KABG kararı ve SYNTAX skorunun daha yüksek olduğunu, aynı zamanda bu hastalarda HT ve DM’in daha sık olduğunu saptadık. Genç AKS hastaları ile karşılaştırıldığında orta yaşlı hastalarda yatış esnasında daha fazla hipertansiyon ve diyabet saptanmasının en büyük nedeni yaşın bu hastalıkların gelişiminde bir risk faktörü olması ve yaş arttıkça diyabet ve hipertansiyonun prevalansının artması önemli bir etkidir. Erişkinlerde HT prevalansı %30-45 arasında iken yaş arttıkça prevalansı artmakta ve 60 yaş üstü hastalarda prevalansı %60 lara kadar ulaşmaktadır. Yine DM prevalansı 60 yaş altında %10 nun altında iken 60 yaş üstünde %10-20 arasındadır. Bizim çalışmamızda da HT ve DM genç hastalarda az görülmesi bu hastalıkların yaş ile olan artışından kaynaklanmaktadır. [7, 8]

Fakat HT ve DM genç hastalarda orta yaş grubuna göre daha az görülmesine rağmen genç kalp krizlerinde önemli bir risk faktörüdür. Nezaret ve arkadaşları[9] 40 yaş altı 181 hastada koroner arter hastalığının prevalansı ve şiddetini araştırmışlardır. Diyabetik bireyler, diyabeti olmayanlara göre koroner arter hastalığı gelişimine daha yatkın ve diyabetik bireylerde koroner plaklar daha fazla ve daha yaygın bulunmuştur. Shaye ve arkadaşları[10] açlık kan şekeri 100 ün altında olan 10913 hastayı (ortalama yaş:50.4) ortalama 4.3 yıl izlemişlerdir.

Hastalar kan şekeri göre 5 gruba (50–79; 80–84; 85–89; 90–94; 95–99 mg/dL) kategorize edilmiştir. Diğer değişkenler (yaş, aile öyküsü, eski kardiyak öykü, HT) eşleştirildiğinde kardiyak mortalite 50-79 grubunda en düşük bulunmuş ve kan şekeri her 1mg/dl artış kardiyak mortalite de %7.6 artışla ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da açlık kan şekeri genç kalp krizlerinde bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu.

Aynı zamanda, çalışmamızda HT genç hastalarda kalp krizi gelişimi açısından anlamlı bulundu. Lewington ve arkadaşlarının [11] çalışmasında kan basıncı ile kardiyovasküler olaylar arasında (hemorajik inme, iskemik inme, kalp yetmezliği, kalp krizi ) ve böbrek yetmezliği arasında devamlı ve bağımsız bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu ilişki bütün yaş gruplarında ve etnik gruplarda gösterilmiş ama özellikle gençlerde (50 yaş altı) ve yaşlılarda (65 yaş üstü), yüksek diyastol kan basıncı ve kardiyak mortalite arasında daha sıkı bir ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda özellikle diyastol kan basıncına odaklı bir hipertansiyon tanımı yapılmasada genç kalp krizlerinde HT önemli bir faktör olarak gözükmektedir.

Sigara içiciliğinin kalp krizinde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Zimmerman ve ark.[12] genç kalp krizlerinde (<40) sigara içicilik oranını %70-90 arasında bulmuş literatürdeki diğer çalışmalarda da sigara genç kalp krizinde benzer oranlarda yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da literatür bilgileri ile uyumlu bir şekilde,

sigaranın genç yaşta hastalarda önemli bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulduk.

Genç kalp krizleri orta yaşlılardaki kalp krizleri ile karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı yaygınlığı, SYNTAX skoru ve KABG orta yaşlı grupta daha yüksek ti. Bunun nedeni de yaşın kendisi ile orta yaşlı grupta diyabet ve hipertansiyonun daha fazla olması ve bu risk faktörlerine daha uzun maruz kalmak bu gruptaki yaygın aterosklerozu ve daha yüksek SYNTAX skorunu açıklar. Yaş, HT, DM ve koroner arter hastalığı ve koroner iskemi ile artan bir parametre olduğundan orta yaşlı grupta daha yüksek bulunmuştur. Ama KAH yaygınlığı genç hastalarda orta yaşlı gruba göre az olsa da DM ve HT gibi faktörler genç hastalarda da plak gelişimini tetikleyip ve sigara gelişen plakların daha kolay yırtılıp AKS neden olmasında başlıca etken olarak gözükmektedir.[12, 13]

#### Kısıtlılıklar

Çalışmaya alınan hasta sayısı, çalışmanın yapıldığı merkez sayısı kısıtlıdır ve çalışma geriye dönük dosya taraması olarak yapılmıştır. Ayrıca genç kalp krizi geçiren hastaların orta yaş grubuna göre uzun dönemde tekrarlayan kalp krizi oranları ve ölüm oranları değerlendirilmemiştir.

#### 4. Sonuç

Sonuç olarak DM, HT ve sigara genç hastalarda öne çıkan kalp krizi nedenleri olarak bulunmuştur. Bu risk faktörlerine sahip genç hastalar KAH yönünden tetkik edilmeli ve KAH hastalığı yönünden riskli kabul edilerek statin, asetilsalisik asit gibi tedaviler daha erken başlaması düşünülmelidir. Ayrıca bu hastalarda sigara, DM ve HT gibi risk faktörlerinin erken tanısı ve tedavisi ile genç yaşta hasta grubunda kalp krizi gelişimi azaltılabilir ya da önlenir.

#### Referanslar

1. Rana, J.S, Khan, S.S, Lloyd-Jones, D.M, et al., Changes in Mortality in Top 10 Causes of Death from 2011 to 2018, *Journal of General Internal Medicine*, 2021, 36(8), 2517-8.
2. Jurisch, D, Laufs, U, Chronic coronary syndrome: New classification of stable coronary artery disease, *Der Internist*, 2021, 62(1), 47-57.
3. Collet, J.P, Thiele, H, Barbato, E, et al., 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, *European Heart Journal*, 2021, 42(14), 1289-367.
4. Fournier, J.A, Sánchez, A, Quero, J, et al., Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study, *Clinical Cardiology*, 1996, 19(8), 631-6.
5. Doughty, M, Mehta R, Bruckman, D, et al., Acute myocardial infarction in the young--The University of Michigan experience, *American Heart Journal*, 2002, 143(1), 56-62.
6. Mitchell, C, Rahko, P.S, Blauwet, L.A, et al., Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography, *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, 2019, 32(1), 1-64.
7. Chow, C.K, Teo, K.K, Rangarajan, S, et al., Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries, *Jama*, 2013, 310(9), 959-68.
8. Qing, Q, Gang, H, Jaakko, T, Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts, *Diabetes Care*, 2003, 26(1), 61-9.
9. Srinivasan, M.P, Kamath, P.K, Bhat, N.M, et al., Severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Does the timing matter?, *Indian Heart Journal*, 2016, 68(2), 158-63.
10. Shaye, K, Amir, T, Shlomo, S, et al., Fasting glucose levels within the high normal range predict cardiovascular outcome, *American Heart Journal*, 2012, 164(1), 111-6.
11. Lewington, S, Clarke, R, Qizilbash, N, et al., Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies, *Lancet*, 2002, 360(9349), 1903-13.
12. Zimmerman, F.H, Cameron, A, Fisher, L.D, et al., Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry), *Journal American College of Cardiology*, 1995, 26(3), 654-61.
13. Usalp, S, Altuntaş, E., Bağrıtan, B, et al., Stabil anjina pektoris ile başvuran hastalarda koroner yavaş akımın klinik ve laboratuvar belirleyicileri, Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2021, 8(4), 691-96.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 131-135

## Tek Damar Off-pump ve On-pump Koroner Arter Cerrahisinin Postoperatif Komplikasyonlara Etkisi

### The Effect of Single Vessel Off-pump and On-pump Coronary Artery Surgery on Postoperative Complications

Funda Yıldırım<sup>1\*</sup>, Dilşad Amanvermez Şenarslan<sup>1</sup>, Barış Bayram<sup>1</sup>, Adnan Taner Kurdal<sup>1</sup>, Özlem Karaaslan Yüksel<sup>2</sup>,  
Ömer Tetik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi ABD, Manisa, Türkiye.

<sup>2</sup>Manisa Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Manisa, Türkiye.

e-mail: fundanizamoglu@yahoo.com, damanvermez@yahoo.com, brsbyrm@hotmail.com, doktoratk@yahoo.com,  
ufuktagezen@yahoo.com, omer\_tetik@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-1577-0281

ORCID: 0000-0002-3316-6707

ORCID: 0000-0002-8665-1837

ORCID: 0000-0002-7890-9658

ORCID: 0000-0002-7311-0687

ORCID: 0000-0003-4471-2686

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Funda Yıldırım

Gönderim Tarihi / Received:02.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 07.01.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1051670

#### Öz

**Giriş ve amaç:** Günümüzde koroner bypass ameliyatları hala yaygın olarak on-pump CABG ve off-pump CABG tekniği ile yapılmaktadır. Bu retrospektif klinik çalışmada her iki cerrahi yöntemin kısa ve uzun dönem komplikasyonlarını araştırdık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya 2011-2015 yılları arasında kliniğimizde Syntax skorlamasına göre izole tek damar koroner arter hastalığı olan; on-pump (Grup 1) ve off-pump (Grup 2) koroner arter cerrahisi geçiren toplam 43 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalarda postoperatif erken dönem komplikasyonlar ve bir yıllık majör advers kardiyovasküler ve serebral olaylar karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Her iki grup arasında demografik verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Postoperatif komplikasyonlar açısından atrial fibrilasyon off-pump cerrahi yapılan grupta anlamlı olarak daha az saptanmıştır. Yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri, pnömoni, sternal enfeksiyon ve postoperatif drenaj miktarları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Operasyon sonrası uzun dönemde majör adverse kardiyovasküler ve serebral olaylar (MACCE) açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak koroner bypass cerrahisinde uygulanacak yöntemin hastanın risk skorlamasına göre belirlenmesini öneriyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Koroner cerrahi, Komplikasyon, On-pump, Off-pump.

#### Abstract

**Objective:** Today, coronary bypass surgeries are still commonly performed with on-pump CABG and off-pump CABG techniques. In this retrospective clinical study, we investigated the short- and long-term complications of both surgical methods.

**Materials and Methods:** In this study, patients with isolated single-vessel coronary artery disease according to Syntax scoring in our clinic between 2011 and 2015. A total of 43 patients who underwent on-pump (Group 1) and off-pump (Group 2) coronary artery surgery were included. In these patients, early postoperative complications and one-year major adverse cardiovascular and cerebral events were compared.

**Results:** There were no statistically significant differences in terms of demographic values between the two groups. In terms of postoperative complications, atrial fibrillation was found to be significantly less in the off-pump surgery

group. There was no significant difference in terms of length of stay in the intensive care unit and hospital, pneumonia, sternal infection and the amount of postoperative drainage. There was no difference between the groups in terms of major adverse cardiovascular and cerebral events (MACCE) in the long term after the operation.

**Conclusion:** In conclusion, we suggest determining the method to be applied in coronary bypass surgery according to the patient's risk scoring.

**Key words:** Coronary surgery, Complication, On-pump, Off-pump.

## 1. Giriş

lere rağmen bu hastalıklar ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almaktadır [1]. Ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar ve bunların içinde de en sık görüleni koroner arter hastalığı (KAH) birinci ölüm nedenidir [2]. Yaşam kalitesini etkileyen KAH'ın en çok başvurulan tedavi yöntemi koroner arter bypass (CABG) ameliyatıdır. Teknoloji ve bilgi birikimimizdeki hızlı gelişmeler sonucunda kalp cerrahisi çoğu merkezde çok düşük mortalite ile gerçekleştirile hale gelmiştir. Ancak postoperatif morbidite, çeşitli risk faktörleri ile de ilişkili olarak halen sık görülmekte olup, aritmi, inotropik destek gerektiren ventrikül disfonksiyonu, enfeksiyon, gastrointestinal disfonksiyon, akut karaciğer hasarı, renal bozukluk gibi nonkardiyak etiyojolojiye dayanan komplikasyonlar gelişebilmektedir [3].

Koroner arter bypass cerrahisi farklı yöntemlerle yapılmaktadır. On-pump (kardiyopulmoner bypass desteği ile) ve off-pump (kardiyopulmoner bypass desteği olmadan) olarak yapılabildiği gibi farklı kesilerle, robotik veya minimal invaziv direkt koroner bypass operasyonları da mevcuttur[4]. Cerrahi travmanın az olması sebebiyle off-pump koroner bypass, on-pump koroner bypassa oranla daha az invaziv kabul edilebilir.

Çoklu koroner arter hastalığında off-pump ve on-pump CABG operasyonu ile ilgili birçok karşılaştırmalı çalışma mevcut olmasına rağmen tek damar sol anterior koroner arter (LAD) lezyonunda sol internal mammaryan arteri (LİMA) kullanılarak yapılan LİMA-LAD off-pump ve on-pump CABG operasyonu ile yapılmış çalışmaya az rastlanmaktadır[5]. Biz bu çalışmamızda kliniğimizde uygulanan tek damar LAD lezyonunda yapılan LİMA-LAD on-pump ve off-pump CABG sonrası kardiyovasküler risk insidansı ve komplikasyonları karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. Materyal ve Metot

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde, aterosklerotik tek damar LAD koroner arter lezyonu nedeniyle LİMA-LAD CABG operasyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tek damar lezyonlarının belirlenmesinde Syntax skorlama sisteminden yararlandı. Çalışmaya preoperatif diyaliz alan, stabil olmayan anginalı hastalar, acil CABG gerektiren hastalar, myokardiyal bridge saptanan, 2 damar ve üstü KAH olan, sol ana koroner arter hastalığı olan ve ek kapak hastalığı olan hastalar alınmadı. Başhekimlik ve Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak (E-85252386-050.04.04-207313 karar, 13.12.2021 tarih) hasta dosyaları tarandı.

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki gelişme

Hastaların demografik verileri; yaş, cinsiyet, kilo, miyokard infarktusu (MI), diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), periferik arter hastalığı (PAH), serebrovasküler olay (SVO), geçirilmiş revaskülarizasyon, sigara

kullanımı, ejeksiyon fraksiyonu (EF), kreatinin ve postoperatif erken dönem verileri (ekstübasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, drenaj, postoperatif akciğer komplikasyonları, atrial fibrilasyon, sternal enfeksiyon, hastanede kalış süresi) kaydedildi. Her iki gruptaki hastalara postoperatif uzun dönem komplikasyonları saptamak amacıyla, telefon ile aranarak ulaşıldı. Ameliyat sonrası uzun dönem izlemde oluşabilecek major komplikasyonlar; MI, yeni myokardiyal revaskülarizasyon ihtiyacı, SVO, kardiyak ölüm, kardiyak dışı nedenlerle ölüm, major advers kardiyovasküler ve serebral olay (MACCE) açısından araştırıldı. Veriler kaydedildi.

Toplam 43 hasta çalışmaya dahil edildi. 20 hasta on-pump CABG (grup 1), 23 hasta off-pump CABG (Grup 2) olarak tespit edildi.

### 2.1. İstatistik Yöntem

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 22 versiyonu kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart deviasyon olarak verildi. Sonuçlar %95 'lik güven aralığında, istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi. Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi yüzdeler oranlar, minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma ile kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact test, sürekli verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistik analizleri kullanıldı.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Bulgular

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Ameliyat sonrası verilere bakıldığında ekstübasyon süresinde anlamlı fark görülmezken, yoğun bakım ünitesinde kalış süresinde ve hastanede kalış süresinde off-pump CABG yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu hastaların YBÜ kalış ve hastanede yatış sürelerinin daha kısa olduğu görüldü.

Hastaların postoperatif erken dönem komplikasyonlarına bakıldığında akciğere bağlı komplikasyonlarda ve sternal enfeksiyon gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Atriyal fibrilasyon gelişimi açısından Grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,008^*$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Grup 1 ve Grup2 hastalarının demografik verileri, postoperatif özellikler

		ON-PUMP		OFF-PUMP		Total		p
		N	%	N	%	N	%	
Obezite	Evet	7	35,3	9	39,1	16	37,5	0,804*
	Hayır	13	64,7	14	60,9	27	62,5	
MI	Evet	3	11,8	2	8,7	5	10,0	1,000**
	Hayır	17	88,2	21	91,3	38	90,0	
HT	Var	14	70,6	14	60,9	28	65,0	0,524*
	Yok	6	29,4	9	39,1	15	35,0	
DM	Evet	9	41,2	7	30,4	16	35,0	0,481*
	Hayır	11	58,8	16	69,6	27	65,0	
KOAHA	Evet	3	11,8	1	4,3	4	7,5	0,565**
	Hayır	17	88,2	22	95,7	39	92,5	
SVO	Evet	2	5,9	2	8,7	4	7,5	1,000**
	Hayır	18	94,1	21	91,3	39	92,5	
PAH	Evet	0	0,0	3	13,0	3	7,5	0,248**
	Hayır	20	100,0	20	87,0	40	92,5	
Sigara	Aktif	9	47,1	10	43,5	19	45,0	0,316**
	Bırakmış	5	23,5	10	43,5	15	35,0	
	Yok	6	29,4	3	13,0	9	20,0	
Revaskülarizasyon	Evet	5	23,5	8	34,8	13	30,0	0,443*
	Hayır	15	76,5	15	65,2	30	70,0	
Kreatinin	Normal	18	94,1	23	100,0	41	97,5	0,425**
	Yüksek	2	5,9	0	0,0	2	2,5	
<b>Mann Whitney U Analizi(Ort±SS)</b>		<b>Ort±SS</b>		<b>Ort±SS</b>		<b>Ort±SS</b>		
Yaş (yıl)		59,53±9,79		62,13±9,16		61,03±9,4		0,468***
EF (%)		52,06±8,11		48,26±8,34		49,88±8,36		0,211***
Ekstübasyon süresi (saat)		12,65±6,12		10,65±5,51				0,466***
YBÜ kalış süresi (gün)		3,47±1,81		2,26±0,75				0,016***
Hastanede kalış süresi (gün)		7,24±2,08		5,57±1,75				0,006***

MI: Myokard infarktüsü, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KOAHA: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, PAH: Priferik arter hastalığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, \*Pearson Chi-Square, \*\* Fisher's Exact Test, \*\*\*Mann Whitney U analizi (p<0.05)

**Tablo 2.** On-pump ve off-pump CABG uygulanan hastalarda erken postoperatif komplikasyonlar

		On-Pump (n, %)		Off-Pump (n, %)		Total (n, %)		P*
Akciğer Komplikasyonları (Pearson Chi-Square test)	Evet	3	23,5	8	34,8	12	30,0	0,443
	Hayır	17	76,5	15	65,2	28	70,0	
Atrial fibrilasyon (Pearson Chi-square test)	Evet	11	52,9	3	13,6	12	30,8	0,008*
	Hayır	9	47,1	19	86,4	27	69,2	
Sternal Enfeksiyon (Fisher' Exact test)	Evet	3	11,8	1	4,3	3	7,5	0,565
	Hayır	17	88,2	22	95,7	37	92,5	
Drenaj (Mann Whitney U analizi)	Mean±sd	926,47±799,44		769,57±246,68				0,978

\*: Pearson Chi-square test (p<0,05)

Off-pump grubunda daha az atriyal fibrilasyon geliştiği değerlendirilmesinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3). Grupların postoperatif uzun dönem komplikasyonlarının ve MACCE skorlarının karşılaştırılması

**Tablo 3.** Grupların postoperatif uzun dönem komplikasyonlarının karşılaştırılması

	On-Pump (n, %)		Off-Pump (n, %)		Total (n, %)		P*
MI	0	0	1	4,3	1	2,8	1,000
Revaskülarizasyon	0	0	1	4,3	1	2,8	1,000
SVO	0	0	1	4,3	1	2,8	1,000
MACCE	0	0	2	10,5	2	6,5	0,510

\*Fisher's Exact test uygulanmıştır. (p<0,05). MI: Myokard infarktüsü, SVO: Serebrovasküler olay, MACCE: Major adverse kardiyovasküler ve serebral olay

### 3.2. Tartışma

Yaşam kalitesini etkileyen önemli hastalıklardan birisi koroner arter hastalığı ve en çok başvurulan cerrahi tedavi yöntemi olan koroner arter bypass ameliyatıdır. Günümüzde koroner bypass ameliyatları, hala yaygın olarak on-pump CABG veya off-pump CABG tekniğiyle yapılmaktadır. Koroner bypass cerrahisinin amacı semptomları hafifletmek, hayat beklentisi ve kalitesini yükseltmek, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.

On-pump CABG cerrahisi çok damar hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir. On-pump CABG hem güvenli hem de efektiftir. Pompalı koroner arter bypass cerrahisi; cerraha hareketsiz ve kansız anastomoz alanı, tüm koroner arter dallarının ekspozisyonunu kolaylaştıran, boş ve gevşek kalple çalışma imkanı sağlamaktadır. Anastomozu kolaylaştırması ve anastomoz kalitesini artırması, greft uzunluğunun saptanabilmesi için kalbin doldurulabilmesi on-pump CABG operasyonlarının en önemli avantajıdır[6]. Dezavantajı ise kanın ekstrakorporeal dolaşımında suni yüzeyler ile teması, ameliyat travması, iskemi-reperfüzyon hasarı ve endotoksemi gibi bazı faktörlerin sistemik inflamatuvar reaksiyonları aktive etmektedir. Bu da kalp cerrahisi sonrası görülen birçok komplikasyonun sebebi olarak gösterilmektedir.

Off-pump CABG uygulanan hastalarda postoperatif morbidite ve organ disfonksiyonlarının daha az olduğu görülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda off-pump koroner cerrahinin düşük risk profili ve sirkumfleks hastalığı olmayanlarda alternatif bir yöntem olduğu belirtilmektedir[5]. Fakat off-pump yöntemler, teknik olarak zordur ve uzun dönem sonuçlarda faydalı olduğu gösterilmemiştir. Buna rağmen daha az kan transfüzyon ihtiyacı ve daha az hastanede kalış süresine bağlı azalmış komorbiditeler avantajlarıdır. Genel olarak, bu yararlar yetersiz revaskülarizasyon nedeniyle önemini yitirmektedir[5]. Çalışan kalpte koroner bypass cerrahi işlemleri zorlaştıran en önemli özelliklerden biri kalbin ve dolayısıyla koroner arterlerin hareketli oluşu ve bu hareketliliğin anastomoz suturunu zorlaştırmasıdır[7]. Koroner arteriyotomiden kaynaklanan kanama anastomozu güçleştirerek anastomoz kalitesini düşürür ve cerrahi travma olasılığını artırır. Cerrahi alandaki kan, anastomoz sırasında görüşü bozmaktadır. Bunun dışında arter kan akımının engellenmesi bölgesel iskemi, aritmiler ve hemodinamik bozulmaya neden olabilir. Posterior dalların görülebilmesi için atan kalbe anteriora doğru pozisyon verilmesiyle, normal kasılma fonksiyonu engellenir ve kardiyak outputta düşme olur. Arrest ve dekomprese olmuş kalbin aksine atan kalp, cerraha toraksta rahat çalışabilecek bir alan bırakmaz. Hedef damarın tanımlanması daha güç olur. Ciddi kardiyomegali, iskemik mitral yetmezlik ya da küçük intramyokardiyal ve diffüz hasta damarların varlığı karşılaşılabilecek en önemli sorunlardır. Ayrıca koroner arter çapının 1.5 mm'den fazla olması, koroner arterler arasında şant gerekliliği ve tecrübe gerekliliği,

posterior duvar revaskülarizasyonunun zor olması off-pump CABG'nin diğer dezavantajlarıdır.

Biz bu çalışmamızda tek damar LAD cerrahisi yapılan hasta gruplarını karşılaştırdık. Böylelikle gruplar arasında değerlendirme yapılırken istatistik bakımdan diğer faktörlerin işe karışmasının engellenmesini hedefledik. LAD revaskülarizasyonu her iki yöntem içinde damara ulaşılabilirlik açısından ilave risk oluşturmamaktadır. Lezyonların isole tek damar lezyonu olmasını da Syntax skorlama sistemindeki kriterlere göre belirledik. Bu skorlama sistemi anatomik bazda koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemek için geliştirilmiştir [8]. Cerrahi veya girişimsel olarak tedavi şekline karar vermede yardımcı olmak için kullanılmaktadır. İzole yüzde yetmişten fazla LAD lezyonu, diğer koroner sistemlerinde lezyon olmaması, eşlik eden kapak veya asendan aort patolojisinin olmaması, lezyon özelliklerinin girişime uygun olmaması veya başarısız girişim hasta seçimimizde önemli kriterleri oluşturdu.

Çalışmamızda tek damar LİMA-LAD CABG yapılan hastaları on-pump ve off-pump olarak gruplara ayırdık. Her iki grup arasında hastalarda yandaş hastalıklar (DM, MI, HT, SVO, PAH, KOAH) ve demografik faktörler (yaş, cinsiyet, sigara) açısından fark yoktu. Hastaların erken (postoperatif ilk hafta) ve geç dönem (postoperatif en az bir yıl sonrası) sonuçlarını karşılaştırdık. Her iki gruptaki hastaların erken dönem sonuçları olarak ekstübasyon süreleri, yoğun bakım kalış süreleri, drenaj miktarları, akciğer komplikasyonu gelişme oranı, sternal enfeksiyon oranları arasında istatistiksel olarak fark saptamadık. Fakat erken dönemde off-pump grubundaki hastalarda daha az atrial fibrilasyon geliştiğini gözlemledik. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.008$ ). Hastaların geç dönem komplikasyonları olarak risk faktörleri değerlendirilerek MACCE skorlamasını sorguladık[9,10]. Operasyondan en az bir yıl sonra, bu hastaları telefon ile arayarak yaşadıkları problemler hakkında sorular sorduk. SVO, MI, tekrar revaskülarizasyon öyküsü ve MACCE major kardiyovasküler ve serebrovasküler olay geçirme öyküsü sorgulandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptamadık. Kilger ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kardiyopulmoner bypass kullanımının artmış atriyal fibrilasyon ile ilişkisini göstermişlerdir[11]. Atriyal fibrilasyon koroner arter cerrahisi sonrası sık görülen aritmidir. CABG cerrahisi sonrası görülen atriyal fibrilasyon insidansı geniş serilerde %35'den fazla olduğu bildirilmektedir[12]. Bizim çalışmamızda olduğu gibi off-pump bypass sonrası atriyal fibrilasyon gelişme oranının, on-pump cerrahi sonrasına göre daha az olduğunu gösteren çalışmalar vardır[13,14].

Yaptığımız çalışmanın diğer çalışmalardan farkı hasta gruplarını LİMA-LAD CABG operasyonu yapılan hastaların oluşturmasıdır. Tek damar LAD lezyonu bulunan hastalarda kardiyologlarca angioplasti tedavisi, kronik total oklüzyonlu hastalarda dahil cerrahi tedaviye tercih edilmektedir[15]. Buna bağlı olarak tek damar off-pump ve on-pump CABG



cerrahisi çoklu off-pump ve on-pump CABG cerrahisine göre daha az yapılmaktadır. Bu nedenle bu grupla yapılan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın sonucunda off-pump CABG ameliyatından sonra erken dönemde hastalarda kardiyak ve cerrahiye bağlı komplikasyon gelişme sıklığı ve hastanede kalış süresinde on-pump CABG'den daha anlamlı düşüş olmasına rağmen uzun dönem takiplerde anlamlı fark olmadığını gördük.

#### 4. Sonuç

Sonuç olarak koroner bypass cerrahisinde uygulanacak yöntem cerrahin seçimine göre değişmekte olup, her iki tekniğin kendine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Yaptığımız çalışmada ise her iki grupta MACCE benzer oranda görülmüş iken, postoperatif erken dönemde atriyal fibrilasyon off-pump CABG operasyonu yapılan grupta daha az görülmüştür.

Bu çalışmamızın sonucunda kardiyopulmoner bypassın vücuttaki tüm sistemleri etkilediği göz önüne alınırsa tek damar LAD lezyonu olan hastalarda veya off-pump CABG'de agresif manipülasyon gerekmemesi, kardiyak stabilizörler yardımı ve cerrahin deneyimi ile kardiyopulmoner bypassta olduğu gibi tam revaskülarizasyonun sağlanabileceği aşıkardır. Ayrıca riskli hasta gruplarında LAD lezyonuna off-pump, diğer koroner lezyonlarına hibrid yaklaşımla angioplasti yapılarak tam revaskülarizasyon sağlamak mümkündür. Seçili hasta gruplarında off-pump cerrahi seçeneğinin iyi alternatif olduğunu düşünmekteyiz.

#### Referanslar

1. Malakar, A.K, Choudhury, D, Halder, B, Paul, P, Uddin, A, Chakraborty, S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics, *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234, 16812-16823
2. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, *Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı*, 2015-2020, 9-21.
3. Sheikhy, A, Fallahzadeh, A, Sadeghian, S, Forouzannia, K, Bagheri, J, Salehi-Omran, A, et al., Mid-term outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery; statistical challenges in comparison, *BioMed Central Cardiovascular Disorders*, 2021, 21, 412-420.
4. Bachar, B.J, Manna, B, Coronary artery bypass graft. Internet: *StatPearls Publishing*, 2021, 11, PMID: 29939613
5. Shaefi, S, Mittel, A, Loberman, D, Ramakrishna, H, Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting- A systematic review and analysis of clinical outcomes, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2019, 3, 232-244.
6. Moller, C.H, Penninga, L, Wetterslev, J, et al., Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischemic heart diseases, *Cochrane Database Systematic Review*, 2012, 3, CD007224.
7. Ascione, R, Caputo, M, Angelini, G.D, Off-pump coronary artery bypass grafting: Not a flash pan, *The Annals of Thoracic Surgery*, 2003, 75, 306-313.
8. Farooq, V, Head, S.J, Kappetein, A.P, Serruys, P.W, Widening clinical applications of the SYNTAX Score, *Heart*, 2014, 100(4), 276-87.
9. Safarian, H, Alidoosti, M, Shafiee, A, Salarifar, M, Poorhosseini, H, Nematipour, E, The SYNTAX Score Can Predict Major Adverse Cardiac Events Following Percutaneous Coronary Intervention, *Heart Views*, 2014, 15(4), 99-105.
10. Olesen, K.K.W, Madsen, M, Lip, G.Y.H, Egholm, G, Thim, T, Jensen, L.O, et al., Coronary artery disease and risk of adverse cardiac events and stroke. *European Journal of Clinical Investigation*, 2017, 47 (11), 819-828.

11. Kilger, E, Weis, F.C, Goetz, A.E, Frey, L et al., Intensive care after minimally invasive and conventional coronary surgery: A prospective comparison, *Intensive Care Medicine*, 2001, 27, 534-539.
12. Creswell, L.L, Postoperative atrial arrhythmias: Risk factors and associated outcomes, *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1999, 11, 303-307.
13. Athanasiou, T, Aziz, O, Mangoush, O, Al-Ruzzeh, S, Nair, S, Malinovski, V, et al., Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of post-operative atrial fibrillation? A question revisited. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2004, 26(4), 701-710
14. Wu, C.Y, Wang, S.H, Shang, Y.Q, Xia, JH, Incidence of atrial fibrillation after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of randomized clinical trials and propensity score matching trials. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences*, 2017,37(6), 956-964.
15. Sarak T, Karadeniz M. Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Kronik Total Oklüzyon Sıklığı ve Risk Faktörleriyle İlişkisi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2019, 6(3), 194-198

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.







ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 136-142

## Antifungal Kullanımının Değerlendirilmesi: Türkiye'nin Batısına Ait Çok Merkezli Nokta Prevelans Çalışması

### The Evaluation of Antifungal Consumption: Multi Central Point-Prevalence Survey of Western Turkey

Şebnem Şenol Akar<sup>1\*</sup>, Oya Eren-Kutsoylu<sup>2</sup>, Özge Turhan<sup>3</sup>, Sema Alp-Çavuş<sup>2</sup>, Meltem Taşbakan<sup>4</sup>, Barçın Öztürk<sup>5</sup>, Selda Sayın-Kutlu<sup>6</sup>, Çiğdem Banu Çetin<sup>1</sup>, Onur Kaya<sup>7</sup>, Betil Özhak<sup>8</sup>, Hüsni Pullukçu H<sup>4</sup>, Bülent Ertuğrul<sup>9</sup>, Murat Kutlu<sup>6</sup>, Gülşen Mermut<sup>4</sup>, Çağrı Ergin<sup>10</sup>, Dilek Yeşim Metin<sup>11</sup>, Nur Yapar<sup>2</sup>, Vildan Avkan-Oğuz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa,

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup>Akdeniz Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>5</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

<sup>6</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

<sup>7</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta

<sup>8</sup>Akdeniz Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

<sup>9</sup>Reyap Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Esenyurt-İstanbul

<sup>10</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

<sup>11</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

e-mail: sebsenol@yahoo.com, oyaeren76@yahoo.com, ozgeturhan@akdeniz.edu.tr, sema\_alp@yahoo.com, tasbakan@yahoo.com, barcinozturk@gmail.com, sayinkutlu@yahoo.com, cetinc2003@yahoo.com, dronurkaya@hotmail.com, betilozhak@yahoo.com, husnup@yahoo.com, bulentertugrul@yahoo.com, muratkutlu72@gmail.com gulsenmermut@hotmail.com cagri@pau.edu.tr dilekyesimb@yahoo.com nuryapar@gmail.com vildan.oguz@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7438-7306

ORCID: 0000-0003-3814-0474

ORCID: 0000-0001-5072-2712

ORCID:0000-0003-2807-8769

ORCID:0000-0002-4689-720X

ORCID:0000-0003-3756-8276

ORCID:0000-0002-6443-3628

ORCID:0000-0002-9274-6461

ORCID:0000-0001-9292-2608

ORCID:0000-0001-6606-7599

ORCID:0000-0001-6363-2708

ORCID:0000-0002-6372-6680

ORCID:0000-0003-0640-1019

ORCID:0000-0003-2164-641X

ORCID:0000-0001-7783-8723

ORCID:0000-0002-7282-5031

ORCID:0000-0002-7759-5992

ORCID:0000-0001-7648-7730

### Öz

**Giriş ve Amaç:** Son yıllarda yeni ajanların da kullanıma girmesiyle birlikte antifungal tüketimi giderek artmıştır. Bu durum, direnç gelişimi konusunda endişelere neden olmaktadır. Ülkemizde antifungal tüketimine ait veriler oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, Türkiye'nin batısındaki yedi üniversite hastanesinde yatan hastalarda antifungal kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma ekibi tarafından hazırlanan antifungal kullanım formu, tüm merkezler tarafından, aynı gün içinde, antifungal kullanan tüm hastalar için, nokta prevalans yöntemi ile dolduruldu, elde edilen veriler SPSS programı ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam hasta sayısı 4969 idi. Hastaların 112(%2.2) 'si antifungal tedavi almaktaydı. Bu 112 hastanın verileri değerlendirildiğinde; antifungal kullanan hastaların 56 (%50)'sı hematoloji-onkoloji, 20 (%17,8)'si yoğun bakım (YB), 23 (%20,5)'ü dahili bilimler ve 13 (%11,6)'ü cerrahi bilimlerde izlenmekteydi. En sık kullanılan antifungal flukonazol [44(%39,3)] olup %34.1'i profilaksi amacı ile kullanılmaktaydı. Tedavilerin %38'i hedefe yönelik, %26.8'i ampirik ve %18,8'i preemtif olarak tanımlanmıştı. Yattığı kliniğe göre tedavi endikasyonları değerlendirildiğinde en çok pre-emptif antifungal kullanımı hemato-onkoloji kliniğinde %71.4 (15/21) görülürken ampirik tedavi en çok yoğun bakımlarda %50 olmuştur.

**Sonuç:** Çalışmamızda antifungal tüketim oranı %2.2 olup, antifungal ajanlar daha çok hematoloji ve dahili birimlerde kullanılmıştır. Antifungal tedaviye başlama nedeni en fazla 'kanıtlanmış mantar enfeksiyonu' olarak gözlenmiştir. En sık izole edilen patojenler *Candida* türleri olmasına rağmen, antifungal ajan seçimi hastanın yattığı kliniğe bağlıdır. Antifungal tüketim açısından yedi merkez arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu durum ülkemizdeki antifungal kullanımı politikası ile açıklanabilir. Bu sonuçlara bağlı olarak her hastane kendi verilerini izlemelidir ve izole edilen fungal patojenlere göre antifungal tedavi politikası geliştirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Antifungal kullanımı, İnvaziv fungal enfeksiyonlar, Nokta prevalans.

### Abstract

**Objective:** Antifungal consumption has increased in recent years due to new agents on the market. This increase leads to concern about drug resistance. Data about antifungal prescription in our country is limited. The aim of this study is to evaluate antifungal consumption in seven university hospital.

**Materials and Methods:** A form was designed to record patients' data. The antifungal consumption at the west side of Turkey in seven University Hospital were evaluated by point prevalence. Hospitalized patients with antifungal treatment were determined and the designed forms were filled at the scheduled day. SPSS was used to determine significance of data.

**Results:** There were 4969 hospitalized patients totally and 112 (2.2%) of them were treated with antifungal agents at the day of point-prevalance. Out of 112 patients 56 (50%) were in hematology-oncology, 20 (17.8%) in ICU (intensive care unit), 23 (20.5%) in internal medicine and 13 (11.6%) in surgery clinics. Fluconazole [44 (39.3%)] was the most used antifungal agent, 34% of them had been using oral fluconazole for prophylaxis. All of the treatments, 38% were defined as targeted, 26.8% as empirical and 18.8% as pre-emptive. When the treatment indications were evaluated according to the clinic, the most pre-emptive antifungal usage was in the hemato-oncology clinic, 71.4% (15/21), while the empirical treatment was mostly used as 50% in the intensive care units.

**Conclusion:** In this study antifungal consumption rate was 2.2%. Antifungal agents were mostly used in hematology and internal medicine clinics. The reason of starting an antifungal treatment was 'proven fungal infection' mostly. Although the most frequent isolated pathogens were *Candida* species, the choice of antifungal agent depended on the clinic where the patient was hospitalized. There was no significantly difference between the university hospitals according to antifungal consumption. This may be explained by the antifungal prescription policy in our country. Depending on this results the hospitals should monitor their own fungal pathogens. And according to isolated fungal pathogens antifungal treatment policy should be improved

**Key words:** Antifungal consumption, Invasive fungal infections, Point prevalence.

### 1. Giriş

Fungal enfeksiyonlar tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur [1]. Bunun en büyük nedeni bağışıklığı baskılanmış hastaların sayısının artması ile ciddi fungal enfeksiyonların daha sık görülmesidir. Gelişen pek çok yeni tedavi ve cerrahi yöntemler ile günümüzde malign, romatizmal ve inflamatuvar hastalıklar ile HIV enfeksiyonu yönetilebilir hastalıklar olarak değerlendirilmektedir [2]. Ülkemizde her yıl nüfusun

%2,1'inin ciddi bir invaziv fungal enfeksiyona (İFİ) yakalandığı tahmin edilmektedir [3]. Ülkemiz verilerinde İFİ nedeniyle 3 aylık vaka ölüm oranı %27 olarak belirlenmiştir [4]. İFİ yatkınlığı olan hasta sayısının artışı doğal olarak agresif antifungal kullanımını da arttırmıştır. İFİ'ler özgün klinik ve laboratuvar tanı almadaki güçlükler nedeni ile bu incinebilir hasta grubunda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla antifungaller ampirik olarak çok

fazla kullanılmaktadır [2]. Günümüzde antibakteriyel kullanımına ait pek çok sürveyans ve prevalans verisi olmasına rağmen antifungal kullanımına ait veriler kısıtlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nin ülke verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastanede yatan hastaların %2,7'si yoğun bakım hastalarının %7,7'si antifungal kullanılmaktadır. Azoller hala en sık kullanılan antifungaller olup, ekinokandinlerin kullanımı son yıllarda ciddi artış göstermektedir [5]. Ülkemizde çocuk hastalarda yapılan bir nokta prevalans çalışmasında 3338 yatan hasta değerlendirilmiş, %9'unun antifungal kullandığı bildirilmiştir. Hemato-onkoloji servisleri ve yoğun bakımlarda antifungal kullanımının daha sık olduğu (sırasıyla %35,2, %19,6) ve hastaların %8'inin kombine antifungal tedavi aldığına dikkat çekmişlerdir [6]. Bununla birlikte hızla artan antifungal direnç ve dirençli türler mevcuttur. Sistemik antifungaller büyük çoğunlukta hastanede yatan hastalarda kullanıldığından bu hastalar ile ilgili ayrıntılı verilere sahip olmak önemlidir. Çünkü özellikle antifungallere karşı artan direnç acilen uygulanması gereken antifungal yönetimi (antifungal stewardship) ile ilgili olarak önem taşımaktadır [4,5,7].

Batı Anadolu Mantar Çalışma Grubu (BAMÇAG) Derneği Türkiye'nin batısındaki altı ilde çalışmalarını yürüten, özellikle de bağımsızlığı baskılanmış hastaları izleyen uzman hekimlerin mantar infeksiyonları konusunda bilgi paylaşımlarını sağlamak, dil birliği oluşturmak ve diğer uzmanlık alanlarının temsilcileri ile iş birliğini geliştirmek amacıyla amatör ve bağımsız bir çalışma grubu olarak kurulmuş, 2013 yılında dernekleşmiştir. Dernek tarafından beş yılda bir antifungal kullanımındaki trendi takip etmek amacı ile yapılan bu çalışma 2016 yılında gerçekleştirilmiş ve uluslararası bir kongrede sunulmuştur [8]. Çalışmanın beşinci yılda tekrarlanması planlanırken pandemi dönemine girilmiş ve gerçekleştirilememiştir. Bu yıl yeniden yapılması planlanan nokta prevalans için yapılan araştırmalar sırasında literatürde ülkemize ait erişkin hasta verisinin hala bulunmadığı gözlemlendiğinden yayınlanmasına karar verilmiştir.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışma antifungal kullanımını saptamak amacıyla bir günlük nokta prevalans çalışması olarak gerçekleştirildi. Batı Anadolu Mantar Çalışma Grubu (BAMÇAG) Derneği önderliğinde Türkiye'nin batısındaki altı ilden (Antalya, Aydın, Denizli, Isparta, İzmir ve Manisa) yedi üniversite hastanesi çalışmaya katıldı. Çalışmaya katılan hastanelerin tümü üçüncü basamak üniversite hastanesi olup dört ilde, ildeki tek eğitim ve araştırma hastanesidir. Tüm hastaneler buldukları iller hatta çevre illere kapsayıcı hizmet vermektedir ve İFİ tanısı koyabilecek laboratuvar ve görüntüleme tekniklerine sahiptir. Bütün hastanelerde yoğun bakım hizmeti verilmekte ve kemik iliği nakli, beşinde solid organ nakli yapılmaktadır.

Çalışmaya katılan tüm hastanelerde 27 Haziran 2016 günü sabah 01:00 ve 23:59 arasında yatan 18 yaş ve

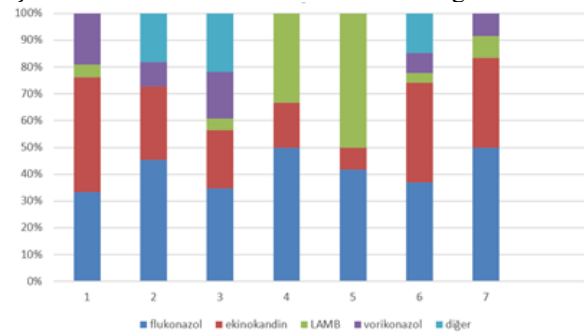
üzerindeki tüm antifungal kullanan hastalar değerlendirmeye alındı. Kemik iliği ve organ nakli, hematoloji onkoloji hizmetleri konusunda merkezlerden bilgi alındı. Araştırmanın yürütüldüğü hastanelerde istatistik biriminden verilerin toplanacağı klinikler ve bu kliniklere ait erişkin yatak sayıları, aynı gün içinde yatan erişkin hasta sayıları; yoğun bakım yatak sayıları ve erişkin yatan hasta sayıları elde edildi. Değerlendirme için BAMÇAG Derneği üyelerince hazırlanan 'antifungal kullanım formu' kullanıldı. Hastaların primer yatış nedenleri, hangi birimde yattıkları, önceden antifungal kullanma öyküsünün olup olmadığı, hangi antifungal ajanı, hangi amaçla (profilaksi ampirik, pre-emptif veya hedefe yönelik tedavi) kullandıkları, kültür sonuçları ve etken duyarlılıkları, galaktomannan ve HRCT sonuçları değerlendirildi. Fungal infeksiyon tanısında European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC) and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG) kriterleri esas alındı [9].

Formlar araştırmacılar tarafından verilere dönüştürüldü ve değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Science for Windows, Version 19.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal veriler, ortalama ve standart sapma değerleriyle; kategorik yapıdaki veriler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Tüm çözümlenmelerde tip 1 hata sınır değeri <0.05 olarak alındı.

## 3. Bulgular ve Tartışma

Yedi hastanenin 4969 yatan hastası, belirlenen tarihte antifungal kullanımı açısından değerlendirildi. Hastaların %90,8'i (4513) servislerde, % 9,2'si (456) yoğun bakımda takip edilmekteydi. Çalışmanın yapıldığı gün 112 (2,2%) hastaya 115 antifungal reçete edilmişti. 3 hastada kombine antifungal kullanımı mevcuttu. Çalışmaya katılan merkezlerde yatan hastalardaki antifungal kullanım oranı %1,1-3,3 arasında değişmektedir. Merkezlere göre antifungal çeşitleri ve kullanım oranları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Şekil-1). Sayılar az olması nedeni merkezler arasında istatistiksel hesaplamalar her antifungal için yapılamamıştır. Flukonazol için hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Şekil 1 de merkezlere göre antifungal dağılımları görülmektedir.

**Şekil 1.** Merkezlerde kullanılan antifungallerin oranı



**Tablo 1.** Antifungal kullanan hasta grubunun tanımlayıcı bilgileri

Tanımlayıcı bilgiler		n	%
Cinsiyet			
	Kadın	52	46.4
	Erkek	60	53.6
Yatış tanısı			
	Hematolojik malinite	54	48.2
	Solid organ tümörü	9	8
	Organ nakli	4	3.6
	Dahili nedenler	27	24.1
	Cerrahi nedenler	18	16.1
Yattığı klinik			
	Hematoloji-onkoloji	56	50
	Diğer dahili birimler	23	20.5
	YBÜ	20	17.8
	Cerrahi	13	11.7
Antifungal kullanım nedeni			
	Profilaktik	23	20.5
	Ampirik	30	26.8
	Preemptif	21	18.8
	Kanıtlanmış	38	33.9
Kullanılan antifungaller			
	Flukonazol	44	39.3
	Amfoterisin B	12	10.7
	Kasprofungin	19	17
	Anidulafungin	14	12.5
	Posakonazol	8	7.1
	Vorikonazol	12	10.7
	Kombinasyon	3	2.7
İnfeksiyonun lokalizasyonu			
	Bilinmiyor	13	14.6
	Akciğer	23	25.9
	Kan	18	20.2
	İdrar	18	20.2
	GIS*	13	14.6
	Sinüs	1	1.1
	Diğer	3	3.4
	Toplam	89	100

\*Gasto-intestinal sistem

Antifungal kullanan 112 hastanın %50 (n=56) 'si hematoloji-onkoloji kliniklerinde, %20.5'i (n=23) diğer dahili birimlerde, %17.8 i (n=20) yoğun bakımda, %11.7'si (n=13) ise cerrahi birimlerde yatmaktaydı. Hastaların %53.62 si (n=60) erkekti ve ortalama yaş 57.7±16.2(18-94) olarak bulundu. Tablo 1 de hastalar, yatış yerleri, kullanılan antifungaller ve antifungal kullanım nedenleri görülmektedir.

Hastaların yatış tanıları sıklık sırasıyla hematolojik malinite, diğer dahili nedenler, cerrahi nedenler, solid organ tümörü ve organ nakli idi. Primer yatış nedeni mantar infeksiyonu olan yoktu. Hastaların 23'ü (%20,5)

profilaksi amacı ile 89'u (%79,5) tedavi amacı ile antifungal kullanıyordu. Tedavilerin %38'i hedefe yönelik, %26.8'i ampirik ve %18,8'i preemptif olarak tanımlanmıştı. Alta yatan hastalıklara göre antifungal kullanım endikasyonlarının dağılımı tablo 2'de belirtilmiştir.

Tedavi amaçlı antifungal kullanan hastalarda infeksiyon alanlarına göre antifungal kullanımını sorgulandığında; 23 (%25.9) hastada odak alt solunum sistemi olarak belirtilirken kan dolaşım sistemi ve üriner sistem infeksiyonları 18 (%20.2)'er kişide görülmüştür. Tedavi amacı le antifungal tedavi alan 89 hastanın 13'ünde

(%14.6) herhangi bir infeksiyon odağı belirtilmemiştir. Herhangi bir infeksiyon odağı belirlenmemiş olanların tümünün hemato-onkoloji kliniğinde takip edildiği dikkati çekmektedir. Antifungallerin arasında flukonazol %39,3 ile en sık kullanılan antifungaldir. Flukonazolü anidilofungin, kaspofungin ve vorikonazol takip etmektedir.

**Tablo 2.** Yatış nedenleri, altta yatan hastalıklar ve antifungallerin kullanımı endikasyonlarına göre dağılımı

	Ampirik	Preemptif	Kanıtlanmış	Profilaksi	Toplam
<b>Birincil yatış nedeni</b>					
Hematolojik malinite	14	14	6	20	54
Onkolojik tedavi	2	2	3	2	9
Diğer dahili nedenler	10	1	16	0	27
Cerrahi nedenler	4	2	12	0	18
SOT*	0	2	1	1	4
<b>Yatmakta olduğu klinik</b>					
Hemato-onkoloji	14	15	5	20	56
Diğer servisler	1	1	18	3	46
Yoğun bakım	15	6	15	0	20
<b>Antifungaller</b>					
Flukonazol	16	0	13	15	44
Kaspofungin	4	5	7	0	19
Anidilofungin	6	5	10	0	14
Vorikonazol	1	10	1	0	12
Amfoterisin B	6	1	5	0	12
Posakonazol	0	0	0	8	8
Kombinasyon	0	1	2	0	3
<b>Toplam</b>	<b>30</b>	<b>21</b>	<b>38</b>	<b>23</b>	<b>112</b>

\*Solid organ transplantasyonu

Flukonazolün %34.1'inin (15/44) profilaksi, %65.9'unun (29/44) tedavi amaçlı olarak kullanıldığı

dikkat çekmektedir. Profilaktik amaçla kullanılan 23 antifungalın %52.1 (n=15)'i flukonazoldür.

Yatığı kliniğe göre tedavi endikasyonları değerlendirildiğinde en çok pre-emptif antifungal kullanımı hemato-onkoloji kliniğinde %71.4 (15/21) görülürken ampirik tedavi en çok yoğun bakımlarda %50 (15/30) olmuştur. Ampirik tedavide en sık kullanılan ajan kaspofungindir.

Kombinasyon tedavisi alan üç olgu farklı ikili kombinasyonlar almaktaydı. Hepsisi hematolojik maliniteler nedeni ile tedavi görmekteydi. Kombinasyon tedavilerinin ikisi kanıtlanmış biri pre-emptif tedavi olarak tanımlanmıştı.

112 hastanın çalışma günü hastane kayıtları gözlemlendiğinde 69'unda (%61,9) herhangi bir etken üremesi gözlenmemiştir. Beş hastanın ampirik veya pre-emptif olarak başlanan tedavisi etken üremesi olmasına rağmen değişmediğinden bu hastalar kanıta dayalı tedavi olarak değerlendirilmemiştir. Toplamda 43 hastanın örneğinde 44 mantar üremesi saptanmıştır. 35 hastada 36 *Candida* spp. üremesi olmuştur (bir kan kültüründe *C. glabrata* ve *C. albicans* birlikte üremiştir). Etken olarak saptanan *Candida* suşlarının 22 (%61,1)'si *albicans* dışı *Candida* olarak tanımlanmıştır. Yoğun bakım hastalarından izole edilen 9 (%25) *Candida* türünün 5 (%55,5) tanesi "*albicans*" dışı kandidadır. Diğer 8 (18.6%) hastanın dördünde sırasıyla bir *Aspergillus fumigatus*, bir *Trichosporon* spp. bir *Fusarium* spp. ve bir adet de *Cryptococcus neoformans* izole edilmiştir, diğerleri küf türü mantar üremesi olarak tanımlanmış ancak tür tayini yapılmamıştır. *Candida* türlerinin altta yatan hastalıklara ve üreme odaklarına göre dağılımı tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3** Altta yatan hastalık tiplerine ve üreme odaklarına göre kandidaların dağılımı

	<i>Candida albicans</i>	" <i>albicans</i> " dışı <i>Candida</i> spp.
Hematolojik hastalık	3	4
Onkolojik hastalık	1	2
Dahili nedenler	7	9
Cerrahi nedenler	3	6
SOT*	0	1
Örnek türü		
Kan kültürü	8	8
İdrar kültürü	5	12
Diğer	1	2
Toplam	14	22

\*SOT solid organ transplantasyonu

### 3.1. Tartışma

Altta yatan ciddi bir hastalığı olan ve özellikle yoğun bakımlarda yatan hastalarda antibiyotik kullanım oranları ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur [10]. Ancak antifungal kullanımı ile ilgili prevalans çalışmaları kısıtlıdır. Çalışmamız ülkemizin batı bölgesinde altı ilde hizmet veren yedi üçüncü basamak

hastanede gerçekleştirilen erişkin popülasyonda yapılmış en geniş hasta sayısına sahip antifungal prevalans çalışmasıdır.

Tüm merkezlerin ortalamasında hastanede yatan hastalarda antifungal kullanım oranı %2.2 olarak bulunmuştur. Hastaneye yatan hastalarda antifungal kullanımı literatürde %2,7-4 olarak bildirilmekle birlikte çalışmamızın oranlarına benzerdir [9-11]. Çalışmaya katılan merkezler arasında antifungal tercihleri bakımından farklılıklar olsa da yatan hasta sayısına göre antifungal reçeteleme oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması dikkat çekicidir. Merkezler arası antifungal kullanımındaki farklılıkların sadece hekim bazlı olamayacağı hastane eczanelerinin antifungal imkanlarının bu tercihte belirleyici olabileceği düşünülmektedir.

Transplantasyon yapılan ve hematoloji/onkoloji hastalarını takip eden bu yedi merkezde antifungal kullanımının yarısı (n=56) hematoloji-onkoloji birimlerinde olurken, bunu diğer dâhili birimler ve yoğun bakım üniteleri takip etmektedir (sırası ile %20.5 ve %17.8). Hastanenin diğer bölümlerine oranla bu birimlerde antifungal kullanımının yoğun olması beklenen bir durumdur [12,13].

Hastaların sadece beşte birinin profilaksi amaçlı antifungal kullanırken geri kalanının (n=89,%79,5) tedavi amaçlı antifungal kullanıyor olması dikkat çekmektedir. Hastaların büyük bir grubunu hematoloji ve onkoloji hastaları oluşturmasına ve tüm merkezlerde hematopietik kök hücre nakli yapılıyor olmasına rağmen profilaksi oranının düşük olması literatür ile çelişmektedir. Bunun nedeni olarak taramanın hastane bilgi yönetim sisteminden yapılması nedeni ile profilakside sıkça kullanılan flukonazol'un doktor reçetesi dışında (hasta yanından veya dış reçete ile) kullanılması olduğu düşünülmektedir.

Antifungal tedavi alan 89 hastanın %42,7'si (38) kanıtlanmış enfeksiyon nedeni ile tedavi alınmış %33,7'sine (30) ampirik olarak antifungal tedavi başlanmıştır. Profilaktik ve pre-emptif tedavilerin en çok hematoloji/onkoloji servislerinde başlanması şaşırtıcı değildir. Bu hasta grubunda İFİ ile gelişebilecek mortaliteden etkilenme olasılığı yüksektir ve rehberlerde tedavi endikasyonları açık olarak belirtilmektedir. [14-16]. Çalışmanın yapıldığı merkezlerin hepsinde uygun tanı imkanlarının olması, antifungal tedavinin enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından onaylanması ile antifungal tedavi kullananlarda kanıtlanmış enfeksiyon oranını literatüre göre arttırdığı düşünülmektedir [15]. Ampirik ve pre-emptif antifungal tedavi seçenekleri birincil yatış nedeni hematoloji-onkoloji tedavisi olan hastalarda neredeyse eşit sıklıkta kullanılmıştır.

Pre-emptif tedavilerde ekinokandinler ve vorikonazol eşit oranda kullanılmaktadır. Rehber önerileri bu doğrultuda olmakla birlikte LAMB kullanımının daha sıklıkla gözlenmesi ve daha çok kanıtlanmış tedavilerde olması %20 oranında üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan hastalarımızın varlığı ve

“albicans” dışı kandida türlerinin sıklığı ile açıklanabilir [17].

Hematolojik hastalıklar ve hematopietik kök hücre nakillerinde İFİ için profilaksi önerilen hasta grubunda kullanılacak küflere etkili posakonazol rehber önerilerinde öncelikli olarak yer almasına rağmen çalışmamızda flukonazolün yaygın olarak kullanılması diğer ilaçlara erişimde sıkıntı yaşanması ile ilişkili olabilir [18]. Nitekim 7 merkezin beşinde hiç posakonazol kullanılmamıştır.

Literatürde kombinasyon tedavisi sadece kriptokok için önerilmekle birlikte özellikle çalışmamızda ciddi immünsupresyonda olduğu düşünülen septik üç hastada kandida enfeksiyonu ve aspergilloz için kurtarma tedavisi bağlamında kullanıldığı dikkat çekmektedir [19]. Ayrıca özellikle hematolojik malinitelerde radyoloji her ne kadar yardımcı olsa da primer hastalıkların akciğer tutuluşları progresif olduğunda mantar enfeksiyonları ekarte edilemeyeceğinden kurtarma tedavileri agresif olarak kullanılabilir [20].

#### 4. Sonuç

Antifungaller gibi ilaç etkileşiminin sık görüldüğü ilaç gruplarında sadece antifungal kullanımının değil diğer ilaçlar ile etkileşiminin de araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü sağlık çalışanlarında bu farkındalık %50'yi aşmamaktadır [21]. Sonuç olarak antifungal kullanımı ve takibi, akılcı antifungal kullanımı için geniş tabanlı verilere ihtiyaç vardır. Çalışmanın dizaynı nedeni ile kısıtlılıkları vardır. Sadece bir günlük gözlem ile genel antifungal kullanımı hakkında yorum yapmak güç olsa da çalışmaya katılan hastanelerin tümünün üçüncü basamak hastane olması, yatak sayısı ve hizmet verilen bölge nüfusu açısından bakıldığında ülkenin batısı ile ilgili değerli bir veri oluşmuştur.

#### Referanslar

1. Kohler, J.R., Casadevall, A., Perfect, J., The spectrum of fungi that infects humans, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2014, 5, a019273.
2. Enoch, D.A., Yang, H., Aliyu, S.H., Micallef, C., The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections, *Methods in Molecular Biology*, 2017, 1508, 17-65
3. Hilmioglu-Polat, S., Seyedmousavi, S., Ilkit, M., Hedayati, M.T., Inci, R., Tumbay, E., Denning, D.W., Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey, *Mycoses*, 2019, 62, 1, 22-31.
4. Hazar, V., Tezcan Karasu, G., Uygun, V., et al., Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving fluconazole prophylaxis: a multicenter cohort study by the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Study Group, *Medical mycology*, 2019, 57, 2, 161-170.
5. Vallabhaneni, S., Baggs, J., Tsay, S., Srinivasan, A.R., Jernigan, J.A., Jackson, B.R., Trends in antifungal use in US hospitals, 2006-12, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018, 1, 73, 10, 2867-2875.
6. Çağlar, İ., Devrim, İ., Özdemir, H., Şahbudak, Z., Sönmez, G., Buyukcam, A., et al. Antifungal consumption, indications and selection of antifungal drugs in paediatric tertiary hospitals in Turkey: Results from the first national point prevalence survey, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2018, 15, 232-238.
7. Hamdy, R.F., Zaoutis, T.E., Seo, S.K., Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics, *Virulence*, 2017, 18, 8, 6, 658-672.





8. Senol, S, Eren-Kutsoylu, O, Turhan, O, Alp-Cavus, S, Tasbakan, M, et al, The evaluation of antifungal consumption: a point-prevalence survey, *Mycoses*, 2017, 60 (Suppl.), 143-144
9. De Pauw, B, Walsh, T.J, Donnelly, J.P, et al., European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group, *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46, 1813–21.
10. Açıklık A, Tezcan-Keleş, G, Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonlarında Antibiyotik Kullanımı, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017, 4, 1, 571-573.
11. Yeşilkaya, A, Azap, Ö, Aydın, M, Akçil Ok, M, Epidemiology, species distribution, clinical characteristics and mortality of candidaemia in a tertiary care university hospital in Turkey, 2007-2014, *Mycoses*, 2017, 60, 7, 433-439
12. Meyer, E, Schwab, F, Gastmeier, P, Ruden, H, Heininger, A, Antifungal use in intensive care units, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 60, 619-24
13. Gross, B.N, Steib-Bauert, M, Kern, W.V, Knoth, H, Borde, J.P, Krebs, S, et al., Hospital use of systemic antifungal drugs: a multi-center surveillance update from Germany, *Infection*, 2015, 43, 423-9.
14. Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzinger M, Koo S, Meta-Analysis and Cost Comparison of Empirical versus Pre-Emptive Antifungal Strategies in Hematologic Malignancy Patients with High-Risk Febrile Neutropenia, *PLOS ONE*, 2015, 10, 11, e0140930.
15. Cordonnier, C, Pautas, C, Maury, S, Vekhoff, A, Farhat, H, Suarez, F et al., Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial, *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48, 8, 1042-51.
16. Maertens, J, Theunissen, K, Verhoef, G, Verschakelen, J, Lagrou, K, Verbeken, E, Wilmer, A, et al., Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41, 9, 1242-50.
17. Giacobbe, D.R, Maraolo, A.E, Simeon, V, Magnè, F, Pace, M.C, Gentile, I et al., Changes in the relative prevalence of candidaemia due to non-albicans Candida species in adult in-patients: A systematic review, meta-analysis and meta-regression, *Mycoses*, 2020, 63, 4, 334-342.
18. Ethier, M.C, Science, M, Beyene, J, Briel, M, Lehmbecher, T, Sung, L, Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *British Journal of Cancer*, 2012, 106, 10, 1626-37.
19. Tissot, F, Agrawal, S, Pagano, L, Petrikos, G, Groll, A.H, Skiada, A, et al., ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients, *Haematologica*, 2017, 102, 3, 433-444.
20. Dirican, N, Kaviter akciğer lezyonu ile başvuran Hodgkin lenfoma olgusu, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2016, 3, 2, 178-180
21. Özatik, F.Y, Tunga Babaoğlu, Ü, Erol, K, Arslantaş, D, Kaygısız, B, The Assessment of Knowledge and Attitudes of Personnels working in a Training and Research Hospital located in Central Anatolia on Rational Drug Use, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2018, 5, 1, 10-16

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 143-150

## Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor İlişkili Vaskülitlerde Hematolojik Parametrelerin Prognostik Değeri

### Prognostic Value of Hematological Parameters in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis

Özgül Soysal Gündüz<sup>1\*</sup> Aysun Toraman<sup>2</sup>

<sup>1\*</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ramatoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Nefroloji Anabilim Dalı, Manisa Türkiye

e-mail: soysalozgul@gmail.com, aystoraman@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-8149-9311

ORCID: 0000-0003-2290-3342

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özgül Soysal Gündüz

Gönderim Tarihi / Received:21.02.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 24.02.2022

DOI: 10.34087/cbusbed. 1076990

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Nötrofil-Lenfosit oranı (NLO), Platelet-Lenfosit oranı (PLO) ve Monosit-Lenfosit oranı (MLO) dahil olmak üzere hematolojik parametreler, çeşitli hastalıklarda prognoz ve aktivitenin yeni belirleyicileri olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit (AİV) tanısı olan hastalarda NLO, PLO ve MLO'nun hastalık şiddeti ve prognozu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 92 AİV hastasının tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Klinik ve laboratuvar verileri ve hastalık sonuçları kaydedildi. Beş faktör skoru (FFS)  $\geq 2$  olan hastalar ağır hastalık olarak sınıflandırıldı.

**Bulgular:** Ortanca yaşı 60 olan 92 hasta dahil edildi.  $NLO \geq 4.8$  (RR 1.83),  $PLO \geq 151.8$  (RR 2.02) ve  $MLO \geq 0.38$  (RR 1.85) olan hastalarda ciddi hastalık riski daha yüksekti. Korelasyon analizinde, NLO, PLO ve MLO, C reaktif protein düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile pozitif korelasyon gösterdi. NLO, PLO ve MLO remisyon ile ilişkilendirildi. Sadece PLO'su yüksek olan hastalarda nüks oranı daha yüksekti. MLO ayrıca son dönem böbrek hastalığının (SDBY) gelişimi ile de korele idi. NLO, PLO ve MLO düzeyleri yüksek olan hastalarda böbrek tutulumu daha sıktı.

**Sonuç:** Tanı anında NLO, PLO ve MLO'nun AİV şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğunu gösterdik. Bu çalışma AİV'li hastalarda MLO'nun hastalık şiddeti ve SDBY ile ilişkisini gösteren ilk çalışmadır.

**Anahtar Kelimeler:** Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit, Monosit/lenfosit oranı, Nötrofil/lenfosit oranı, Trombosit/lenfosit oranı.

#### Abstract

**Objective:** Hematological parameters including neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and monocyte-lymphocyte ratio (MLR) have been demonstrated as new predictors of prognosis and activity in various diseases. In this study, we aimed to investigate the associations of NLR, PLR and MLR with disease severity and prognosis in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis (AAV).

**Materials and Methods:** Medical records of 92 AAV patients were investigated retrospectively. The clinical and laboratory data, and disease outcomes were recorded. The patients having five factor score (FFS)  $\geq 2$  were categorized as severe disease.

**Results:** 92 patients with a median age of 60 years were included. Patients with  $NLR \geq 4.8$  (RR 1.83),  $PLR \geq 151.8$  (RR 2.02) and  $MLR \geq 0.38$  (RR 1.85) had higher risk of severe disease. In correlation analysis, NLR, PLR and MLR were positively correlated with C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate (ESR). NLR, PLR and MLR were associated with remission.

**Conclusion:** Only the patients with high PLR had higher relapse rate. MLR was also correlated with development of end-stage renal disease (ESRD). Renal involvement was more frequent in patients with high levels of NLR, PLR and MLR.

**Conclusions:** We showed that NLR, PLR and MLR at diagnosis were associated with the severity and prognosis of AAV. This is the first study, showing the correlation of MLR with disease severity and ESRD in patients with AAV.

**Keywords:** Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, Monocyte / lymphocyte ratio  
Neutrophil / lymphocyte ratio, Platelet / lymphocyte ratio.

## 1. Introduction

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis (AAV) are life-threatening diseases characterized by necrotizing vasculitis of small and medium-sized vessels. According to clinical manifestations and pathological features, AAV is classified as granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), eosinophilic GPA (EGPA), and renal limited vasculitis (RLV) [1]. They are associated with increased morbidity and mortality because of the involvement of vital organs which result in renal failure, alveolar and gastrointestinal hemorrhage and myocarditis.

AAV have a particular predilection for kidneys; rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is frequently observed, and end-stage renal disease (ESRD) develop approximately in 25% of these patients [2]. The long-term survival of patients with AAV has improved over the past decades; a 5-year survival rate in many cases was reported as high as 80% [3]. The disease has transformed into a chronic pattern including remission and relapse periods with novel management regimens. One of the major challenges in the treatment is absence of reliable biomarkers for activity and prognosis. Due to the limited value of conventional inflammation markers such as C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), it is essential to establish new prognostic markers predicting renal and patient survival at diagnosis and early stages of AAV. In recent years, several hematological parameters obtained from complete blood count (CBC) including neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and monocyte-lymphocyte ratio (MLR) have been demonstrated as new predictors of prognosis in inflammatory, neoplastic, and cardiovascular diseases. Higher levels of NLR and PLR were found to be associated with poor prognosis in coronary artery diseases and some gynecological and hepatobiliary malignancies [4-7]. It has been reported that NLR level is correlated with mortality in acute coronary syndrome [4]. A recent study [8] showed that PLR was more sensitive indicator of inflammation than NLR in hemodialysis patients. MLR has also proven to be a new prognostic factor in patients with coronary artery disease, malignancy and tuberculosis [9-11].

Although there have been few studies [12-15] showing the relation of NLR and PLR with disease activation and prognosis in vasculitis, MLR has not been researched before in AAV. Therefore, we designed a retrospective study to investigate the utility of NLR, PLR, and MLR to assess the disease severity and prognosis in patients with AAV.

## 2. Materials and methods

This study is a retrospective study approved by the Ethics Committee (date/number: 01.07.2020/20.478.486/429). We included 92 immunosuppressive drug-naïve patients with AAV, followed up in the Departments of Nephrology and Rheumatology in a single tertiary care center between 2004 and 2019. All patients met the classification criteria adopted at the 2012 Chapel Hill Consensus Conference for the diagnosis of GPA, MPA, EGPA, or RLV [1]. RLV was defined as biopsy-proven idiopathic pauci-immune glomerulonephritis without other symptoms of systemic disease. The patients with vasculitis secondary to other diseases such as Henoch-Schönlein purpura, systemic lupus erythematosus, cryoglobulinemia, malignancy and infection were excluded from the study.

Medical records of the patients were examined, and demographic, clinical, laboratory and biopsy findings, treatment and follow-up data were obtained. We recorded laboratory parameters at admission including ESR, CRP, CBC, renal and liver function tests, and urine analysis. Anti-neutrophil cytoplasmic and perinuclear antibodies (c-ANCA and p-ANCA) were analyzed by immunofluorescence method.

Vasculitis specific findings at presentation including purpura and other skin findings, pulmonary involvement, arthritis, and gastrointestinal, cardiovascular, and neurological manifestations were recorded. Renal involvement was defined as biopsy proven pauci-immune glomerulonephritis, active urinary sediment, and/or increase in serum creatinine. We used 24-hour proteinuria in the analysis. Hematuria is defined as the count of urinary erythrocytes at high power field (Urinary erythrocytes /high power field in microscopy). The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by the short Modification of Diet in Renal Disease Study equation (MDRD) formula [16].

Vasculitis activation and severity was evaluated with the five-factor score (FFS) system determined and suggested by the French Vasculitis Study Group [17]. FFS consists of five items: (1) age > 65, (2) Cardiac failure, (3) Gastrointestinal involvement, (4) Renal failure (plasma creatinine concentration > 1.7 mg/dL [150 micromole/L]), (5) Absence of ear, nose and throat (ENT) involvement (its presence is associated with a better prognosis). One point is given for the presence of each factor. The FFS score ranges from 0 to 2. In the absence of any of these items, a score of zero is given, 1 point for an item and 2 points for two or more items. This scoring system has been shown to

be associated with prognosis and severity of vasculitis [17]. We defined the group of severe AAV as having FFS  $\geq 2$ .

End-stage renal disease was defined as eGFR < 15 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> or requirement of RRT for > 3 months. Relapse was defined as the reactivation of vasculitis in any system. Remission was the absence of vasculitic lesions or symptoms in any organ, with or without treatment.

### 2.1. Statistics

Statistical analysis was performed using SPSS version 21.0 (21st edition; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed as median (interquartile range, IQR), categorical variables as numbers and percentages. The significance of the difference between the two groups was analysed using the chi-square test and Fisher's Exact Test in terms of categorical variables and the Mann-Whitney U test in continuous variables. Spearman correlation analysis was done to find the relationship between NLR, PLR and MLR and other clinical and laboratory variables. In comparative analysis, the odds ratio (OR) of variables with  $p < 0.05$  was evaluated using univariate and multivariate binary logistic regression analysis. ROC (Receiver Operator Characteristics Curve) analysis was performed to determine the optimal cut-off values of NLR, PLR, and MLR. Relative risk (RR) was analysed using contingency tables and chi-square test.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## 3. Results and Discussion

### 3.1. Demographic and diagnostic characteristics of the patients

92 patients with a median age of 60 years were included in the study. The median duration of the disease was 68 months. According to the clinical classification, we identified 23 patients (25%) with MPA, 46 (50%) with GPA, 19 (21%) with RLV, and 4 (4%) with EGPA. Twenty-seven patients with GPA and all patients in MPA and RLV group had renal involvement. 43 patients with AAV patients had lung involvement. The rates of neurological, joint, ENT, and skin manifestations were noted as 10%, 31%, 45%, and 25%, respectively. ANCA-positivity was detected in 74 patients (80%). Median CRP and ESR were 31 mg/L and 57 mm/h, respectively. The median values of NLR (4.74), PLR (182.46), and MLR (0.40) were calculated. The demographic characteristics and laboratory data at diagnosis were shown in Table 1.

### 3.2. Comparison of variables between patients with and without severe AAV

The disease severity and prognosis were evaluated with FFS. The patients were divided into two groups according to the FFS values at diagnosis; FFS < 2 was found in 36 patients and FFS  $\geq 2$  in 56 patients. There was no difference between the two groups in terms of gender and ANCA positivity. The patients with FFS  $\geq 2$  were older. Among laboratory findings, median creatinine and ESR were substantially higher in patients with FFS  $\geq 2$ . A significant decrease was

**Table 1.** Baseline characteristics of patients with AAV (n=92)

Variables	Values
<b>Demographic data</b>	
Age (year)	60.00 (19.75)
Male gender (n,%)	48 (63.2)
Disease duration (month)	39.00 (74.00)
SBP (mmHg)	130.00 (30.00)
DBP (mmHg)	80.00 (20.00)
<b>Clinical classification (n, %)</b>	
MPA	23 (25.0)
GPA	46 (50.0)
RLV	19 (21.1)
EGPA	4 (3.9)
<b>FFS (n, %)</b>	
FFS < 2	36 (39.0)
FFS $\geq 2$	56 (61.0)
<b>Laboratory parameters at diagnosis</b>	
Hemoglobin (g/dL)	10.05 (3.65)
White blood cell ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	9.82 (5.62)
Neutrophil ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	6.68 (5.32)
Lymphocyte ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	1.60 (0.98)
Monosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0.61 (0.38)
Platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	268.00 (133.75)
MPV (fl)	8.70 (1.28)
NLR	4.74 (5.79)
PLR	182.46 (140.97)
MLR	0.40 (0.41)
Creatinine (mg/dL)	3.17 (4.37)
Serum albumin (g/dL)	3.20 (1.20)
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	23.30 (70.20)
CRP (mg/L)	31.00 (76.00)
ESR (mm/h)	57.00 (49.00)

Values are expressed as a median (interquartile range, IQR) and number (n) (%)

AAV: ANCA-Associated Vasculitis, ANCA: Antineutrophil Cytoplasmic Antibody, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, MPA: Microscopic Polyangiitis, GPA: Granulomatosis with Polyangiitis, EGPA: Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, FFS: Five Factor Score, MPV: Mean Platelet Volume, NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, PLR: Platelet /Lymphocyte Ratio, MLR: Monocyte/Lymphocyte Ratio, e-GFR: Estimated Glomerular Filtration Rate, CRP: C-Reactive Protein, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

detected in lymphocyte count ( $1.97 \times 10^3/\mu\text{L}$  vs  $1.40 \times 10^3/\mu\text{L}$ ,  $p=0.001$ ) in patients with FFS  $\geq 2$ . We found higher levels of NLR, PLR and MLR in patients with FFS  $\geq 2$ . Levels of hematuria, and proteinuria were significantly higher in patients with severe AAV. The comparison of the variables between the patients with and without severe AAV is given in Table 2.

**Table 2.** Comparison of variables between patients with and without severe AAV

Variables	FFS<2 (n:36)	FFS≥2 (n:56)	p
<b>Demographic data</b>			
Age at diagnosis (years)	53 (18.75)	65 (14.25)	<0.001
Male gender (n,%)	19(39.58)	29 (60.42)	0.980
ANCA positivity (n,%)	23 (37.70)	38 (62.30)	0.959
<b>Acute reactants at diagnosis</b>			
ESR (mm/h)	35 (42)	67 (48)	<0.001
CRP (mg/L)	20.50 (75.53)	33 (77.00)	0.283
<b>Laboratory results at diagnosis</b>			
WBC (x10 <sup>3</sup> /μL)	9.65 (6.39)	9.95 (5.33)	0.899
Hemoglobin (g/dL)	12.25 (4.25)	9.50 (2.33)	0.001
Platelet (x10 <sup>3</sup> /μL)	252.00 (203.25)	282.50 (133.75)	0.778
Neutrophil (x10 <sup>3</sup> /μL)	6.32 (4.25)	7.35 (5.37)	0.364
Lymphocyte (x10 <sup>3</sup> /μL)	1.97 (1.23)	1.40 (6.77)	0.001
Monocyte (x10 <sup>3</sup> /μL)	0.60 (0.30)	0.69 (0.52)	0.826
NLR	3.57 (3.23)	5.65 (5.64)	0.011
PLR	136.35 (174.64)	194.33 (115.99)	0.043
MLR	0.34 (0.26)	0.49 (0.41)	0.017
Creatinine (mg/dl)	0.79 (0.86)	3.85 (2.85)	<0.001
Serum albumin (g/dL)	3.80 (1.37)	3.00 (0.84)	0.001
AST (U/L)	22.0 (8.0)	19.5 (17.0)	0.260
ALT (U/L)	20.50 (16.50)	17.50 (16.25)	0.118
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	95.59 (42.24)	15.30 (14.05)	<0.001
Hematuria (mg)	0.00 (51.00)	2450.00 (205.75)	<0.001
Proteinuria (g/L)	0.00 (1400.00)	(3382.50)	<0.001

Values are expressed as a median (interquartile range, IQR) and number (n) (%)

AAV: ANCA-Associated Vasculitis, ANCA: Antineutrophil Cytoplasmic Antibody, FFS: Five Factor Score, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, CRP: C-Reactive Protein, WBC: White Blood Cell, NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, PLR: Platelet/Lymphocyte Ratio, MLR: Monocyte/Lymphocyte Ratio, AST: Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine Aminotransferase, eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate

### 3.3. Association of NLR, PLR and MLR with clinical and laboratory findings

In correlation analysis, NLR, PLR and MLR were positively correlated with CRP ( $r=0.378$ ,  $p=0.002$ ;  $r=0.531$ ,  $p<0.001$ ;  $r=0.402$ ,  $p=0.001$ , respectively) and ESR ( $r=0.403$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.386$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.397$ ,  $p=0.001$ , respectively). NLR, PLR and MLR were inversely correlated with serum albumin ( $r=-0.413$ ,  $p<0.001$ ;  $r=-0.312$ ,  $p=0.006$ ;  $r=-0.387$ ,  $p<0.001$ , respectively). NLR and MLR were negatively related with eGFR ( $r=-0.359$ ,  $p=0.001$ ;  $r=-0.387$ ,  $p=0.002$ , respectively). All correlation analysis summarized in Table 3.

The optimal cut-off of NLR, PLR and MLR for severe AAV (FFS  $\geq 2$ ) was extrapolated by calculating the area under the receiver operator characteristic curve (AUROC) and selecting the maximised sum of sensitivity and specificity. The cut off values of NLR, PLR, MLR for severe disease were found to be 4.8 (sensitivity 61%, specificity 70%), 151.8 (sensitivity 74%, specificity 64%) and 0.38 (sensitivity 68%, specificity 67%), respectively (Figure 1).

We assessed the associations between the high levels of NLR (NLR  $\geq 4.8$ ), PLR (PLR  $\geq 151.8$ ) and MLR (MLR  $\geq 0.38$ ) and clinical findings with the chi-square test. The Patients with renal involvement (57% vs. 28%,  $p = 0.031$ ), neurological involvement (86% vs. 46%,  $p = 0.047$ ), and dialysis requirement at diagnosis (71% vs. 35%,  $p = 0.002$ ) exhibited the larger proportion of high NLR than without.

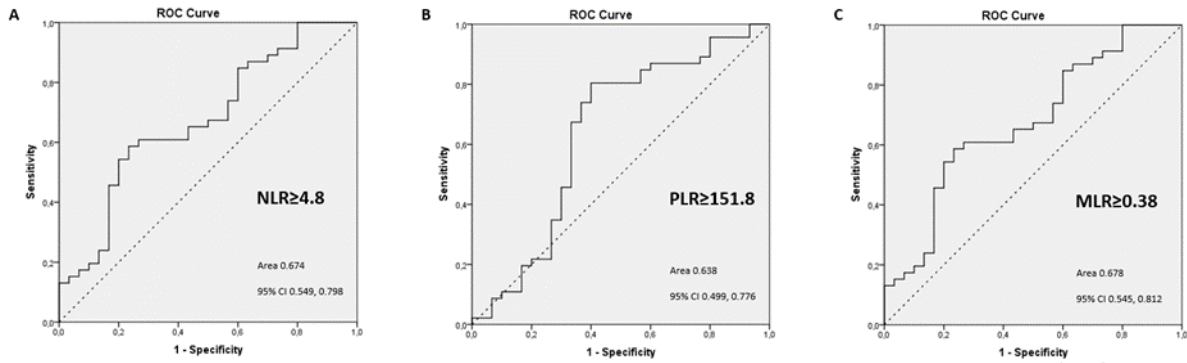
The patients with high PLR had greater proportion of renal involvement (67% vs. 33%,  $p = 0.011$ ), dialysis requirement at diagnosis (84% vs 42%,  $p < 0.001$ ), pulmonary involvement (70% vs. 47%,  $p = 0.04$ ), and neurological involvement (100% vs. 55%,  $p = 0.021$ ). MLR was higher in patients with renal involvement (64% vs. 33%,  $p = 0.030$ ) and required dialysis at diagnosis (88% vs 32%,  $p=0.001$ ). Whereas the patients with skin manifestations exhibited the less proportion of high MLR that those without (22% vs. 60%,  $P = 0.033$ ).

**Table 3.** Correlation of NLR, PLR, and MLR with demographic and laboratory findings in AAV

	NLR		PLR		MLR	
	r	p	r	p	r	p
Age (year)	0.319	0.005	0.106	0.364	0.113	0.182
CRP (mg/L)	0.378	0.002	0.531	<0.001	0.402	0.001
ESR (mm/h)	0.403	0.001	0.386	0.001	0.397	0.001
Albumin (mg/dL)	-0.413	<0.001	-0.312	0.006	-0.442	<0.001
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-0.359	0.001	-0.215	0.062	-0.387	0.002
Proteinuria (g/24 h)	0.032	0.788	0.073	0.540	0.077	0.559
Hematuria (HPF)	0.178	0.132	0.107	0.368	0.257	0.042

NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, PLR: Platelet /Lymphocyte Ratio, MLR: Monocyte/Lymphocyte Ratio, CRP: C-Reactive Protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, e-GFR: Estimated Glomerular Filtration Rate, HPF: high power field





ESR was increased in patients with high NLR ( $p = 0.002$ ), PLR ( $p < 0.001$ ), and MLR ( $p = 0.003$ ). The group with FFS  $\geq 2$  at diagnosis exhibited the higher levels of NLR, PLR and MLR than those without as mentioned above.

### 3.4. Relative risk of severe AAV based on FFS

When we analysed relative risk, the patients having NLR  $\geq 4.8$  (RR 1.83, 95% CI 1.05-3.18,  $p = 0.019$ ), PLR  $\geq 151.8$  (RR 2.02, 95% CI 1.22-3.32,  $p = 0.001$ ), and MLR  $\geq 0.38$  (RR 1.85, 95% CI 1.07- 3.17,  $p = 0.013$ ) had a significantly higher risk of severe AAV than those not having (Figure 2).

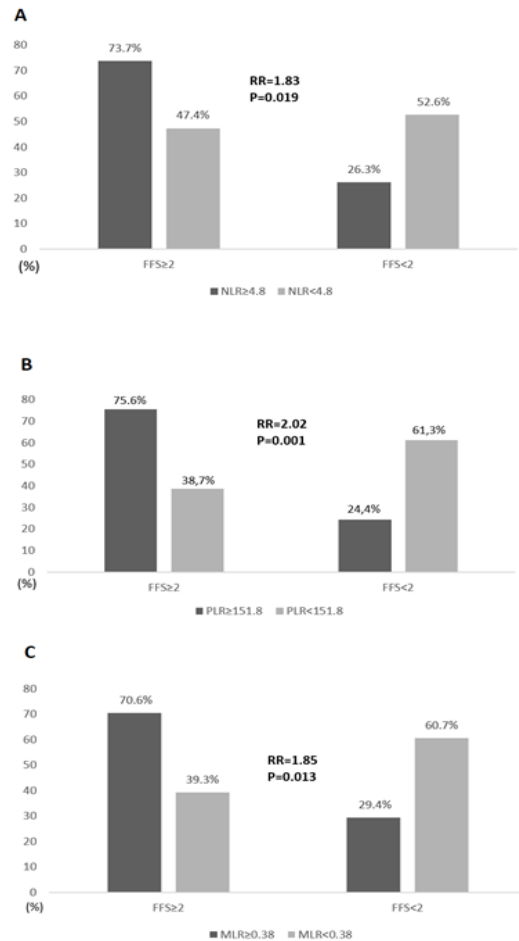
### 3.5. Association of NLR, PLR and MLR with renal and patient outcomes

12 patients died during the study period. We found no association between mortality and NLR, MLR, and PLR. Twenty-four patients with renal involvement reached ESRD during follow up. ESRD was associated with only higher MLR (73% vs 45%,  $p = 0.036$ ).

Out of 92 patients, 60 (65%) achieved disease remission with induction therapy. Relapse occurred at 30 patients (33%) in our patients. In the groups with high levels of NLR, PLR and MLR, the remission rates were found to be decreased than those without (40% vs. 63%,  $p=0.048$ ; 49% vs. 73%,  $p=0.035$ ; 42% vs. 74%,  $p = 0.016$ , respectively). Only high PLR was associated with relapse rate (81% vs. 51%,  $p = 0.017$ ).

### 3.6. Univariable and multivariable binary logistic regression analysis

Since age, creatinine, ESR, NLR, PLR, and MLR exhibited significant differences between patients with and without severe AAV, these categorical variables based on the cut-off of each one were included in the univariable binary logistic regression analysis. Creatinine  $\geq 2.1$  mg/dl (OR 41.000), ESR  $\geq 52$  mm/h (OR 6.300), age  $\geq 58$  years (OR 5.333), NLR  $\geq 4.8$  (OR 3.111), PLR  $\geq 151.8$  (OR 4.894), and MLR  $\geq 0.38$  (OR 3.709) were associated with severe AAV. When we performed the multivariable binary logistic regression analysis, only age at the time of diagnosis, creatinine, and ESR were the independent predictors of severe AAV at diagnosis (Table 4).



**Figure 2.** A The patients having NLR  $\geq 4.8$  had a significantly higher risk of severe AAV than those not having (RR 1.83, 95% CI 1.05-3.18,  $p = 0.019$ ). B The patients having PLR  $\geq 151.8$  had a significantly higher risk of severe AAV than those not having (RR 2.02, 95% CI 1.22-3.32,  $p = 0.001$ ). C The patients having MLR  $\geq 0.38$  had a significantly higher risk of severe AAV than those not having (RR 1.85, 95% CI 1.07-3.17,  $p = 0.013$ ). NLR neutrophil–lymphocyte ratio, PLR platelet–lymphocyte ratio, MLR monocyte–lymphocyte ratio, RR relative risk, CI confidence interval.

### 3.7. Discussion

In this study, we evaluated the association of NLR, PLR, and MLR with the disease activity, and prognosis of AAV at diagnosis in 92 immunosuppressive drug-naïve patients in a single center. In present study, NLR  $\geq 4.8$  (RR 1.83), PLR  $\geq 151.8$  (RR 2.02), and MLR  $\geq 0.38$  (RR 1.85) could predict the disease severity. In terms of disease outcomes in AAV, there was a significant relationship between NLR, PLR, and MLR at diagnosis and remission, but not with mortality. Only the patients with high PLR had higher relapse rate. All these hematological parameters were associated with renal involvement and dialysis requirement at diagnosis

but solely MLR was correlated with development of ESRD.

In recent years, NLR, PLR, and MLR have been reported as potential new markers of systemic inflammation. The neutrophils, lymphocytes, monocytes, and platelets play an active role in inflammation. The neutrophil count generally increases in proportion to the severity of the inflammatory event. Active neutrophils are closely related to AAV pathogenesis and play a critical role as both target and effector cells.

**Table 4.** Univariable and multivariable binary logistic regression analyses for severe AAV.

Covariates	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	OR	95% confidence interval	p	OR	95% confidence interval	p
Creatinine $\geq 2.1$ (mg/dl)	41.000	10.783, 155.900	<0.001	128.267	8.907, 18047.128	<0.001
ESR $\geq 52$ (mm/h)	6.300	2.170, 18.292	0.001	9.987	1.367, 72.976	0.023
Age $\geq 58$ (years)	5.333	1.958, 14.528	0.001	9.122	1.309, 63.576	0.026
NLR $\geq 4.8$	3.111	1.188, 8.147	0.021	0.687	0.051, 9.240	0.777
PLR $\geq 151.8$	4.894	1.814, 13.200	0.002	1.982	0.189, 20.796	0.569
MLR $\geq 0.38$	3.709	1.288, 10.685	0.015	0.205	0.012, 3.578	0.277

In contrast to neutrophils, the lymphocyte count decreases in most of autoimmune inflammatory diseases. The number of CD4 + T cells were found to be low in GPA [18]. Platelets also play a significant role in inflammation, thrombosis, and cardiovascular pathophysiology. In general, number of platelets increases in the active phase of AAV. Platelets and some soluble molecules lead to vascular damage by mediating the inflammatory response [19]. Monocyte, another critical cell in inflammation, is one of the cell types that express ANCA antigens and mediate most of the systemic inflammatory effects in AAV [20]. Therefore, it was thought that in patients with systemic vasculitis, NLR, PLR and MLR could reflect the inflammatory burden and the ratio of 2 cells was more reliable than a single hematological parameter.

In previous studies, the correlation of NLR and PLR with disease activity and prognosis was shown in systemic rheumatological diseases such as Takayasu's arteritis [21], Behcet's disease [22], Kawasaki disease [23], Henoch Schönlein purpura [24], and systemic lupus erythematosus [25]. Kılıç E et al. [26] reported that NLR and PLR could be useful parameters in clinical practice to assess the disease activity in patients with rheumatoid arthritis. There are only a few studies demonstrating the clinical role of these ratios in patients with AAV [14, 15]. NLR was found to be significantly higher in patients with GPA than control group [12, 14]. Ahn et al. [13] showed that the patients having NLR  $\geq 5.9$  exhibited severe AAV and higher relapse rates than the patients having NLR  $< 5.9$  at diagnosis. NLR and PLR were related with histopathological findings and mortality in a study of 54 patients with RPGN most of

whom were diagnosed as AAV [27]. Similarly, Huang et al.[28] showed that high NLR could predict increased mortality in 188 patients with AAV . In our study, NLR was increased in patients with renal involvement and dialysis requirement at diagnosis. Therefore, patients with AAV, who have high NLR at admission, should be closely monitored for renal functions and renal outcomes.

The association between the platelet parameters and disease activity has been reported in autoimmune diseases such as AAV, inflammatory bowel disease, ankylosing spondylitis (AS), Behcet's disease, and RA [29]. During acute inflammation, the number and volume of platelets increase and they trigger the alternative complement pathway in patients with AAV. In recent years PLR was defined as a marker of inflammation to determine severity and prognosis of AAV. Park et al. [15], reported that the AAV patients with PLR  $\geq 272$  had higher risk of severe disease. In this study, the disease was more severe in patients with PLR  $\geq 151.8$ , and renal, pulmonary, and neurological involvements were increased in these patients. In a recent study, it was revealed that increased PLR at diagnosis was associated with renal involvement but not with other organ involvement in patients with GPA [30]. Although no significant association between PLR and relapse was reported previously, we found that the patients with high PLR at admission had higher relapse rates at follow-up. Thus, it can be speculated that the patients with high PLR at diagnosis should be followed up more frequently and attentively due to the relapse risk.



Recently, few studies have demonstrated that MLR may also predict the activity and prognosis in rheumatological diseases. For example, MLR was reported to increase in AS and associated with CRP and ESR [31]. In patients with gout, increased MLR was observed in correlation with the degree of inflammation during the attacks [32]. Our study revealed that renal involvement, dialysis requirement at admission and ESRD at follow up were more common in patients with high MLR than in those without. This is the first study in the literature showing the relation of MLR with disease severity and ESRD in AAV patients.

Higher NLR, PLR and MLR were associated with decreased remission rate in our patients that wasn't mentioned in previous studies. This suggests that these parameters at diagnosis can be useful in planning the treatment regimen. We speculate that a higher NLR, PLR and MLR may indicate active vasculitis, and may support the possibility of a good response to immunosuppressive therapy.

In clinical practice, ESR and CRP are the most commonly used inflammatory parameters to assess the current activity of AAV. However, they have limited ability to distinguish inflammatory and infectious events and to predict renal and patient outcomes. The quantitative and qualitative changes of CBC parameters in rheumatologic disorders are not only related with the disease activity but also with clinical findings and prognosis. We also found that NLR, PLR, and MLR were associated with higher ESR and CRP. ESR was also one of the independent predictors of severe AAV at diagnosis in our population.

The retrospective design is the main limitation of our study. The absence of a standardised follow-up protocol may have complicated the interpretation of data. The number of patients and a long follow-up of time are the strengths of our study.

#### 4. Conclusion

In conclusion, CBC is a cost-effective and simple laboratory test and may assess the degree of inflammation. New parameters such as NLR, PLR, and MLR may indicate systemic inflammation. Although there are studies in the literature showing the association of NLR and PLR with disease activity, and prognosis in patients with AAV, our study also showed this relation with MLR. Moreover, MLR was the only parameter related to ESRD in our patients. The association of NLR, PLR, and MLR with renal prognosis, remission, and relapse suggests that they may be used to decide the follow-up and treatment strategies in AAV. As a result, our study suggests that NLR, PLR, and MLR at diagnosis can be used to predict the severity and prognosis of AAV.

Conflict of Interest Statement: The authors have declared that there is no declarations of interest.

Financial Support: This study was not supported by any fund.

#### References

- Jennette, J.C, Falk, R, Bacon, P, et al., *2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides*, 2013.
- Moiseev, S, Novikov P, Jayne, D, et al., End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2017, 32(2), 248-253.
- Mukhtyar, C, Flossmann, O, Hellmich, B, et al., Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force, *Annals of the rheumatic diseases*, 2008, 67(7), 1004-1010.
- Bhat, T, Teli, S, Rijal, J, et al., Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review, *Expert review of cardiovascular therapy*, 2013, 11(1), 55-59.
- Proctor, M, McMillan, D, Morrison, D, et al., A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer, *British journal of cancer*, 2012, 107(4):695-699.
- Wang, D, Yang, J.X, Cao, D.Y, et al., Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma, *Oncotargets Therapy*, 2013, 6, 211-216.
- Azab, B, Shah, N, Akerman, M, et al., Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction, *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2012, 34(3), 326-334.
- Turkmen, K, Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients, *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*, 2013, 2013, 670.
- Nishijima, T.F, Muss, H.B, Shachar, S.S, et al., Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2015, 41(10):971-978.
- Naranbhai V, Kim S, Fletcher H, et al. The association between the ratio of monocytes: lymphocytes at age 3 months and risk of tuberculosis (TB) in the first two years of life, *BMC medicine*, 2014, 12(1), 120.
- Ji, H, Li, Y, Fan, Z, et al., Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment, *BMC cardiovascular disorders*, 2017, 17(1), 90.
- Abaza, N.M, Abd El-Latif, E.M, Gheita, T.A, Clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with granulomatosis with polyangiitis, *Reumatologia Clinica (English Edition)*, 2019, 15(6), 363-367.
- Ahn, S.S, Jung, S.M, Song, J.J, et al., Neutrophil to lymphocyte ratio at diagnosis can estimate vasculitis activity and poor prognosis in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective study, *BMC nephrology*, 2018, 19(1), 187.
- Küçük, H, Göker, B, Varan, Ö, et al., Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio in renal prognosis of patients with granulomatosis with polyangiitis, *Renal failure*, 2017, 39(1), 273-276.
- Park, H.J, Jung, S.M, Song, J.J, et al., Platelet to lymphocyte ratio is associated with the current activity of ANCA-associated vasculitis at diagnosis: a retrospective monocentric study, *Rheumatology international*, 2018, 38(10), 1865-1871.
- Levey, A.S, Stevens, L.A, Schmid, C.H, et al., A new equation to estimate glomerular filtration rate, *Annals of internal medicine*, 2009, 150(9), 604-612.
- Guillevin, L, Pagnoux, C, Seror, R, et al., The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort, *Medicine*, 2011, 90(1),19-27.
- Berden, A.E, Kallenberg, C.G, Savage, C.O, et al., Cellular immunity in Wegener's granulomatosis: characterizing T lymphocytes, *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2009, 60(6), 1578-1587.
- Rondina, M.T, Weyrich, A.S, Zimmerman, G.A. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases, *Circulation research*, 2013, 112(11), 1506-1519.
- Brunini, F, Page, T.H, Gallieni, M, et al., The role of monocytes in ANCA-associated vasculitides, *Autoimmunity reviews*, 2016, 15(11), 1046-1053.
- Pan, L, Du, J, Li, T, Liao, H, Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study, *BMJ open*, 2017, 7(4), e014451.

22. Yuksel, M, Yildiz, A, Oylumlu, M, et al., Novel markers of endothelial dysfunction and inflammation in Behçet's disease patients with ocular involvement: epicardial fat thickness, carotid intima media thickness, serum ADMA level, and neutrophil-to-lymphocyte ratio, *Clinical Rheumatology*, 2016, 35(3), 701-708.
23. Chantasiriwan, N, Silvilairat, S, Makonkawkeyoon, K, et al., Predictors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease, *Paediatrics and international child health*, 2018, 38(3), 209-212.
24. Park, C.H, Han, D.S, Jeong, J.Y, et al., The Optimal Cut-Off Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Prognosis in Adult Patients with Henoch-Schönlein Purpura, *PloS one*, 2016, 11(4), e0153238.
25. Kim, H.A, Jung, J.Y, Suh, C.H, Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for diagnosing infections in patients with systemic lupus erythematosus, *Clinical rheumatology*, 2017, 36(11), 2479-2485.
26. Kilic, E, Rezvani, A, Toprak, A, et al., Evaluation of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in rheumatoid arthritis, *Dicle Medical Journal*, 2016, 43(2), 241-247.
27. Toraman, A, Neşe, N, Özyurt, B.C, et al., Association between neutrophil-lymphocyte & platelet lymphocyte ratios with prognosis & mortality in rapidly progressive glomerulonephritis, *The Indian Journal of Medical Research*, 2019, 150(4), 399.
28. Huang, L, Shen, C, Zhong, Y, et al., The association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with all-cause mortality in Chinese patients with MPO-ANCA associated vasculitis, *Clinical and Experimental Medicine*, 2020,1-8.
29. Gasparyan, A.Y, Ayzvazyan, L, Mukanova, U, et al., The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases, *Annals of laboratory medicine*, 2019, 39(4), 345-357.
30. Kucuk, H, Tecer, D, Goker, B, et al., Platelet/lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with granulomatosis with polyangiitis, *Advances in Rheumatology*, 2020, 60.
31. Huang, Y, Deng, W, Zheng, S, et al., Relationship between monocytes to lymphocytes ratio and axial spondyloarthritis, *International Immunopharmacology*, 2018, 57, 43-46.
32. Kadiyoran, C, Zengin, O, Cizmecioglu, H.A, et al., Monocyte to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio, and red cell distribution width are the associates with gouty arthritis, *Acta Medica (Hradec Králové)*, 2019, 62(3), 99-104.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 151-158

## Diyabetik Sıçan Deri Yara İyileşmesinde Probiyotik Etkisi

### Effect of Probiotics on Diabetic Rat Skin Wound Healing

Müge Karakayalı<sup>1</sup>, Tuna Önal<sup>2</sup>, Mustafa Öztatlıcı<sup>2</sup>, Rabia Duruşma<sup>2</sup>, Tuğba Çavuşoğlu<sup>3</sup>, Erdoğan Kocamaz<sup>2</sup>, İbrahim Tuğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp, İzmir, Türkiye.

<sup>2</sup>Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa, Türkiye.

<sup>3</sup>Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa, Türkiye.

e-mail: muge.karakayali@idu.edu.tr, tuna.onal@cbu.edu.tr, mustafa.oztatlici@cbu.edu.tr, durusma.rabia35@gmail.com, tugbagurpinar@gmail.com, erdogan.kocamaz@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5779-4102

ORCID: 0000-0002-3650-4046

ORCID: 0000-0001-9914-7122

ORCID:0000-0002-5521-9267

ORCID:0000-0002-4787-8561

ORCID:0000-0002-5508-0461

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Müge Karakayalı

Gönderim Tarihi / Received:25.02.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 07.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1078611

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Diyabetik deri yarası kronik, tedavisi zor ve maliyetli bir patolojidir Probiyotikler (PB) yeni ürünler olup barsak mikrobiyotasını düzenleyerek cilt yaralarının iyileşme sürecini olumlu yönde etkilerler. Ancak mekanizmaları bilinmemektedir. Bu çalışmada diyabetik sıçan deri yarasına PB katkısı morfolojik parametreler, oksidatif stres, apoptoz, damarlanma, inflamasyon ve bağ doku açısından mekanizmalar araştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Sıçanlar 50 mg/kg intraperitoneal Streptozotosin kullanılarak diyabetik hale getirildi. Sırt bölgesinde 1x1cm tam kat deri defekti yapıldı ve NBL Probiotic Gold preparatı PB olarak oral gavaj ile uygulandı. Yara iyileşmesinin 7. gününde örnekler alındı. Histokimyasal olarak HE boyamaları ile morfolojik inceleme ve skorlama yapıldı. Örnekler, immünohistokimyasal yöntem ile eNOS, Kaspas 3, IL-10, VEGF ve Kollagen1 ile boyandı ve H-skor ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Tam kat deri defekti ile oluşan yaranın iyileşmesinde PB kullanımı morfometrik skorlamada anlamlı bir hızlanma ve olgunlaşma sağladı. Yara yerinde hasara bağlı oluşan eNOS, Kaspas 3 ve IL-10 artışı ile VEGF ve Kollagen1 azalışının PB ile anlamlı bir şekilde geri döndürüldüğü izlendi.

**Sonuç:** PB için deride kronik, zor ve maliyetli yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisinin klinikte hasta yaşam kalitesini arttıracığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Deneysel Diyabet, Probiyotik, Deri, Yara İyileşmesi, Oksidatif Stres, Apoptoz, Damarlanma.

#### Abstract

**Objective:** Treatment of diabetic skin wound is a chronic, difficult and expensive pathology. Probiotics (PB) are new products which affects the skin wound healing process positively by regulating the intestinal microbiota. However, the mechanisms are unknown. In this study, the mechanisms of PB contribution to diabetic rat skin wound in terms of morphological parameters, oxidative stress, apoptosis, vascularization, inflammation and connective tissue were investigated.

**Materials and Methods:** Rats were made diabetic using 50 mg/kg intraperitoneal Streptozotocin. A 1x1cm full-thickness skin defect was made in the back area and NBL Probiotic Gold preparation was applied as PB by oral gavage. Samples were obtained on the 7th day of wound healing. Morphological examination and scoring were performed by histochemical HE and MT staining. The samples were stained with eNOS, Caspas 3, IL-10, VEGF and Collagen1 by immunohistochemistry and evaluated with H-score.

**Results:** The effect of PB in the healing of the wound formed by a full-thickness skin defect provided a significant acceleration and maturation in morphometric scoring. It was observed that the increase in eNOS, Kaspas 3 and IL-10, and the decrease in VEGF and Collagen1 due to damage at the wound site were significantly reversed by PB.

**Conclusion:** It was thought that the positive effect of PB on chronic, difficult and costly wound healing in the skin would increase the quality of life of the patients in the clinic.

**Keywords:** Apoptosis, Experimental Diabetes, Oxidative Stress, Probiotic, Skin, Wound Healing, Vascularization.

## 1. Giriş

Diyabetik deri hasarının onarım süreci, geçici olarak örtüşen pıhtılaşma, inflamasyon, migrasyon-proliferasyon ve yeniden şekillenme aşamalarını içerir. Oluşan hiperglisemik durumun iyileşme ve kronikleşmeye doğrudan etkisi bulunmaktadır. Diyabetik durum keratinosit ve fibroblast aktivitesini ile çoğalma ve göçü etkileyerek antimikrobiyal savunmayı azaltır ve oksidatif stresi artırır. Oksidatif stresdeki artış Nitrik Oksit Sentaz (NOS) üzerinden olup hızlı iyileşmeyi engelleyen kritik bir durumdur. Diyabetik deride normale göre daha fazla inflamatuvar hücre, ödem ve granülasyon dokusu oluşumu izlenmektedir. Tüm bu olumsuz etkiler diyabetik yara iyileşmesini kötü yönde etkileyerek iyileşmeyi geciktirir [1].

Mikrobiyota ile oluşan biyolojik süreçlerin değişimleri özellikle probiyotik (PB) uygulamalarına bağlı farklı etkiler son zamanlarda önemli araştırma konusu olmuştur. PB kullanımı barsak florasını değiştirerek diğer organ ve dokularda etki göstermektedir. Deride bulunan mikrobiyota hem barsakta olan değişikliklerden hem de ilaca bağlı etkileşimlerden dolayı patolojik durumlarda önemli olabilmektedir [2].

DeneySEL diyabetik yara iyileşmesinde araştırmalarda kullanılan parametreler morfolojik ve protein ekspresyonları şeklinde olmaktadır. Morfolojik parametreler içerisinde makroskobik iyileşme, reepitelizasyon, kapiller, enflamatuvar hücre ve fibroblast sayısı ile kollajen fibriller ve yağ bezleri bulunmaktadır. Bu parametreler HE ve Mason trikrom boyama üzerinden morфометrik ölçüm ve skorlama ile saptanmaktadır. Protein ekspresyonu parametreleri olarak oksidatif stres, apoptoz, inflamasyon, vaskülarizasyon ve matriks belirteçleri; immünohistokimyasal, blot ve PCR teknikleri ile gösterilmektedir [3,4,5].

PB ile regüle edilen barsak bakterilerinin yara iyileşmesine olumlu katkılar sağladığı gösterilmiştir. PB deride hem inflamasyonu hem de immün cevabı modüle ederek etkili olabilmektedir. İyileştirmeyi hızlandırması, olgunlaştırması, enfeksiyonları önlemesi ve immün hücreleri uyarması ile özellikle iyileşmeyen kronik yaralarda umut verici olabilmektedir. En çok kullanılan PB suşları *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus rhamnosus* olup sıçan, fare ve tavşan gibi birçok hayvan modelinde [2,6] ve insan klinik çalışmalarında [7] etkisi gösterilmiştir [8].

PB uygulaması için deride yara iyileşmesine etkileri bilinmesine rağmen iyileşmeyen diyabetik yaralar için etkisi ve mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir [9,10]. Bu çalışmada, PB kullanımının diyabetik sıçan

deri yara iyileşmesi üzerine etkileri histolojik ve immunohistokimyasal olarak incelendi.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1 DeneySEL Model

Tüm deney boyunca MCBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 250±50 gram ağırlığında toplam 20 adet yetişkin erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Denekler özel kafelerde optimal koşullarda beslendi. 22°C'lik sabit sıcaklıkta, nem kontrollü ve otomatik olarak kontrol edilen günde 12 saat ışık parlaklığına maruz bırakılan klimalı bir odada tutuldu. Diyabet oluşturmak için erişkin erkek sıçanlarda 50 mg/kg tek doz intraperitoneal Streptozotosin (STZ) uygulandı. İki hafta sonrası açlık kan şekeri 250mg/dL üzeri olan denekler diyabetik kabul edildi. Her bir denekte sırt bölgesinde 1 adet 1x1 cm tam kat deri defekti yapıldı [11].

Denekler diyabetik olan (D) ve olmayan (ND) olarak iki gruba ayrıldı. Her grup içinde SF (Kontrol) ile PB (Deney) uygulanan iki grup oluşturuldu. Her grupta (ND-K, ND-PB, D-K ve D-PB) 5 denek olmak üzere toplam 20 denek kullanıldı [12]. PB uygulama için Nobel-Farma'dan temin edilen enfektif olmayan ve içinde 2,5x10<sup>9</sup> *Enterococcus faecium*, 2,5x10<sup>9</sup> *Lactobacillus acidophilus*, 2,5x10<sup>9</sup> *Lactobacillus rhamnosus*, 2,5x10<sup>9</sup> *Bifidobacterium longum*, 2,5x10<sup>9</sup> *Bifidobacterium bifidum* probiyotik bakterileri içeren NBL Probiotic Gold Preparatı ile oral gavaj yoluyla beslendi. *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus acidophilus* NCFM®, yaklaşık 200.000 ila 210.000 koloni oluşturan birim (CFU) doza karşılık gelen 200 mg/gün dozunda, deneyden beş gün önce başlayıp ötenaziye kadar günde bir kez oral olarak uygulandı [13].

### 2.2 Histopatolojik Analiz

Yara iyileşmesinin 7. gününde makroskobik iyileşme için fotoğraflar alınıp ImageJ ile değerlendirildi. Mikroskobik iyileşme için yara yerinden örnekler alındı. Parafin bloklardan mikrotom ile yaklaşık 5 µm kalınlığında kesitlere aktarıldı. Kesitler 56°C derecede etüv içinde deparafinize edildikten sonra azalan alkol serilerinden geçirildi ve sonra akarsu altında yıkandı. Histopatolojik inceleme için Hematoksilin Eozin (HE) boyamaları yapıldı. Morfolojik parametreler olarak reepitelizasyon, kapiller, enflamatuvar hücre ve fibroblast sayıları ile kollajen fibriller ve yağ bezleri kullanıldı. Morфометrik ölçüm ve skorlama ile değerlendirildi. Kör olarak +1 ile +5 arasında değerlendirilen görüntülerin ortalaması alındı [14-16].

### 2.3 İmmünohistokimyasal Analiz

İmmünohistokimyasal incelemeler için ise alınan kesitler deparafinize edildikten sonra %3'lük hidrojen peroksit ile endojen peroksit inaktivasyonu yapıldı. Antijen

retrieval için 37°C'de 10 dk tripsin ile inkübasyon yapıldıktan sonra kesitler PBS ile yıkandı. Daha sonra nonspesifik bağlanma bölgelerinin bloklanması için kesitler üzerine bloklama solüsyonu damlatıldı. Bu basamaktan sonra PBS ile yıkama yapılmadan primer antikorlar anti-endothelial NOS (sc-7271, Santa Cruz), anti-kaspaz3 (Santu Cruz, sc-56053), IL-10 (Santu Cruz), VEGF (Santu Cruz) ve Kollajen 1 (Santu Cruz) ile +4°C'de 1 gece inkübasyon yapıldı. Ertesi gün kesitler PBS ile yıkandıktan sonra immun reaksiyonun gözlenmesi için DAB ile inkübe edildi. Mayer's hematoksilen ile de çekirdek boyaması yapıldı ve kesitler entellan ile kapatıldı [17-19].

#### 2.4 İstatistik Analiz

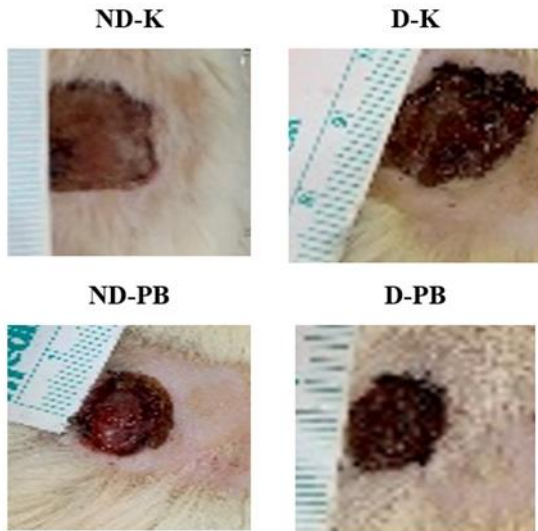
İmmünohistokimyasal boyamaların skorlanması için h-skor analizi yapıldı. Her örnekte 10 kesit, 30 alanda X40'luk objektif de boyanma yoğunluğu dikkate alınarak dokular değerlendirildi; 0: hiç boyanma yok, 1: zayıf boyanma, 2: orta boyanma, 3: kuvvetli/şiddetli boyanma kabul edilerek değerlendirildi. Elde edilen verilerin GraphPad Prism 3.1 programı ile istatistiksel analizi yapıldı. Tek yönlü varyans analizi testi kullanılarak gruplar arası farklar kıyaslandı. Çoklu grup karşılaştırmaları için Post hoc testlerinden Tukey's testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi [20].

### 3. Bulgular ve Tartışma

#### 3.1 Histopatolojik Bulgular

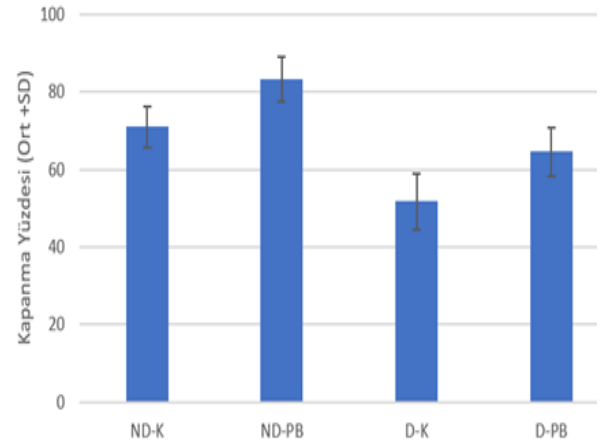
##### 3.1.1 Makroskobik Bulgular

Makroskobik değerlendirme amacı ile ND örneklerle karşılaştırıldığında D örneklerinde yaranın daha geç iyileştiği izlendi. PB uygulaması ile D örneklerde ND örneklere göre daha etkili olduğu gözlemlendi (Resim 1).



**Resim 1.** Deneysel Gruplarında 7. gün yara makroskobik iyileşmesine PB uygulamasının hızlandırıcı ve olgunlaştırıcı etkisi. Örneklerin ImageJ ile yapılan alan ölçümlerinde PB uygulamasının ND örneklerde anlamlı ve D örneklerde oldukça anlamlı hızlı ve daha iyi tedavi yaptığı bulundu (Şekil 1).

#### İyileşmenin Makroskobik Ölçümü

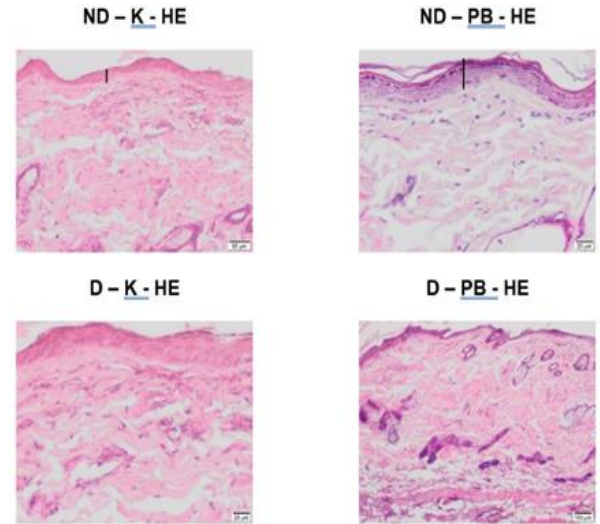


**Şekil 1.** Deneysel Gruplarında 7. gün yara makroskobik iyileşmesine PB etkisi. PB uygulaması ile yaranın daha hızlı kapandığı görüldü.

#### 3.1.2 Mikroskobik Bulgular

##### 3.1.2.1 Histolojik Bulgular

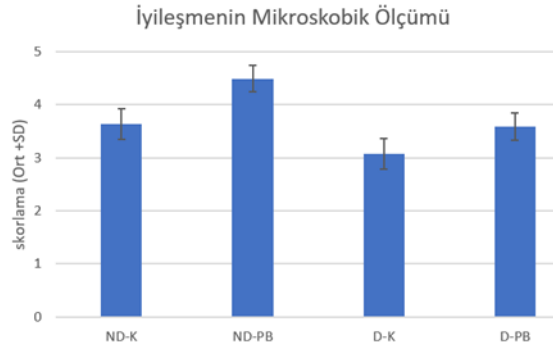
Mikroskobik değerlendirmede amacı ile yapılan inceleme sonrasında alınan 7. gün deri örneklerinde yapılan HE boyamaları reepitelizasyon, kapiller sayısı, enflamatuar hücre, fibroblast sayısı, kollajen fibriller ve yağ bezleri açısından incelendi. Yara mikroskobik iyileşmesine parametreleri için incelendiğinde PB uygulaması ile re-epitelizasyon, bez, hücre sayısı ve yeni kan damarları oluşumunun arttığı gözlemlendi (Resim 2).



**Resim 2.** Deneysel Gruplarında yara mikroskobik iyileşmesinin karşılaştırılması. PB uygulaması ile örneklerde reepitelizasyon, kapiller, enflamatuar hücre ve fibroblast sayıları ile kollajen fibriller ve yağ bezlerinin görünümü. Siyah çizgi epitel göstermektedir.

Morfometrik analizde ND örneklerde PB etkisi anlamlı bulundu. D örneklerinde PB etkisinin daha anlamlı olduğu gözlemlendi (Şekil 2).

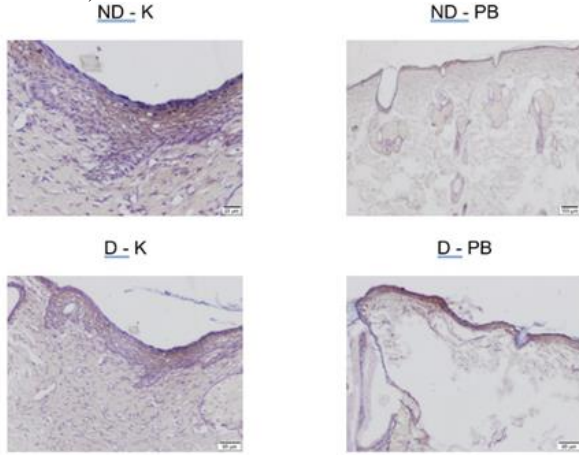




**Şekil 2.** İyileşmeye PB etkisi için histolojik parametrelerin skorlaması. Her parametre için +1 ile +5 arasında değerlendirilen deney gruplarında tüm parametrelerin ortalaması.

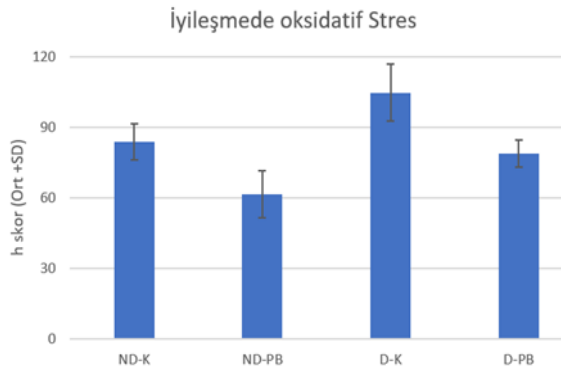
### 3.1.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

Yapılan uygulamaların oksidatif stres ile ilişkisini göstermek için yapılan e-NOS İHK örneklerinde hasara neden olan serbest radikallerin uygulamalar ile azaltılarak yara iyileşmesini hızlandırdığı görüldü (Resim 3).



**Resim 3** Yara iyileşmesinde eNOS İHK boyanma görüntüleri.

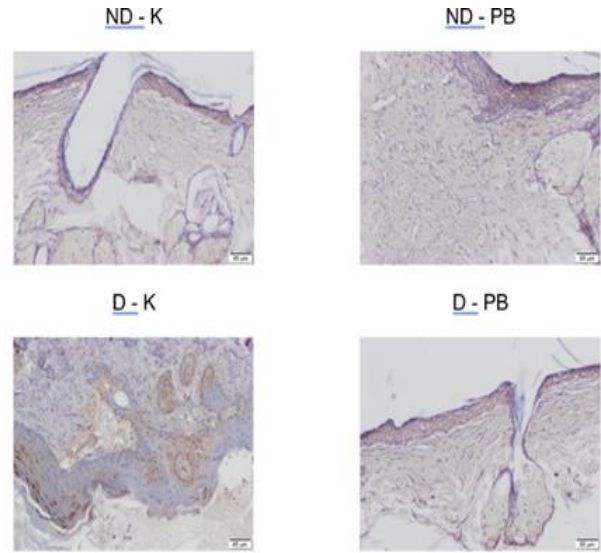
Yara iyileşmesinde eNOS boyanmalarının H-skor ile değerlendirilmesi ile ND grubunda PB uygulamasının anlamlı, D örneklerinde ise etkisinin daha anlamlı bir şekilde oksidatif stresi azalttığı saptandı (Şekil 3).



**Şekil 3.** Yara iyileşmesinde eNOS İHK boyanma görüntülerinin h-skor ile değerlendirilmesi.

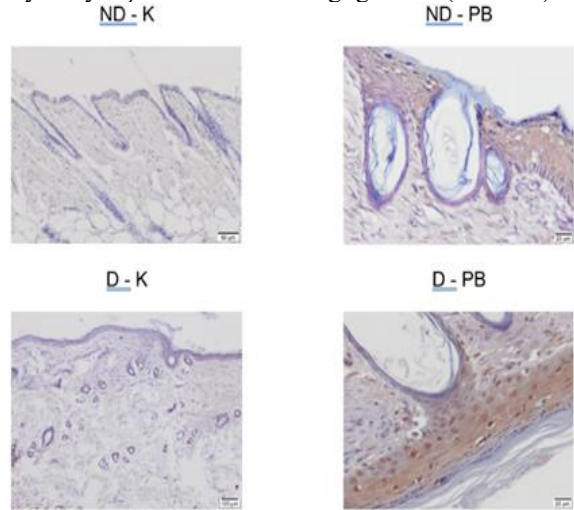
Yapılan uygulamaların apoptoz ile ilişkisini göstermek için yapılan Kaspaz 3 İHK örneklerinde hasar sonrası gerçekleşen apoptozun PB uygulaması ile azaltılarak yara iyileşmesini hızlandırdığı görüldü (Resim 4).

Yara iyileşmesinde Kaspaz 3 boyanmalarının h-skor ile değerlendirilmesinde PB uygulamalarının ND grupta PB tedavi edici etkisi anlamlı olup, D örneklerinde bu etkinin daha anlamlı olduğu bulundu (Şekil 4).



**Resim 4.** Yara iyileşmesinde Kaspaz 3 İHK boyanma görüntüleri.

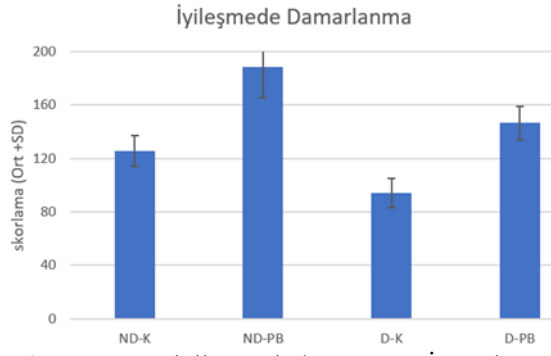
Damarlanma için yapılan VEGF İHK örneklerinde hasar sonrası damarlanmanın artarak kanlanmanın sağlandığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı görüldü (Resim 5).



**Resim 5.** Yara iyileşmesinde VEGF İHK boyanma görüntüleri.

Yara iyileşmesinde VEGF boyanmalarının h-skor ile değerlendirilmesinde PB uygulamalarının ND ve D örneklerde oldukça anlamlı bir şekilde damarlanmayı arttırdığı bulundu (Şekil 5).

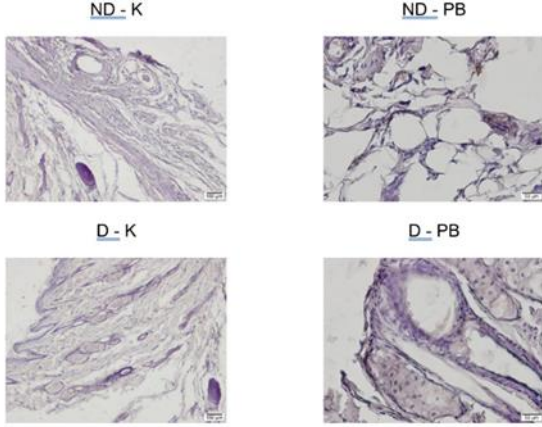




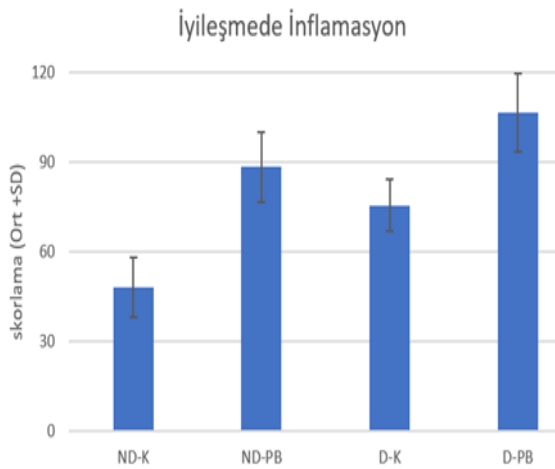
**Şekil 5.** Yara iyileşmesinde VEGF İHK boyanma görüntülerinin H-skor ile değerlendirilmesi.

PB uygulamasının inflamasyon ile ilişkisini göstermek için yapılan IL-10 İHK örneklerinde hasarın tamir ve tedavisinde önemli bir sorun olan inflamasyonun PB uygulamalar ile azaltılarak yara iyileşmesini hızlandırdığı görüldü (Resim 6).

**Resim 6.** Yara iyileşmesinde IL-10 İHK boyanma görüntüleri.

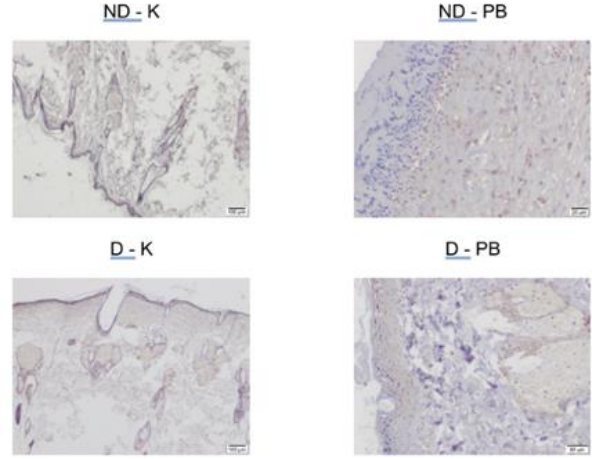


Yara iyileşmesinde IL-10 boyanmaların H-skor ile değerlendirilmesinde PB uygulamalarının özellikle D örneklerde ise oldukça anlamlı bir şekilde inflamasyonu azalttığı saptandı (Şekil 6).



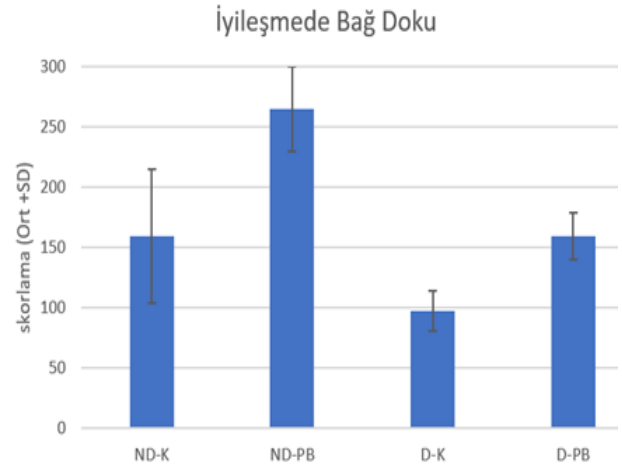
**Şekil 6.** Yara iyileşmesinde IL-10 İHK boyanma görüntülerinin H-skor ile değerlendirilmesi.

PB uygulamasının bağ dokusu ile ilişkisini göstermek için yapılan kollajen 1 İHK örneklerinde hasarın tedavisinde önemli bir faktör olan bağ doku ve matris yapımının kollajen lif sayısını artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı izlendi (Resim 7).



**Resim 7** Yara iyileşmesinde kollajen 1 İHK boyanma görüntüleri.

Yara iyileşmesinde kollajen 1 boyanmaların h-skor ile değerlendirilmesinde PB uygulamalarının ND için anlamlı D örneklerinde PB etkisinin oldukça anlamlı bir şekilde bağ dokuyu güçlendirdiği saptandı (Şekil 7).



**Şekil 7.** Yara iyileşmesinde Kollajen 1 İHK görüntülerinin h-skor ile değerlendirilmesi.

### 3.2 Tartışma

Bu çalışmada PB uygulamasının oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyonu azalttığı ve artan damarlanma ve bağ dokusu yapımı üzerinden iyileşmeyi hızlandırarak daha etkin bir tedavinin sağlandığı anlaşıldı. PB desteğinin deride kronik, zor ve maliyetli yara iyileşmesi için kaliteli iyileşmeyi sağlayacağı düşünüldü.

PB barsak mikrobiyotasının manüple edilmesi deri yara iyileşme sürecini olumlu yönde etkilemektedir [10,21]. Yara iyileşmesi çalışmaları, esas olarak yara ortamının çok yönlü doğası nedeniyle inflamasyon, çoğalma, yeniden epitelizasyon ve yeniden şekillenme dahil olmak

üzere çeşitli hücrel ve onarım aşamalarını bütünleştiren karmaşık bir süreçtir. Farelerde, tavşanlarda ve domuzlarda diyabetik ve beslenmeyle ilgili akut veya kronik yaraları taklit etmek için kullanılabilir çeşitli olası klinik öncesi modeller bulunmaktadır. Bir çalışma için uygun bir model belirlendikten sonra, araştırmacıların yara ilerlemesinin zaman içinde izlenmesini sağlayacak uygun ve tekrarlanabilir yöntemleri seçmesi gerekir. İyileşme için değerlendirmede yara takibi, makroskobik görüntü analizi ve yara biyopsisi üzerinden yapılacak mikroskobik incelemeler ile kullanılabilir [22-24]. Çalışmamızda kullandığımız diyabet, tam kat deri defekti ve uygulama modeli önceki çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Bağırsak mikrobiyotasını PB ile destekleme deride de indirek yolla olumlu tepkilere neden olmaktadır. İyileşme sürecinin tüm aşamalarını ve ayrıca bağırsak-deri iyileşme mekanizmalarını anlamak, tedavi edilemeyen kronik diyabetik yaralarda önemli olmaktadır [25]. Sıçanlarda perioperatif oral PB uygulamasının deri yaralarının iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, yetişkin sıçanlara 15 gün boyunca ağızdan kontrol olarak günde 250 mg oral maltodekstrin ve PB olarak *Lactobacillus paracasei* LPC-37, *Bifidobacterium lactis* HN0019, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus acidophilus* HN001 preparatı NCFM® 250 mg/gün dozunda verilmiştir. Deneklerin 3, 7 ve 10. günlerde yapılan incelemelerinde yara kontraksiyonu PB grupta kontrollere göre daha hızlı iyileşme olmuş ve yara alanı küçük bulunmuştur. PB grupta 3. günden 7. güne kadar artan fibrozis gözlenmiştir. Deneklerde 10. günde tip I kollajen ve 7. günde ise tip III kollajen üretimi artmıştır. PB uygulaması için inflamatuvar fazı azaltarak, fibrozis sürecini geriletirerek ve kollajen birikimini artırarak yara alanının daha olgun tedavisi sağlanmıştır [26,27]. Bu bulgular ile bizim sonuçlarımız uyumlu ve paraleldir. Çalışmamızda diyabetik deneklerde daha anlamlı bir tedavinin sağlanmış olması farkını ve önemini ortaya koymaktadır.

PB kullanımının tip 2 diyabetik hastalarda ayak ülserlerinde oluşan yaraların tedavisi amaçlı bir çalışmada genomik analiz yapılmıştır. Hastaların 10 hafta boyunca iki haftada bir alınan sürüntü ve debrütman örneklerinde yapılan 16 sRNA PCR örneklerinde diyabetik grupta oldukça azalan bir mikrobiyom saptanmıştır. Bunun içerisinde çok düşük yoğunlukta bir grubun anlamlı bir şekilde farklı olduğu bulunmuştur. Bu tür yaralarda tüm hastalarda büyük çoğunlukla deri stafilkokları saptanırken diğer bakteriyel grupların hastalarına göre değişiklik göstermiştir. Ancak bu değişiklikler anlamlı bulunmamıştır [28,29]. Bizim çalışmamızda benzer değişikliklerin olduğu düşünüldü. Bu anlamda yapılacak analizde diyabetin getirdiği farklılıkların ve PB tedavisinin etkisinin önemli olacağı düşünüldü.

Deve sütünün antidiyabetik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sütte bulunan 14 tür bakteri içeren PB kullanılmış, deneklerde şeker ve lipid düzeylerinin düştüğü, pankreas, karaciğer ve böbrek morfolojisinin

düzeltilmesi, kludin-1 ve müsin 2 üzerinden epitel bütünlüğünün korunduğu saptanmıştır [12]. Ayrıca PB kullanımı PI3K/AKT yolu üzerinden etkilediği gösterilmiştir [30]. Deri yara iyileşmesinde PB etkisinin bakıldığı bir çalışmada 2x2cm tam kat tek yara modelinde kontrole karşılaştırıldığında PB kullanılan örneklerde 3.günde yara alanında diyabetik grupta %15, PB grubunda %10 iyileşme görülmüştür. 7.günde kontrolde %20 iken, PB grubunda %30 anlamlı iyileşme saptanmıştır. 10.gün örneklerinde her iki grupta %80 benzer iyileşme gösterilmiştir [12,23]. Çalışmamızda elde edilen benzer iyileşme süreçlerinde oluşan olumlu etkide PB için sistemik antidiyabetik katkısının da olabileceği düşünüldü.

Deri yara iyileşmesinde oksidatif stres etkisinin reaktif oksijen türlerini artırarak yaranın etrafındaki M2 fenotip makrofajlarını yukarı doğru düzenlenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, yara kapanmasını iyileştirmek için granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör salınımının da katkısı anlaşılmıştır. Benzer şekilde deferoksamin için oksidatif stresin azalmasını ve kronik diyabetik yaralarda yeni damar yapımı ve rejenerasyonu sağladığı bulunmuştur. Bu etkinin hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 alfa aktivasyonu üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu şekilde yara vaskülaritesi, deri kalınlığı, kollajen birikimi ve gerilme mukavemeti belirgin şekilde artarak yara iyileşmesini hızlandırmıştır. Ayrıca A, C ve E vitaminleri antioksidanlar ve propolis gibi faktörler yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Bu etki için glutatyon (GSH) ve GSH/glutatyon disülfid oranını artırdığı, TNF düzeyini azaltıp IL-10 artırabileceği düşünülmüştür. N-asetil sisteinli antioksidanın endotel hücre fonksiyonunu ve anjiyogenezi iyileştirmiştir. Bu tedavilerin diyabetik yara iyileşmesi ve anjiyogenesis için önemi ortaya konmuş ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür [30,31]. Anjiyogenez, yara pıhtısını ve granülasyon dokusunu organize ederek yeni kan damarları yapar ve yara iyileşmesinde çok önemli bir rol oynar. Bu dinamik süreçte, hücre dışı matris (HDM) ortamından gelen sinyallerin etkisi altındadır. VEGF, anjiyopietin, fibroblast büyüme faktörü ve dönüştürücü büyüme faktörü beta yara anjiyogenezinde güçlü anjiyojenik sitokinler olarak bilinmektedir. Spesifik endotelial HDM reseptörleri, yara onarımı sırasında kan damarlarındaki değişiklikler için kritik öneme sahiptir [32]. Deri defektlerinde oksidatif stres oluşumu ve NOS artışının patoloji ve iyileşme ile ilişkisi gösterilmiştir. Antioksidan tedavinin iyileşmede hızlanmayı ve yaranın daha iyi tamir edildiği bilinmektedir. Bu etkinin endotelial NOS baskılanması ile sağlandığı saptanmıştır [33, 34]. Çalışmamızda oksidatif stres ve damarlanma parametreleri olarak kullanılan VEGF ve eNOS için PB uygulamasının önceki çalışmalardan farklı olarak diyabetik deri yara iyileşmesine katkı sağladığı saptandı. Bitki ekstraktları gibi birçok tedavi yöntemi ile Mikrobiyom çeşitliliğinin kaybı genellikle uzun süreli inflamasyona ve yara iyileşme sürecinin gecikmesine neden olur. Son araştırmalar, yerel mikrobiyota ile etkileşime ek olarak, bağırsak mikrobiyotasındaki

değişikliklerin, antimikrobiyal moleküller üreterek, bağışıklık ve inflamatuvar yanıtı düzenleyip yara iyileşme sürecini olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir [35]. Önceki çalışmalarda bağırsak ve deri mikrobiyotasının etkileştiği öne sürülmüştür. Bu teoriye göre, bağırsak bakterileri, inflamatuvar sitokin ekspresyonunun salınımını modüle ederek uzaktan deri iyileşmesine müdahale edebilir. Bu nedenle, barsak mikroflorasını modüle etmek, iyileşme sürecini iyileştirmek için önemli bir strateji olabilir. Barsak mikrobiyotasının modülasyonu için kullanılan yöntemler, diyet değişikliklerine ek olarak prebiyotikler, probiyotikler, simbiyotikler ve dışkı naklidir. Ticari PB ürünler bilinen ve miktarı belirlenmiş bakterileri içerir. Klinik durumlarda en uygun suşlar Laktobasiller (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*) ve *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium lactis*) olmaktadır. PB kullanımı ve iyileşme arasındaki ana bağlantı, doku onarımı üzerinde olumlu etkileri olabilen inflamasyonun modülasyonudur [36-39]. Literatürdeki tüm bulgular ile sonuçlarımızın uyumlu olmasının yanı sıra diyabetik olgularda etkinin daha belirgin olması önemli bir fark olarak düşünüldü.

#### 4. Sonuç

Diyabete bağlı deri yara iyileşmesi zor ve maliyetli aynı zamanda istenilen etkin tedaviyi sağlayamayan bir durumdur. PB için oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyonu azaltması, damarlanma ve kollagen oluşumunu artırması ile özellikle diyabetik yara iyileşmesini hızlandırdığı anlaşıldı. PB uygulaması ile deride kronik, zor ve maliyetli yara iyileşmesi açısından klinikte yararlı olacağı ve hasta yaşam kalitesini arttıracığı düşünüldü.

#### 5. Teşekkür ve Bilgilendirme

2020-058 proje numarası ile Manisa Celal Bayar üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

#### Referanslar

1. Tsiouris, C.G, Kelesi, M, Vasilopoulos, G, Kalemkerakis, I, Papageorgiou, E.G, The efficacy of probiotics as pharmacological treatment of cutaneous wounds: Meta-analysis of animal studies, *European Journal of Pharmacological Sciences*, 2017, 104,230–239.
2. Johnson, T.R, Gómez, B.I, McIntyre, M.K, et al., The Cutaneous Microbiome and Wounds: New Molecular Targets to Promote Wound Healing, *International Journal of Molecular Science*, 2018, 19, 2699.
3. Ponugoti, B, Xu, F, Zhang, C, Tian, C, Pacios, S, Graves, D.T, FOXO1 promotes wound healing through the up-regulation of TGF- $\beta$ 1 and prevention of oxidative stress, *Journal of Cell Biology*, 2013, 28;203,327-43.
4. Satish Patel, Shikha Srivastava, Manju Rawat Singh, Deependra Singh, Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 112, 108615.
5. Tan, J.L, Lash, B, Karami, R, et al., Restoration of the healing microenvironment in diabetic wounds with matrix-binding IL-1 receptor antagonist. *Commun Biology*, 2021, 4, 422.
6. Fijan S, Frauwallner A, Langerholc T, et al. Efficacy of Using Probiotics with Antagonistic Activity against Pathogens of Wound Infections: An Integrative Review of Literature, *Biomed Res Int*, 2019, 2019,7585486.

7. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology, *British Journal of Dermatology*, 2020,182,39–46.
8. Campos LF, Tagliari E, Casagrande TAC, Noronha L, Campos ACL, Matias JEF. Effects Of Probiotics Supplementation On Skin Wound Healing In Diabetic Rats. *Arq Bras Cir Dig*, 2020, 8,33(1), e1498.
9. Drago F, Gariazzo L, Cioni M, Trave I, Parodi A. The microbiome and its relevance in complex wounds. *Eur J Dermatol*, 2019, 1,29,6-13.
10. He Zhou, Xue Zhao, Lin Sun, Yujia Liu, You Lv, Xiaokun Gang, Guixia Wang, "Gut Microbiota Profile in Patients with Type 1 Diabetes Based on 16S rRNA Gene Sequencing: A Systematic Review,Disease Markers, vol. 2020,11.
11. Gürpınar, T., Ekerbiçer, N., Uysal, N., Barut, T., Tarakçı, F., & Tuğlu, M.I. The effects of the melatonin treatment on the oxidative stress and apoptosis in diabetic eye and brain. *The Scientific World J*, 2012, <https://doi.org/10.1100/2012/498489>
12. Ebaid, H., Abdel-salam, B., Hassan, I. et al. Camel milk peptide improves wound healing in diabetic rats by orchestrating the redox status and immune response. *Lipids Health Dis*, 2015,14, 132.
13. Akhoundzadeh K, Vakili A, Shadnough M, Sadeghzadeh J. Effects of the Oral Ingestion of Probiotics on Brain Damage in a Transient Model of Focal Cerebral Ischemia in Mice. *Iran J Med Sci*, 2018, 43,32-40.
14. Beyhan G, Yücel B. Koca, Mahmud Ö., MI Tuğlu, Matrix changes due to the toxic effects of metronidazole in intestinal tissue of fish (*Onchorhynchus mykiss*), *Chemosphere*, 2016,44,1605-1610.
15. I Aydemir, MM Özkut, F Fırat, A Gümürüdü, DH Sal, K Erdoğan, A Göker, Effects of stem cells applications on oxidative stress and apoptosis during implantation. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 2019,7, 229.
16. Birinci H., Halıcıoğlu BŞ., Öztatlıcı M., Yüncü M. Sisplatinin Neden Olduğu Nefrotoksisite ve Ultrastrüktürel Hasar Üzerine Kurkuminin Koruyucu Etkisi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2021, 8, 598- 605.
17. 17.-BA Altan, O Sokucu, MM Ozkut, S Inan and histological investigation of the effects of low-level laser therapy on orthodontic tooth movement *Lasers in medical science*, 2012,27 (1), 131-140.
18. Öztürk Ş., Ceyda L.,Öztürk Ş.,(2021)Deneyisel Karaciğer Rezeksiyonu Oluşturulmuş Ratlarda Rejenerasyon ve Apoptozun Değerlendirilmesi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2021,4, 621 – 626.
19. Busra SEN , Mehmet İbrahim TUĞLU , (2020),Farklı İki Yöntemle Oluşturulan Deneyisel Prematür Over Yetmezlik Modelinde Ovarlerin Histopatolojik Değerlendirilmesi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Cilt 7, Sayı 3, 2020,7, 257- 265.
20. Sen Halicioğlu B, Saadat KASM, Tuğlu MI. The relationship of 4-vinylcyclohexene diepoxide toxicity with cell death, oxidative stress, and gap junctions in female rat ovaries. *Reprod Med Bio*, 2021,20,543-553.
21. Ibrahim, K. S., Bourwis, N., Dolan, S., Lang, S., Spencer, J., & Craft, J. A. Characterisation of gut microbiota of obesity and type 2 diabetes in a rodent model. *Bioscience of microbiota, food and health*, 2021, 40, 65–74.
22. Liling Deng, Chenzhen Du, Peiyang Song, Tianyi Chen, Shunli Rui, David G. Armstrong, and Wuquan Deng Published The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 4,8852759
23. Asghari M, Kanonisabet A, Safakhah M, Azimzadeh Z, Mostafavinia A, Taheri S, Amini A, Ghorishi SK, JalaliFiroozkahi R, Bayat S, Bayat M. The effect of combined photobiomodulation and metformin on open skin wound healing in a non-genetic model of type II diabetes. *J Photochem Photobiol B*, 2017, 169,63-69.
24. Blair MJ, Jones JD, Woessner AE, Quinn KP. Skin Structure-Function Relationships and the Wound Healing Response to Intrinsic Aging. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2020, 9,127-143.
25. Campos LF, Tagliari E, Casagrande TAC, Noronha L, Campos ACL, Matias JEF. Effects Of Probiotics Supplementation On Skin Wound Healing In Diabetic Rats. *Arq Bras Cir Dig*, 2020, 8,33: e1498.
26. Tagliari E, Campos LF, Casagrande TAC, Fuchs T, de Noronha L, Campos ACL. Effects of oral probiotics administration on the expression of transforming growth factor  $\beta$  and the proinflammatory cytokines interleukin 6, interleukin 17, and tumor necrosis factor  $\alpha$  in skin wounds in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nut.*, 2021, 26.

27. Tagliari E, Campos LF, Campos AC, Costa-Casagrande TA, Noronha L. Effect Of Probiotic Oral Administration On Skin Wound Healing In Rats. *Arq Bras Cir Dig*, 2019,9,32(3), e1457.
28. Gardiner, M, Vicaretti, M, Sparks, J, Bansal, S, Bush, S, Liu, M, Darling, A, Harry, E, Burke, C.M, A longitudinal study of the diabetic skin and wound microbiome, *Peer Journal*, 2017, 20,5: e3543.
29. Drago F, Gariazzo L, Cioni M, Trave I, Parodi A. The microbiome and its relevance in complex wounds, *European Journal of Dermatology*, 2019, 1,29,6-13.
30. Mohseni, A.H, Casolaro, V, Bermúdez-Humarán, L.G, Keyvani, H, Taghinezhad-S, S, Modulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by probiotics as a fruitful target for orchestrating the immune response, *Gut Microbes*, 2021 ,13,1-17.
31. Liling, Deng, Chenzhen, Du, Peiyang, Song, Tianyi, Chen, Shunli, Rui, David, G., Armstrong, and Wuquan Deng Published The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 4, 8852759.
32. Honnegowda, T.M, Kumar, P, Udupa, E.G.P, Kumar, S, Kumar, U, Rao, P, Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing, *Plast Aesthet Res*, 2015, 2,243-9.
33. Cano Sanchez, M, Lancel, S, Boulanger, E, Neviere, R, Targeting Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Impaired Wound Healing: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*, 2018,7(8), 98.
34. Dubey AK, Podia M, Priyanka, Raut S, Singh S, Pinnaka AK, Khatri N. Insight Into the Beneficial Role of Lactiplantibacillus plantarum Supernatant Against Bacterial Infections, Oxidative Stress, and Wound Healing in A549 Cells and BALB/c Mice, *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 4, 12,728614.
35. Fijan, S, Frauwallner, A, Langerholc, T, et al., Efficacy of Using Probiotics with Antagonistic Activity against Pathogens of Wound Infections: An Integrative Review of Literature, *Biomed Res In*, 2019, 7585486, 12.
36. He, Zhou, Xue, Zhao, Lin, Sun, Yujia Liu, You, Lv, Xiaokun, Gang, Guixia Wang, "Gut Microbiota Profile in Patients with Type 1 Diabetes Based on 16S rRNA Gene Sequencing: A Systematic Review", *Disease Markers*, 2020, 3936247, p11.
37. Ibrahim, K. S., Bourwis, N., Dolan, S., Lang, S., Spencer, J., & Craft, J. A. Characterisation of gut microbiota of obesity and type 2 diabetes in a rodent model, *Bioscience of microbiota, food and health*, 2021, 40, 65–74.
38. Jere, S.W, Houreld, N.N, Abrahamse, H, Role of the PI3K/AKT (mTOR and GSK3 $\beta$ ) signalling pathway and photobiomodulation in diabetic wound healing. *Cytokine Growth Factor Review*, 2019, 50, 52-59.
39. Johnson, T.R, Gómez, B.I, McIntyre, M.K, et al., The Cutaneous Microbiome and Wounds, New Molecular Targets to Promote Wound Healing, *International Journal of Molecular Science*, 2018, 19, 2699.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 159-163

## Transrektal iğne biyopsisinden elde edilen örneklerin ‘International Society of Urological Pathology Gleason-scores’ değerleri ile karar vermek ne kadar doğru?

### Decision-making based on International Society of Urological Pathology Gleason-scores obtained from transrectal needle biopsy of the Prostate: How Accurate Could We Be ?

İlke Onur Kazaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University,

e-mail: drilke@gmail.com.tr

Orcid: 0000-0002-2106-0016

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: İlke Onur Kazaz

Gönderim Tarihi / Received: 02.07.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 29.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.961364

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Lokalize prostat kanserinin tedavisine ilişkin karar esas olarak transrektal iğne biyopsisinin histopatolojik sonuçlarına bağlıdır. Transrektal iğne biyopsileri ile radikal prostatektomi örneklerinin sonuçları arasındaki uyumun değişken olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı kurumun homojen sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Radikal prostatektomi (RP) ve transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS-Bx) işlemlerinin her ikisi de kurumumuzda yapılan 230 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik özellikler, TRUS-Bx öncesi PSA seviyeleri (ng/ml), TRUS-Bx ve RP'den elde edilen örneklerin ‘International Society of Urological Pathology (ISUP) Gleason grup dereceleri kaydedildi ve uyum açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** 250 hastanın 137'sinde RP örneklerinin ISUP Gleason dereceleri, TRUS-Bx patoloji sonuçları ile uyumluydu (%59,6). İlk biyopside ISUP Gleason derece 2 veya 3 veya 4 veya 5 olduğu bildirilen 125 hastanın 20'sinde (%16) derece düşüşü ve ISUP Gleason derece 1 olduğu bildirilen 147 hastanın 42'sinde (%29) derece yükselişi final patolojilerde izlendi.

**Sonuç:** RP örneklerinin ISUP Gleason derecelerini öngörmekte TRUS-Bx sonuçlarının yetersiz kalabileceği kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat Kanseri, Prostatektomi, Biyopsi

#### Abstract

**Objective:** The decision about the treatment of localized prostate cancer (PC) depends mainly on the histopathological results of transrectal needle biopsy. The agreement between the results of transrectal needle biopsies and radical prostatectomy specimens were reported to be varying. In this study, we aimed to investigate one institution's homogenous repertory. A fair agreement could be revealed, and probable strategies to improve the rate of agreement are discussed.

**Materials and Methods:** 230 eligible patients who underwent radical prostatectomy (RP) and transrectal ultrasound guided prostate biopsy (TRUS-Bx) in our institution were included in the study. Demographic characteristics, PSA levels (ng/ml) prior to TRUS-Bx, International Society of Urological Pathology (ISUP) Gleason group grades obtained from TRUS-Bx and RP were recorded and evaluated for concordance.

**Results:** 137 of 250 patients RP pathology ISUP Gleason grades were compatible with TRUS-Bx pathology results (%59,6). 20 of 125 (%16) patients who reported to be ISUP Gleason grade 2 or 3 or 4 or 5 in initial biopsy found to be downgraded and 42 of 147 patients (29%), reported to have ISUP Gleason grade 1 upgraded in the final pathology.

**Conclusion:** In the diagnosis of PC, TRUS-Bx is an insufficient method to show the correct ISUP Gleason grade in radical prostatectomy specimen pathology.

**Keywords:** Prostate Cancer, Prostatectomy, Biopsi

## 1. Introduction

PC is the second most frequent cancer diagnosed in men and over one million new cases reported worldwide [1]. Patients with clinically localized low-risk prostate cancer are about one third of newly diagnosed PC cases [2]. Favourable histology in PC is defined as specimens having ISUP Gleason group grade 1. TRUS-Bx is the most appropriate and widely used method for the diagnosis of PC. Biopsy grade of PC is very important in deciding the relevant treatment option such as radical prostatectomy (RP), active surveillance and radiotherapy. When compared to the results obtained from radical prostatectomy specimens, the reported TRUS-Bx results may be found to be irrelevant [3]. In this study, we aimed to investigate one institution's homogenous repertory to reveal the degree of agreement between histological scores.

## 2. Material and Methods

Patients having a history of both TRUS-Bx and RP in our institution between 2010 and 2018 were screened and included into the study. The patients receiving hormonal treatment that could affect steroidogenesis or medications that could affect Prostate-specific antigen (PSA) levels were excluded. A total of 230 eligible patients' data were evaluated. All 230 eligible patients were biopsied and operated in our institution and histopathological evaluation of both were performed by the same uropathologist. Demographic characteristics, PSA levels (ng/ml) prior to TRUS-Bx, ISUP Gleason group grades obtained from TRUS-Bx and RP were recorded.

The distribution of the data was checked for normality, and for numeric data (e.g. PSA levels) logarithmic value of the variable was also calculated in order to use in the evaluation of normal distribution. The agreement between the results of TRUS-Bx and RP was evaluated using Cohen's kappa test. For 5 ISUP Gleason grades, the agreement was evaluated (5x5 table), and also another 2x2 table for cumulated ISUP Gleason grades (ISUP Gleason grade-1 vs ISUP Gleason grade-others) was studied. The data were expressed as mean  $\pm$  standart deviation or kappa value with confidence intervals (CI). The statistical analyses were performed using SPSS software (v.23).

This study was approved by the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Research Ethics Committee (Date:03.07.2020, Protocol number: 2020/129).

## 3. Results

The PSA levels were not found to be normally distributed. Then, logarithmic values of each were calculated and the data were evaluated again, showing normal distribution (Figure-1a and Figure-1b). The agreement between the results of TRUS-Bx and RP in the 5x5 table was found to be 59.6% with a Cohen's kappa value of 0.320 (CI 95% between 0.229 and

0.410 – a fair agreement) as presented in Table-1. For 2x2 table evaluating ISUP Gleason grade-1 vs other ISUP Gleason grades, the agreement was found to be 73.0% with a Cohen's kappa value of 0.448 (CI 95% between 0.333 and 0.562 – a moderate agreement) as presented in Table-2. For ISUP Gleason grade-1 and ISUP Gleason grade-others, descriptive statistical analyses were done for log (PSA) values, showing a mean of 0.91 (CI 95% between 0.87 and 0.95) for ISUP Gleason grade-1, while showing a mean of 1.07 (CI 95% between 1.01 and 1.13) for ISUP Gleason grade-others. The corresponding PSA values of each were calculated as a mean value of 8.13 (with a CI 95% 7.41 to 8.90) for ISUP Gleason grade-1 patients, and a mean value of 11.75 (with a CI 95% 10.23 to 13.49). For a cut-off value of 0.74 for patients reported to be ISUP Gleason grade-2 after TRUS-Bx (corresponding to a PSA value of 5.50 ng/mL) the agreement was calculated as 73.9% with a Cohen's kappa value of 0.463 (CI 95% between 0.350 and 0.575) as presented in Table-3 with an added number of 4 patients agreed to be ISUP Gleason grade-1. There were no statistical differences between the groups according to demographic characteristics.

Figure 1-

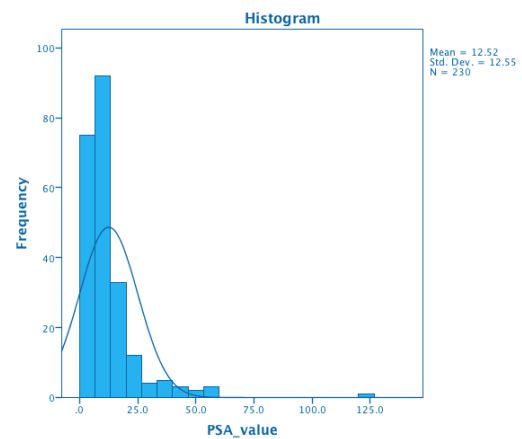


Figure 2

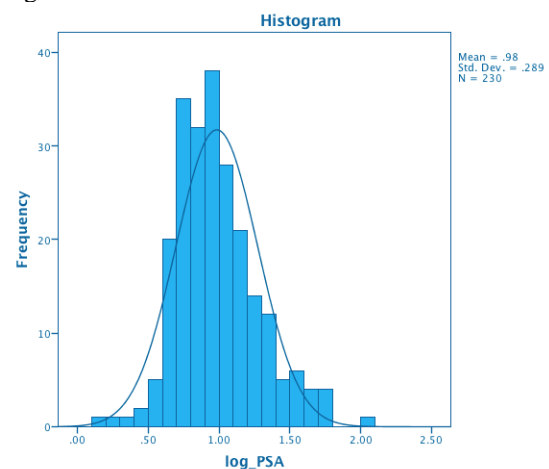




Table-1: The agreement between the results of TRUS-Bx and RP for all ISUP grades

		ISUP grade reported after RP					Total
		1	2	3	4	5	
ISUP grade reported after TRUS-Bx	1	<b>105</b>	29	6	6	1	147
	2	13	<b>20</b>	5	2	2	42
	3	5	4	<b>6</b>	2	5	22
	4	2	3	4	<b>3</b>	2	14
	5	0	0	0	2	<b>3</b>	5
Total		125	56	21	15	13	230

Agreement 59.6%

Cohen's kappa test : 0.320 (CI 95% between 0.229 and 0.410)

**Table-2:** The agreement between the results of TRUS-Bx and RP for grouped ISUP grades (ISUP grade-1 vs ISUP grade-others)

		ISUP grade reported after RP		Total
		1	2 or 3 or 4 or 5	
ISUP grade reported after TRUS-Bx	1	<b>105</b>	42	147
	2 or 3 or 4 or 5	20	<b>63</b>	83
Total		125	105	230

Agreement 73.0%

Cohen's kappa test : 0.448 (CI 95% between 0.333 and 0.562)

**Table-3:** The agreement between the results of TRUS-Bx and RP for grouped ISUP grades (ISUP grade-1 plus ISUP grade-2 with a PSA value smaller than 5.50 vs others)

		ISUP grade reported after RP		Total
		1	2 or 3 or 4 or 5	
ISUP grade-1 reported after TRUS-Bx or ISUP grade-2 reported after TRUS-Bx but with PSA < 5.50	yes	<b>109</b>	44	153
	no	16	<b>61</b>	77
Total		125	105	230

Agreement 73.9%

Cohen's kappa test : 0.463 (CI 95% between 0.350 and 0.575)

#### 4. Discussion

PC is one of the significant health problems in men and in cancer-related deaths, taking second place after lung cancer [4]. Definitive diagnosis is made by needle biopsy or surgical specimens of the prostate. TRUS-Bx is the generally used method and it has been a mainstay of urological practice for almost thirty years [5]. Histopathological examination of TRUS-Bx was considered to be crucial, however this method have some limitations such as skipping the diagnosis of cancer and misclassification of cancer grade. Deciding on the treatment alternatives, biopsy grade, PSA value and clinical stage of the cancer are the most important parameters.

When compared to the radical prostatectomy specimens, TRUS-Bx is also associated with upgrading and downgrading of biopsy levels [3]. Upgrading and downgrading can lead to inadequate treatment in some subgroups of patients. Especially, the patients in ISUP grade group-1 are very important because in some subgroups of this group, a treatment alternative such as active surveillance may be recommended to the patients. In this group, if the initial diagnosis in the TRUS-Bx is not sufficient, active surveillance can be recommended to the patients instead of radical prostatectomy. Also in localized prostate cancer, a true Gleason Score (GS) cannot be obtained from non-surgical treatment options such as external radiotherapy, brachytherapy and cryotherapy. Therefore, the GS in needle biopsy, which is one of the parameters used in the treatment decision, becomes more important.

The agreement between ISUP Gleason grades for 5 grade theme was found to be insufficient in our study environment (with a kappa value of 0.320 – a fair agreement). 137 of 230 patients' final pathology ISUP Gleason grades were compatible with initial pathology results. In fact, the discrepancies between biopsy GS's and pathological GS's is not new. There are several studies in the literature showing the compliance problem between TRUS-Bx and RP GS's and it has been reported that concordance ranged from 28% to 68% [6,7]. In our study, the rate of compliance was 59.6% and it was conformable with the literature. The main factors for this

situation are included pathological interpretation, sampling errors, biopsy method, the number of biopsy core sampled and the proportion of cancerous tissue in the biopsy samples. Some of the more common pathology errors in grading limited needle biopsy specimens include overcalling or undercalling Gleason patterns and unable to make the right decision about borderline patterns [8,9,10]. Increasing the number of cores has not been shown to come up with more correct grading and sampling large prostate and anterior tumors involves certain difficulties [11,12]. Ten or twelve core TRUS-Bx is the most commonly used method nevertheless it has low sensitivity for high-grade cancers and one third of the men with low-risk cancers being upgraded at rebiopsies or RP. Clinical studies have shown that magnetic resonance imaging (MRI)-targeted biopsies identify clinical significant cancers more precisely than systemic TRUS-Bx in men however controversy continues over whether MRI-targeted biopsy better predicts final pathology at RP [13,14].

When compared to initial biopsy RP specimens were found to be upgraded in up to 36% with low-grade disease and downgraded in up to 56% with high grade disease [15]. Our results, showing 20 of 125 patients (16%), reported to be ISUP Gleason grade 2 or 3 or 4 or 5, to be found as having ISUP Gleason grade 1 in the RP specimen, may be considered alerting for the mentioned group with favorable histology in the context of probable missing of optimal treatment modalities. The situation necessitates further modalities to decrease the number and ratio of the mentioned group, one of them to be flexible PSA levels. For instance, in our study group, it was found that a selected PSA level of 5.50 ng/mL for ISUP Gleason grade 2 reported group (TRUS-Bx) may add 4 patients to catch the optimal treatment, without a decrease in “agreement” values. On the other hand, 42 of 147 patients (29%), reported to have ISUP Gleason grade 1 upgraded in the final histopathological diagnosis.

## 5. Limitation

The major limitation of our study was its retrospective nature. Another limitation is the presence of TRUS-Bx only as the method for the initial diagnosis instead of TRUS-Bx combined with targeted biopsies.

## 6. Conclusion

We concluded that the TRUS-Bx was found to be insufficient in the prediction of final histopathological ISUP Gleason grade diagnosis in patients who underwent RP. Flexible PSA cut-off values for selected group of patients may enhance biopsy agreement, in order to present optimal treatment modalities in PC patients.

## 7. References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
2. Carter HB. Management of low (favourable)-risk prostate cancer: MANAGEMENT OF LOW-RISK

- (FAVOURABLE) PROSTATE CANCER. *BJU Int.* 2011;108:1684–95.
3. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades. *Eur Urol.* 2012;61:1019–24.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144:1941–53.
5. Moe A, Hayne D. Transrectal ultrasound biopsy of the prostate: does it still have a role in prostate cancer diagnosis? *Transl Androl Urol.* 2020;9:3018–24.
6. Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int.* 2001;51:364–70.
7. Corcoran NM, Hong MKH, Casey RG, Hurtado-Coll A, Peters J, Harewood L, et al. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU Int.* 2011;108:E202–10.
8. Fine SW, Epstein JI. A contemporary study correlating prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason score. *J Urol.* 2008;179:1335–8; discussion 1338–1339.
9. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1228–42.
10. Trock BJ, Guo CC, Gonzalgo ML, Magheli A, Loeb S, Epstein JI. Tertiary Gleason patterns and biochemical recurrence after prostatectomy: proposal for a modified Gleason scoring system. *J Urol.* 2009;182:1364–70.
11. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, Schoenfield L, Magi-Galluzzi C, Jones JS. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. *J Urol.* 2008;179:1746–50; discussion 1750.
12. Jones JS. Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int.* 2007;99:1340–4.
13. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol.* 2013;64:713–9.
14. Rührup J, Preisser F, Theißen L, Wenzel M, Roos FC, Becker A, et al. MRI-Fusion Targeted vs. Systematic Prostate Biopsy-How Does the Biopsy Technique Affect Gleason Grade Concordance and Upgrading After Radical Prostatectomy? *Front Surg.* 2019;6:55.
15. Murphy D, Lawrentschuk N. Risk factors for Gleason Score upgrading following radical prostatectomy. *Minerva Urol Nefrol.* 2017;69:7.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed>  
isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu  
Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0  
Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME  
REVIEW ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 164-168

## Oosit Matürasyonuna Yeni Bir Bakış: N6-metiladenosin Metilasyonu

### A Novel View at Oocyte Maturation: N6-methyladenosine Methylation

Damla Akoğulları<sup>1\*</sup>, H. Seda Vatansever<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı YÖK 100/2000 Kök Hücre Çalışmaları Programı Doktora Öğrencisi, Manisa Türkiye

<sup>2</sup> Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Manisa Türkiye

<sup>3</sup> Yakınoğu Üniversitesi, Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Enstitüsü, Lefkoşa, KKTC

e-mail: daakogullari@gmail.com, seda.vatansever@cbu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-9778-8532,

ORCID:0000-0002-7415-9618

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Damla Akoğulları

Gönderim Tarihi / Received:04.07.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 29.07.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.962188

#### Öz

Oosit matürasyonu prenatal dönemden puberteye kadar süren birçok proteinin karşılıklı etkileşimiyle kontrol edilen bir süreçtir. Matür oositin kalitesi ileri fertilizasyon ve implantasyon başarısını doğrudan etkileyerek kaliteli embriyo oluşumuna temel oluşturmaktadır. Oositin matürasyon süreci *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda araştırma konularından biri olup günümüzde hem sürecin anlaşılması hem de kültür ortamındaki koşulların belirlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. N6-metiladenosin (m6A) en yaygın RNA modifikasyonlarından biridir. m6A metilasyonunda metil gruplarının eklenmesinden sorumlu metiltransferazlar (yazıcılar), metil gruplarının kaldırılmasından sorumlu dimetilazlar (siliciler) ve metil grubunu bağlayıcı proteinler (okuyucular) olmak üzere üç grup protein görev almaktadır. Son yıllarda kanser, metabolik hastalıklar gibi süreçlerde önemli rolleri olduğu kanıtlanan m6A metilasyonunun oogenez ve spermatogenez süreçlerindeki yeri ve önemi de yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmaktadır. Bu derlemede oosit matürasyonu ve m6A metilasyonunu tanımlanması, aralarındaki ilişkinin araştırılması ve sonuçta oosit matürasyonuna m6A metilasyonu ve/veya proteinlerinin direkt/indirekt etkilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Oosit Matürasyonu, m6A Metilasyonu, N6-metiladenosin

#### Abstract

Oocyte maturation is a process controlled by the interaction of many proteins from the prenatal period to puberty. The quality of the mature oocyte directly affects the success of advanced fertilization and implantation and forms the basis for the formation of quality embryos. Oocyte maturation process *in vivo* and *in vitro* is one of today in research and understanding of the process is underway for determining the conditions in both the culture medium. The maturation process of the oocyte has been one of the most interesting research topics for many years, and studies are still ongoing today. N6-methyladenosine (m6A) is one of the most common RNA modifications. Three groups of proteins are involved in m6A methylation: methyltransferases (writers) responsible for adding methyl groups, dimethylases (erasers) responsible for removing methyl groups, and methyl group-binding proteins (readers). The place and importance of m6A methylation, which has been proven to have important roles in processes such as cancer and metabolic diseases in recent years, in the processes of oogenesis and spermatogenesis has also been revealed by studies. In this review, it is aimed to define oocyte maturation and m6A methylation, to investigate the relationship between them, and ultimately to discuss the direct/indirect effects of m6A methylation and/or proteins on oocyte maturation.

**Keywords:** Oocyte Maturation, m6A Methylation, N6-methyladenosine

#### 1. Giriş

##### 1.1. Oosit matürasyonu

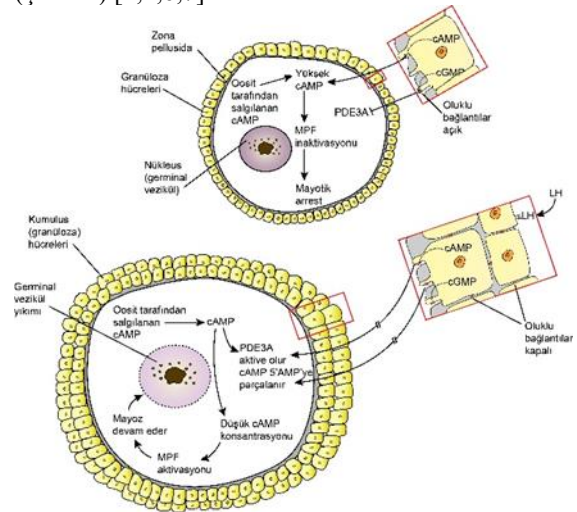
Prenatal dönemde oogoniyaların mayotik sürece girerek postnatal döneme kadar I. mayoz bölünmenin profaz I'inin diploten evresinde arreste uğradığı, pubertede

hipofizin ön lobundan salınan lutein hormonunun (LH) etkisi ile germinal vezikülün yıkımının (GVBD) başlaması, primer oositlerin I. mayoz bölünmeyi tamamlaması ve II. mayoz bölünmenin metafaz II (MII) evresine kadar gelmesi olaylar zinciri oosit matürasyonu olarak tanımlanmaktadır [1, 2, 3, 4]. Oosit matürasyon süreci; postnatal dönemde mayotik sürecin yeniden başlaması ve metafaz II evresine geçişi içeren nükleer matürasyon ile oosit sitoplazmasının fertilizasyon ve embriyo gelişimi için hazırlanmasını kapsayan sitoplazmik matürasyon olarak iki kısımda incelense de her ikisi de birbirlerini ve matürasyon sürecini doğrudan etkilemektedirler [2, 4]. Oosit matürasyon sürecinin temelini oluşturan mayotik arrest büyüme faktörleri, çeşitli proteinler ve dahil oldukları birçok mekanizma tarafından kontrol edilmektedir.

Büyüme faktörleri, ovaryum fonksiyonunda düzenleyici bir role sahip olan ve oosit matürasyonunu etkileyen karmaşık bir otokrin ve parakrin faktör sisteminin bileşenleridir. Eksojen büyüme faktörlerinin in vitro uygulamasının birçok türde (örn. sığır, köpek, koyun, at vb.) nükleer matürasyonu hızlandırdığı ve mayoz bölünmeye devam eden oosit yüzdesini arttırdığı bildirilmiştir [5]. Dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF- $\beta$ 1), dönüştürücü büyüme faktörü beta-3 (TGF- $\beta$ 3), kemik morfogenetik proteini 15 (BMP15) ve büyüme farklılaşma faktörü 9 (GDF9) dahil olmak üzere dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) süper ailesinin üyeleri, çok erken aşamalardan itibaren oositte eksprese edilmekte olup oosit matürasyonundan sorumludurlar [5]. Buna ek olarak mitoz bölünme sürecinde işlev gören TGF- $\beta$ , anti müller hormon (AMH), aktivin, inhibin ve follistatin gibi inhibe edici sinyallerin mayoz bölünmede de rol aldıkları ve oosit-teka/granuloza hücreleri arasındaki bağlantı birimleri (oluklu bağlantı) ve foliküler sıvı aracılığıyla oosite iletilmesi düşünülmektedir [2].

Oositin mayotik arrestinde rol alan en önemli faktörler; oosit kaynaklı ve foliküler hücrelerce üretilip oosit ve foliküler hücreler arasındaki oluklu bağlantılarla oositin sitoplazmasına salınan siklik adenosin monofosfat (cAMP), foliküler hücreler tarafından üretilen ve taşınan siklik guanosin monofosfat (cGMP), cAMP'yi 5'adenosin monofosfata (5'AMP) dönüştüren bir enzim olan fosfodiesteraz 3A'yı (PDE3A) ve matür oositte G2'den M fazına geçişten sorumlu olan matürasyon destekleyici faktördür (MPF) (Şekil 1) [1,2]. Mayotik arrestte hem oosit kaynaklı hem de foliküler hücreler aracılığıyla oosite iletilen cAMP ve buna ek olarak cGMP varlığıyla cAMP'i parçalayan PDE3A enzimi inaktive olmasıyla oosit sitoplazmasındaki cAMP konsantrasyonu artmaktadır. Bu artış MPF'nin inaktivasyonu, mayotik arrest ve germinal vezikül (GV) oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Mayoz bölünmenin yeniden başlaması ise LH'nin etkisi altında oosit ile foliküler hücreler arasındaki oluklu bağlantıların kapanmasıyla oosit sitoplazmasına cAMP ve cGMP girişi engellendiğinde, azalan cGMP seviyesi PDE3A enziminin aktive olmasına ve hızla cAMP'yi 5'AMP'ye parçalayarak oosit sitoplazmasındaki oosit

konsantrasyonunun düşmesine neden olmaktadır ve sonuçta aktive olan MPF mayoz bölünmenin devam etmesine ve GVBD'ye yol açmaktadır (Şekil 1) [1]. MPF çekirdeğin dağılmasından, kromozomların kondensasyonundan ve fonksiyonel iğ iplikliği oluşturmak için tübüler kompleksin organizasyonundan sorumludur. Bu nedenle MPF seviyeleri GVBD sırasında artış, metafaz I'e doğru yükseliş, daha sonra kaybolma ve MII'de tekrar yükselerek fertilizasyona kadar yüksek seviyelerde kalarak oosit matürasyon sürecinde farklı evrelerde değişiklik göstermektedir. MPF aktif formunu; katalitik p34-cdc serin/trionin kinaz ve siklin B seviyesi maksimum seviyeye ulaşırken GVBD nedeniyle p34-cdc seviyesi sabit kalmaktadır. Özetle cAMP ve MPF ters yönlü çalışmaktadır; cAMP GV oluşumunu sağlarken, MPF GVBD'den sorumludur. cAMP'in GVBD'yi engellemesi MPF'yi inhibe etmesi ya da p34-cdc'nin katalitik rolünün engellenmesiyle gerçekleşmektedir [2]. Bunun yanında oosit sitoplazmasındaki yüksek cAMP konsantrasyonuna neden olan bir diğer süreç matür oositte foliküller sıvıda bulunan hipoksantin ve adenosin gibi pürin bazlarının fosfodiesteraz aktivitesini inhibe etmesidir. Ayrıca Ca<sup>2+</sup>'a duyarlı p39mos da oosit matürasyonunun anahtar düzenleyicilerinden biri olan siklin B ile ilişkiye geçerek MPF'yi aktive veya stabilize edebilmektedir. Fertilizasyonda Ca<sup>2+</sup> artışıyla eş zamanlı olarak cAMP seviyesinde bir azalma olmaktadır. GVBD sonrası oositin tümünün matüre olamamakta, nükleer matürasyonun tamamlanması için gerekli I. polar cisim atılamamaktadır. Oositin GV evresinden MII'ye geçişinde ve fertilizasyona dek MII evresindeki arrestinin sürdürülmesinde protein sentezi önemli olup bu süreçte oosit protein sentezinin bloke olması, MPF'nin de aktivasyonunu engellemektedir (Şekil 1) [1,2,6,7].



**Şekil 1.** A) Granuloza hücreleri ile oosit arasındaki oluklu bağlantılar açıktken foliküler hücreler tarafından salgılanan cAMP ve cGMP oosit sitoplazmasında artmaktadır. cGMP, cAMP'i 5' AMP'ye parçalayan PDE3A'yı inaktive ederek cAMP moleküllerini

parçalamasını önlemektedir. Hem granüloza hücrelerinden oluklu bağlantılarla gelen hem de oosit tarafından salgılanan cAMP ile oosit sitoplazmasında oluşan yüksek cAMP konsantrasyonu ile MPF'yi inaktive etmekte ve mayotik arrest oluşmaktadır. B) LH etkisi altında, oluklu bağlantıları kapanmasıyla birlikte granüloza hücrelerinden oosite aktarılan hem cAMP hem de cGMP'nin miktarı azalmaktadır. cGMP'deki azalma, oosit içinde cAMP'yi parçalayan PDE3A'yı harekete geçirirken, oosit sitoplazmasındaki azaltılmış cAMP konsantrasyonu da MPF'yi aktive etmekte ve mayozun yeniden başlatılmasını ve GVBD'yi uyarmaktadır [Uyarlanmıştır, 1].

### 1.2. N6-metiladenosin (m6A) ve Oosit Matürasyonundaki Rolü

Son birkaç yılda, ökaryotik RNA'da 150'den fazla RNA modifikasyonu türü tanımlanmıştır, bunlar arasında m6A en yaygın RNA modifikasyonu olup ökaryotik mRNA'da geri dönüşümlüdür. m6A proteinleri işlevlerine göre; mRNA'nın belirli bölgelerini metilleme görevi yapan metiltransferazlar (yazıcılar), belli bir mRNA bölgesindeki metil grubunun kaldırılmasında rol alan dimetilazlar (siliciler) ve bağlayıcı proteinler (okuyucular) olarak üç protein grubuna ayrılmaktadır [8]. Sonuçta m6A, metiltransferaz kompleksi tarafından kurulabilir, demetilazlar tarafından çıkarılabilir ve RNA bağlayıcı protein tarafından tanımlanabilir [9]. Metiltransferaz kompleksi; metiltransferaz benzeri-3 (METTL3), metiltransferaz benzeri-14 (METTL14), Wilms Tümör 1-WT1 ilişkili protein (WTAP), VIRMA, vir-benzeri m6A metiltransferaz ilişkili (KIAA1429), metiltransferaz benzeri-16 (METTL16), RNA bağlayıcı protein 15 (RBM15) ve Çinko Parmak CCCH Tipi 13 içeren proteinden (ZC3H13), dimetilazlar; yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili protein (FTO) ve  $\alpha$ -ketoglutarat bağımlı dioksijenaz (alkB) homologu 5'ten (ALKBH5), okuyucuların bir sınıfı ise YT521-B homoloji (YTH) alanını içerir ve çeşitli heterojen nükleer ribonükleoproteinler (HNRNP'ler), temel olarak hedef transkriptlerin alternatif eklenmesini veya işlenmesini düzenleyen diğer kategoriye girmektedir [10].

RNA'ların en yaygın epigenetik modifikasyonunu temsil eden m6A metilasyonu; RNA eklenmesi, çekirdek dışı transport, RNA parçalanması ve translasyonunu kontrol ederek çeşitli biyolojik süreçlerde gen fonksiyonunu düzenlemektedir [11]. m6A seviyelerindeki dalgalanmaların, hücreSEL düzeyde apoptoz, mayoz bölünme, pluripotensinin korunması ve sirkadiyen satin uzunluğunu etkilemesinin yanında mRNA stabilitesini, taşınmasını, birleşmesini ve bozulmasını da etkilediği gösterilmiştir [12]. Anormal m6A modifikasyonları RNA disfonksiyonu ile birlikte kanser, oosit matürasyon bozuklukları ve metabolik hastalıklar gibi süreçlerin tetiklenmesine neden olabilmektedir [9]. Ovaryum folikülleri ve somatik hücrelerdeki m6A dağılımı ve fonksiyonu hakkında sınırlı bilgi olsa da deneysel kanıtlar, m6A modifikasyonunun, germ hücresi

matürasyonu gibi birçok reprodüktif süreci de etkilendiğini göstermektedir [11]. Ancak m6A seviyesinin kadın üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği hakkında yeterli bilgi azdır [12]. Son yıllarda m6A modifikasyonunun reprodüktif yaşamda kritik bir role sahip olduğu en önemlisi oosit matürasyonunu etkilediği bildirilmiştir [10].

Memelilerde mayoz bölünme için önemli olduğu bildirilen m6A metiltransferazlarından METTL3'ün yokluğunda farelerde iğ oluşumu ve kromozom hareketinin bozulması ile mayotik sürecin bozulduğu ve anöloid oositler görüldüğü bildirilmiştir [13]. Sui ve arkadaşlarının oosit matürasyonu ve pre-implantasyon embriyonik gelişim sürecinde METTL3'ün rolünün araştırıldığı çalışmada; matür GV oositlerine spesifik siRNA veya morfolin mikroenjeksiyonu aracılığıyla METTL3-/- farelerde, mRNA translasyon verimliliğinin azaldığı, oosit matürasyonunun ciddi şekilde inhibe olduğu gözlenmiş ve sonuçta m6A modifikasyonunun oosit matürasyonu ve maternal zigotik geçişte hayati bir rol oynadığı rapor edilmiştir [8]. METTL3 ve KIAA1429 dahil olmak üzere metiltransferaz kompleksi oosit gelişimi ve matürasyonunda rol oynamaktadır [9].

Normalde, çekirdekte lokalize olan noktasal tarzda lokalize olan FTO ve ALKBH5, metil grubunu RNA içindeki m6A'dan uzaklaştıran iki demetilazdır [12]. Son çalışmalar anormal FTO seviyelerinin oosit matürasyonu ile yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir [9]. İnsan ve fare örneklerinin genç ve yaşlı gruplarından oluşan çalışmada FTO seviyeleri karşılaştırdığında hem insan hem de farelerde genç gruplarda yaşlılara göre daha yüksek FTO seviyeleri ile karşılaşılmıştır [9]. METTL3, METTL14 ve ALKBH5 fare oositlerinde yüksek seviyelerde eksprese edilmektedir [15]. m6A yazıcıları METTL3-METTL14-WTAP metiltransferaz kompleksi içinde organize olurlar ve m6A modifikasyonunun seviyesini dinamik olarak düzenlemek için siliciler (FTO ve ALKBH5) ile birleşirler [15]. Wang ve arkadaşları domuz oositlerinde m6A protein gruplarının endojen ekspresyon seviyeleri ile oosit matürasyonu sırasında global m6A seviyesini incelemeyi amaçladıkları çalışmada, domuzda da oosit matürasyonu ile m6A seviyelerinin ilişkili olduğu ve METTL3, WTAP ve FTO transkript seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir [15].

YT521 B homoloji (YTH) domain protein ailesi üyelerinden; YTHDC1'in oosit büyümesi ve matürasyonu için, YTHDC2'nin ise farede spermatogenez ve oogenez için gerekli olduğu, maternal transkript dozajını da düzenlediği bildirilmiştir [13]. YTHDC1'in farede embriyonik gelişim için gerekli olduğu bildirilen çalışmada, koşullu bir inaktivasyon yaklaşımı kullanarak, YTHDC1'in erkeklerde spermatogoninin sağkalımı için de gerekli olduğunu ve dişilerde postnatal oosit matürasyonunu kontrol ettiğini de bildirilmiştir [13]. Bunun yanında alternatif ekleme kusurlarına ek olarak, YTHDC1 kaybının, oositlerde yaygın alternatif



poliadenilasyona neden olduğu ve YTHDC1'in, SR proteinleri ve pre-mRNA 3' uç işleme faktörleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir [13]. Ayrıca, farelerde m6A okuyucu protein YTHDC2 eksikliğinin, kontrol yavrularına kıyasla önemli ölçüde daha küçük testis ve ovaryum ile sonuçlandığı da bildirilmiştir [10]. Zhao ve He'nin [14] yaptıkları çalışmada epitop işaretli YTHDF2 ile bir transgenik farelerde spermatogenez ve folikülogenez sırasında hem germ hücreleri hem de somatik hücrelerde ekspresyonu olduğu doğrulanmıştır [14]. Bununla beraber YTHDF2<sup>-/-</sup> farelerde YTHDF2 tamamen tükendikten sonra başarılı bir ovulasyon gerçekleşse de dişiye özel infertilite izlenmiştir. Fareler oosit spesifik YTHDF2<sup>-/-</sup> edildiğinde de steril fenotip göstermesi YTHDF2'nin oositlerde spesifik fonksiyonlara sahip olduğunu doğrulanmıştır. Her gelişim aşamasında gözlemlenen oosit popülasyonu ve fertilizasyon sonrası 2 pronükleus zigotların sayısı; hem <sup>-/-</sup> hem de kontrol gruplarında benzer izlenmiş; ancak, çoğu oosit spesifik YTHDF2<sup>-/-</sup> embriyoları 2 hücreli aşamada veya öncesinde arrestte kalmış ve çeşitli derecelerde sitokinez defektleri görülmüştür. Bu veriler ile, YTHDF2'nin farede oosit mayotik yeterliliğini düzenlediği ve normal zigotik gelişim için gerekli olduğu düşünülmüştür [14]. Bununla beraber farelerde YTHDF2'nin oosit matürasyonu ve erken zigotik gelişimde gerekli olduğunu ve oosit matürasyonu sırasında YTHDF2 yokluğunun dişiye bağlı infertiliteye yol açtığını da rapor edilmiştir [9, 16].

## 2. Sonuç

Oosit matürasyonu, oosit kalitesini doğrudan etkileyen başarılı bir fertilizasyon ve implantasyon ile sonuçta kaliteli embriyo eldesine temel oluşturan bir süreçtir. Oosit matürasyon sürecinde büyüme faktörleri ve birçok protein rol almaktadır. Bunun yanında hücrel iletişim, protein konsantrasyonları ve enzimlerin aktivasyonu ile mayoz bölünme tamamlanmakta ya da duraksamaktadır. Bu karmaşık sürecin aydınlatılması özellikle in vitro matürasyon süreci ve klinik uygulamalara destek sağlayacaktır. m6A metilasyonu son yıllarda keşfedilen yaygın RNA modifikasyonlarından biridir. Hücre bölünmesi, hücre ölümü gibi hücrel olaylarda, rol almakla birlikte m6A metilasyonunun oogeneze, spermatogenez ve embriyonik dönem gibi gelişimsel evrelerde doğrudan etkilediği de bilinmektedir. Oosit matürasyon sürecini kontrol eden birçok protein, büyüme faktörü ve mekanizmaya ek olarak m6A metilasyonunun varlığının ya da yokluğunun oosit matürasyonuna etki ettiği aynı zamanda m6A metilasyonunda görev alan proteinlerin varlığı ve/veya yokluğunun oosit matürasyonunu doğrudan etkilediğini gösteren çalışmalarla matürasyon sürecine yeni keşifler sağlanmıştır. Sonuç olarak yapılan çalışmalar ile m6A metilasyonunun oosit matürasyon sürecine hem direkt ve indirekt etkilerinin olduğunu gösterilse de in vitro matürasyon ve klinik uygulamalar için hala daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Referanslar

1. Carlson, B.M, Human Embryology and Developmental Biology, 5th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2014.
2. Delilbaşı, L, In vitro Fertilizasyon Laboratuvar Yöntemleri, Öncü Basımevi, Ankara, 2008.
3. Moore, K.L, Persaud, T.V.N, Torchia, M.G, The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008.
4. Kuyucu, Y, Tap, Ö, Oosit Olgunlaşma Süreci ve Düzenleyici Faktörler, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2009, 18 (4), 227-240.
5. Nugraha Setyawan, E.M, Oh, H.J, Kim, M.J, Kim, G.A, Lee, S.H, Choi, Y.B, Ra, K, Lee, B.C, Despite the donor's age, human adipose-derived stem cells enhance the maturation and development rates of porcine oocytes in a co-culture system, *Theriogenology*, 2018, 115, 57-64.
6. He, M, Zhang, T, Yang, Y, Wang, C. Mechanisms of Oocyte Maturation and Related Epigenetic Regulation, *Frontiers in cell and developmental biology*, 2021, 9, 654028.
7. Arroyo A, Kim B, Yeh J, Luteinizing Hormone Action in Human Oocyte Maturation and Quality: Signaling Pathways, Regulation, and Clinical Impact, *Reproductive Sciences*, 2020;27(6):1223-1252.
8. Sui, X, Hu, Y, Ren, C, Cao, Q, Zhou, S, Cao, Y, Li, M, Shu, W, Huo, R, METTL3-mediated m6A is required for murine oocyte maturation and maternal-to-zygotic transition, *Cell Cycle*, 2020, 19(4), 391-404.
9. Sun, X, Zhang, Y, Hu, Y, An, J, Li, L, Wang, Y, Zhang, X, Decreased expression of m6A demethylase FTO in ovarian aging. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2021, 303(5), 1363-1369.
10. Jiang, X, Liu, B, Nie, Z, Duan, L, Xiong, Q, Jin, Z, Yang, C, Chen, Y, The role of m6A modification in the biological functions and diseases, *Signal transduction and targeted therapy*, 2021, 6(1), 74.
11. Fan, Y, Zhang, C, Zhu, G, Profiling of RNA N6-methyladenosine methylation during follicle selection in chicken ovary, *Poultry Science*, 2019, 98(11), 6117-6124.
12. Ding, C, Zou, Q, Ding, J, Ling, M, Wang, W, Li, H, Huang, B, Increased N6-methyladenosine causes infertility is associated with FTO expression, *Journal of Cellular Physiology*, 2018, 233(9), 7055-7066.
13. Kasowitz, S. D, Ma, J, Anderson, S.J, Leu, N.A, Xu, Y, Gregory, B.D, Schultz, R.M, Wang, P.J, Nuclear m6A reader YTHDC1 regulates alternative polyadenylation and splicing during mouse oocyte development, *PLoS Genetics*, 2018, 14(5), e1007412.
14. Zhao, B.S, He, C, Gamete On for m6A: YTHDF2 Exerts Essential Functions in Female Fertility, *Molecular Cell*, 2017, 67(6), 903-905.
15. Wang, Y.K, Yu, X.X, Liu, Y.H, Li, X, Liu, X.M, Wang, P.C, Liu, S, Miao, J.K, Du, Z.Q, Yang, C.X, Reduced nucleic acid methylation impairs meiotic maturation and developmental potency of pig oocytes. *Theriogenology*, 2018, 121, 160-167.
16. Ivanova, I, Much, C, Di Giacomo, M, Azzi, C, Morgan, M, Moreira, P.N, Monahan, J, Carrieri, C, Enright, A.J, O'Carroll, D, The RNA m6A Reader YTHDF2 Is Essential for the Post-transcriptional Regulation of the Maternal Transcriptome and Oocyte Competence, *Molecular cell*, 2017, 67(6), 1059-1067.e4.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME

REVIEW ARTICLE

CBU-SBED, 2022, 9(1): 169-176

## Akut Akciğer Hasarı (ALI)/Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ve ARDS'li Covid-19 Hastalarında Beslenme Desteği

### Nutritional Support for Acute Lung Injury (ALI)/Acute Respiratory Syndrome (ARDS) and Covid-19 Patients with Ards

Nihan Yıldız<sup>1</sup>, Perim Fatma Türker<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi, Ankara Türkiye

e-mail: nihanyaldiz@yiu.edu.trpfturker@baskent.edu.tr,

ORCID: 0000-0002-4313-4477

ORCID: 0000-0002-4254-3711

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nihan Yıldız

Gönderim Tarihi / Received:02.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 01.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.990226

#### Öz

Amerika- Avrupa Konsensus Konferans Komitesi tanımına göre “akut solunum sıkıntısı sendromu” (ARDS) göğüs radyolojisinde akut başlangıçlı yaygın bilateral pulmoner infiltratlar, arteriyel oksijen/fraksiyon parsiyel basıncı (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) “akut akciğer hasarı” (ALI) için  $\leq 300$  mmHg ve ARDS için  $\leq 200$  mmHg ve pulmoner arter oklüzyon basıncı  $< 18$  mmHg olması durumudur. Epidemiyolojik çalışmalara göre her yıl ALI/ARDS insidansı 100,000’de 30-75 vaka arasında değişmektedir. Tedaviye cevap vermeyen respiratuar yetmezlik, çoklu organ yetmezliği ve bazı durumlarda ölümlü sonuçlanabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ALI/ARDS’nin mortalite oranını 30-45% olarak göstermektedir. ALI/ARDS’nin patofizyolojisi pro-inflamatuar yanıt ile karakterizedir. ALI/ARDS’de karakterize olan pro- inflammatuar yanıt ve buna bağlı hiperkatabolizma önemli beslenme yetersizliklerine neden olabilir. Beslenme desteği; artan enerji ihtiyacının karşılanması, malnütrisyonun, yağsız vücut kütlesi kaybının, respiratuar kas gücü azalmasının önüne geçmek için ARDS’li hastalarda oldukça önemlidir. ARDS’li hastalarda beslenme desteği için enerji gereksinmesinin doğru hesaplanması hiperkapni, enfeksiyonlar, zayıf yara iyileşmesi, hiperglisemi, yoğun bakımda kalma süresinin artması gibi önemli klinik komplikasyonların oluşmasını engellemek ve hastalığın seyrini olumlu yöne çevirmek için oldukça önemlidir. Bu gereksinmelerin belirlenmesinde konsensus kılavuzları yol gösterici olmaktadır. ARDS’li hastalarda beslenme desteğinin olumlu etkilerinden maksimum yararlanmak için oral beslenmenin olmadığı veya yetersiz olduğu durumlarda erken enteral beslenmenin uygulanması, enteral beslenmenin mümkün olmadığı ya da yetersiz olduğu durumlarda tek başına parenteral beslenme veya enteral beslenme ile beraber parenteral beslenme yöntemlerinin tercih edilmesi gereklidir. ARDS’li hastalarda inflamasyonu önlemeye yönelik olarak; omega-3 yağ asitleri ve antioksidanlar ile zenginleştirilmiş ürünlerin kullanımının hastalığın klinik sonuçlarında olumlu etkiler yaratacağına dair bilgiler bulunmakla beraber, halen tartışma konusudur.

**Anahtar Kelimeler:** ARDS, ALI, malnütrisyon, beslenme desteği, enteral beslenme, COVID-19

#### Abstract

According to the definition of American- European Consensus Conference Committee ARDS requires the acute onset of diffuse bilateral pulmonary infiltrates by chest radiograph; a partial pressure of arterial oxygen/fraction of inspired oxygen (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  mmHg for ALI and  $\leq 200$  mmHg for ARDS; and a pulmonary artery wedge pressure  $< 18$  mm Hg. Epidemiology studies that have used this definition have reported that the incidence of ALI/ARDS is between 30 and 75 cases per 100,000 each year. The respiratory failure with resistant to treatment may result multiple organ failure and death. Recent studies indicate the mortality rate of ALI/ARDS, 30–45%. Pathophysiology of ALI/ARDS characterized by pro-inflammatory response. Pro-inflammatory response and hypercatabolism may be cause important nutrition deficiencies. Nutrition support is essential to avoid energy deficiency, malnutrition, loss of lean body mass, decrease of respiratory muscle strength. The correct calculation of energy requirement in patient with ARDS is very

important for preventing important clinical complications like hypercapnia, infections, poor wound healing, hyperglycemia, increased stay in intensive care unit. Determination of this requirements, the consensus guidelines are used. In patients with ARDS; if the oral nutrition is impossible or inadequate, the early enteral feeding; and if the enteral nutrition is impossible or inadequate, the parenteral feeding or enteral combined parenteral feeding should be preferred in order to maximize the benefits of nutritional support. While there is some information about using the supplements enriched with omega- 3 fatty acids and antioxidants are beneficial to prevent the inflammation in patients with ARDS, this subject is still discussed.

**Keywords:** ARDS, ALI, malnutrition, nutritional support, enteral nutrition, COVID-19

## 1. Giriş

“Akut solunum sıkıntısı sendromu”(ARDS) ilk olarak 1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları [1] tarafından, 12 kritik hastadan oluşan bir kohortta; akut respiratuar yetmezlik, oksijen terapisine dirençli siyanoz, akciğer kompliyansında azalma ve göğüs röntgeninde aşikar yaygın infiltratlar ile karakterize bir klinik sendromu ifade etmek için kullanılmıştır. ALI, ARDS'nin erken safhası olarak gösterilmektedir. 1994 yılında, Amerika-Avrupa Konsensus Konferans Komitesi, ALI ve ARDS için bir tanım önermiştir[2] . Bu tanım; göğüs radyolojisinde akut başlangıçlı yaygın bilateral pulmoner infiltratlar, arteriyel oksijen/fraksiyon parsiyel basıncı (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) ALI için ≤300 mmHg ve ARDS için ≤200 mmHg; ve pulmoner arter oklüzyon basıncı <18 mm Hg olarak belirlenmiştir. ALI/ARDS insidansı her yıl 100,000'de 30- 75 vaka arasında değişmektedir [3].

ALI/ARDS ile ilişkili çok sayıda klinik bozukluk söz konusudur. Bu klinik bozukluklar; akciğerin direk hasarı (ör: aspirasyon, pnömoni, pulmoner yara, yağ embolisi, ve duman veya toksik gaz inhalasyonu) ve sistemik inflamatuvar yanıtın oluşturduğu indirek akciğer hasarıdır (ör:sepsis, travmatik şok, pankreatit, kardiyopulmoner bypass ve kan transfüzyonları) [4].

ALI/ARDS gelişen bazı hastalar tedaviye cevap verseler de, bazı hastalarda kalıcı ve/veya progresif inflamasyon; tedaviye cevap vermeyen respiratuar yetmezlik, çoklu organ yetmezliği ve bazı durumlarda ölümlü sonuçlanabilmektedir [5]. Yapılan çalışmalar ALI/ARDS'nin mortalite oranını 30-45% olarak göstermektedir [6,7]. ALI/ARDS'nin özellikle erken safhalarında histolojik değişimler söz konusudur ve bu değişimler pulmoner ödem ve nötrofillerin yoğun infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu akut fazda, çeşitli sitokinler (ör:tümör nekrozis faktör, interlökin-1, interlökin- 8 inflamasyonu sürdürür. Yani ALI/ARDS'nin patofizyolojisi pro-inflamatuvar yanıt ile karakterizedir [8].

ALI/ARDS'de karakterize olan pro- inflamatuvar yanıt ve buna bağlı hiperkatabolizma önemli beslenme yetersizliğine neden olabilir. Sistemik sitokinlerin oluşumu enerji harcamasını %20 arttırmaktadır [9]. Bu nedenle, ALI/ARDS'li kritik hastalarda beslenme desteği göz ardı edilemez. Beslenme desteği; artan enerji ihtiyacını yerine koymak, malnütrisyunun, yağsız vücut kütlesi kaybının, respiratuar kas gücü azalmasının önüne geçmek için önemlidir [10,11]. Respiratuar kas gücü sadece bir kaç günlük yetersiz ve dengesiz beslenme durumunda bile azalmaya

başlamaktadır [12]. Ayrıca, enteral beslenmenin(EB) erken sağlanması stresin ve sistemik immün yanıtın modülasyonu ile hastalığın şiddetinin azalması ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörler

enteral beslenmeyi ALI/ARDS gibi kritik hastalarda yaşamsal bir component haline getirmiştir [10].

## ALI/ARDS Hastalarında Nutrisyon Desteği

ALI/ARDS'li hastalara temel beslenme desteği, yoğun bakım hastaları için oluşturulmuş Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ASPEN) ,Kanada Yoğun Bakım Derneği (CCCS), Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma derneği (ESPEN) gibi otoritelerin kılavuzlarından yola çıkarak şu şekilde özetlenebilir: Gut fonksiyonel ise enteral beslenme tercih edilir. Hasta hemodinamik olarak stabil ise enteral beslenme 24- 48 saat arasında başlanmalıdır ve sonraki 48- 72 saat içinde hedefe ulaşılmalıdır. Beslenmeye 24- 72 saat içinde başlanması, daha geç başlanması ile kıyaslandığında gastrointestinal permabilitenin azalması, inflamatuvar sitokinlerin salınması ve aktivitesinin azalması, enfeksiyöz morbidite ve mortalitenin azalması ve hastanede kalma süresinin kısalması ile ilişkili bulunmuştur [10,13,14]. Yüksek aspirasyon riskine karşı besleme direk olarak ince bağırsağa yapılabilir. Hastanın volüm durumu göz önünde bulundurularak tüple besleme tercih edilebilir. Standart enteral ürün veya konsatrat polimerik enteral ürün tercih edilebilir. İntolerans gelişmesi durumunda, çözünür posa veya peptid bazlı bir enteral ürüne geçilebilir. ALI/ARDS'li hastalarda seviyeleri şiddetli şekilde düşen A, C ve E vitaminleri gibi antioksidanlar ile suplementasyon önerilmektedir.

ALI/ARDS'li mekanik ventilasyon altındaki hastalar zorunlu olarak katabolik bir faza maruz kalmaktadırlar. Enteral beslenmenin immün fonksiyon üzerine olumlu etkisi iyi bilinse de amaçlanan hedefe sadece enteral beslenme ile ulaşmak zor olabilir [16]. Ayrıca ALI/ARDS'li hastalar şok, fonksiyonel olmayan gut, peritonit gibi enteral beslenmeyi mümkün kılmayan komorbiditelere sahip olabilirler. Enerji açıklarının yerine konulamaması bu hastalıklarda artan morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir [17]. Çalışmalar parenteral beslenmeyi enerji ihtiyacı farklı yollardan sağlanamadığı durumlarda destek olarak göstermiştir [18,19]. Bu durum ESPEN kılavuzlarına da yansımıştır. ESPEN kılavuzları; 3 gün içinde enteral beslenme ile hedefe ulaşılmadığında 4. gün parenteral beslenmeye başlanmasını desteklemektedir [20]. Yapılmış bir randomize çalışmada enteral ve parenteral beslenme kombinasyonuna karşı sadece enteral

beslenme test edilmiştir. Bu çalışmada, Bauer ve arkadaşları [21] enteral ve parenteral beslenmenin bir arada uygulandığı grupta beslenme göstergelerinde gelişme ve hastanede kalma süresinde azalma göstermiştir [21]. Özellikle enteral beslenmenin mümkün veya yeterli olmadığı durumlarda parenteral beslenmeye gerek duyulabilir, bu nedenle ALI/ARDS'li hastalarda parenteral beslenmenin sonuçlarını gösteren daha fazla çalışma dizayn edilmesi olumlu olacaktır.

### **Enerji Ve Protein Gereksinimleri**

ALI/ARDS'li hastalarda beslenme desteğinin gerekliliği net olarak bilinse de, enerji ihtiyacındaki ve var olan komorbiditelerdeki farklılıklar nedeniyle uygun bir beslenme tedavisi belirlemek oldukça zordur [22,23]. Ayrıca yetersiz beslenme solunum kas gücü yetmezliği, immünoşüpresyon, yara iyileşmesinde gecikme, hastane enfeksiyonları ve ventilatörden ayrılmada gecikme gibi problemlere neden olurken aşırı beslenme de hiperkapni, ventilatörden ayrılmada gecikme, azotemi, elektrolit dengesizliği, hiperglisemi, enfeksiyon, yara iyileşmesinde gecikme, hepatik steatoz gibi sorunlar yaratabilmektedir [24].

Standart hastalarda standart formül (Harris– Benedict) ile bir stres faktörü çarpılarak enerji gereksinimi hesaplanırsa da , bu yöntem kritik hastalarda hatalı sonuçlar vermektedir [25]. İndirek kalorimetre (IK) enerji gereksinimini belirlemede altın standarttır [10]. Ancak, maliyet ve eğitimli personelin azlığı nedeniyle IK sıklıkla kullanılmamaktadır. Ancak IK'nin kullanılabilirdiği durumlarda,  $FiO_2 \geq \%60$ , pozitif son ekspratuvar basınç  $>12$  cm H<sub>2</sub>O hiperventilasyon/hipoventilasyon gibi teknik faktörler ölçümün tam olarak yapılmasına engel olmaktadır [22,25]. IK, uygulanabildiğinde klinisyenlerin yetersiz ve aşırı beslenme komplikasyonlarını minimize eden güvenli ve uygun beslenme desteği oluşturmasına izin vermektedir [22,26].

Enerji ihtiyacını belirleme methodu belirlendikten sonra, ürünün miktarı ve türünün belirlenmesi işlemi özenle takip edilmelidir. IK başlangıç enerji ihtiyacını belirlemek için kullanılsa da, hastanın klinik durumunun değişimine göre gerektiğince tekrarlanmalıdır. Ventilasyondan ayrılma veya asit/ baz dengesindeki beklenmeyen değişiklikler günlük olarak yeni enerji ihtiyaçlarının hesaplanmasını gerektirebilir. Diyabet, malnütrasyon veya obez hastalar gibi bu durumların daha sık meydana geldiği özel gruplar, özel dikkat gerektirebilir. Geleneksel olarak respiratuar durum ürünün geçerliliğini doğrulamak için kullanılır [22,26].

Kılavuzlar hastaların ihtiyacı olan enerji gereksinimi konusunda farklı görüşler bildirmişlerdir. ASPEN kılavuzları 48- 72 saat içinde gerekli enerji ve proteinin %80'inin sağlanmasını tavsiye ederken [10], CCCS kılavuzları akut hastalığın erken fazında hipokalorik beslenme (enerji harcamasının %70'ini aşmadan) önerirken, 3.günden sonra %80-100' üne ulaşılabilirliğini söylemektedir. IK ile ölçümde izokalorik beslenme önerirken, indirekt yöntemler

(standart formüller) ile enerji hesaplanması yapıldığında ilk hafta hipokalorik (enerjinin %70'i) beslenme önermektedir [27].

ARDS'li hastalarda protein gereksinimi ile ilgili de farklı öneriler bulunmaktadır. ASPEN kılavuzları obez olmayan hastalarda 1.2- 2.0 g/kg/gün ve CCCS kılavuzları 1.3 g/kg/gün protein önermektedir [10, 27]. Obez hastalarda ASPEN kılavuzları; BKİ 30-40 kg/m<sup>2</sup> ise 2.0 g/kg (ideal ağırlık), BKİ  $\geq 40$  ise 2.5 g/kg (ideal ağırlık) protein alımı önerirken, ESPEN kılavuzları “Obezlere izokalorik yüksek proteinli diyet, indirek kalorimetre ve azot kaybına bakılarak verilmeli” ve 1.3 g/kg/gün (düzeltilmiş ağırlık) şeklinde öneride bulunmaktadır [10, 28].

### **Hiperkapni Ve Aşırı Beslenme**

ALI/ARDS'de substrat seçimi dikkatli yapılmalıdır. Bu hastalar için anahtar terapötik strateji ilave inflamasyon ve barotraumaların oluşumunun engellenmesi için tidal volümün limitlenmesidir. Böyle yaparak arteriel CO<sub>2</sub>, müdahale alveolar CO<sub>2</sub>'yi düşürmeden önce pH'ın belli bir noktaya gelene kadar yükselmesine izin verir. Bu durum “permissif hiperkapni” olarak bilinir. Bu hastalarda CO<sub>2</sub> açığa çıkmasındaki kısıtlamadan dolayı, CO<sub>2</sub> üretimi konusunda daha sıkı olunmalıdır [29].

Beslenme desteği için verilen substratın tipi ve miktarı CO<sub>2</sub> üretimini etkileyebilir. Aşırı beslenme lipogenezin artmasına, glukoz seviyelerinde artışa, hepatik disfonksiyona ve ventilasyondan ayrılmada güçlüğü neden olabilir. Tipik olarak, aşırı beslenme komplikasyonları dinlenme enerji harcamasının (REE) 2 katı enerji sağlandığında, ve uygulanan enerjinin REE'nin 1,5 katı süresi olması durumunda CO<sub>2</sub> üretimini anlamlı olarak artırır [30]. Çalışmalar parenteral beslenme uygulanmasında, enteral beslenmeye, göre aşırı beslenme ihtimalinin daha fazla olduğunu iddia etmektedir [31]. Bu nedenle, parenteral beslenme dikkatli şekilde ayarlanmadığında ve izlenmediğinde respiratuar yetersizliğe zemin hazırlayabilir ve ventilatörden ayrılmayı engelleyebilir [32,33].

Daha önceleri, yüksek karbonhidrat alımı aşırı beslenmeyle bağlantılı hiperkapni açısından daha zararlı olarak görülmekteydi. Ancak, Talpers ve arkadaşları [34] aşırı karbonhidrat alımından ziyade, artmış enerji alımının CO<sub>2</sub> üretimi ile daha ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Karbonhidrat/yağ oranı sabit tutulduğunda, enerji alımındaki artış VCO<sub>2</sub> üretimindeki istatistiksel anlamlı artış ile sonuçlanmıştır [34]. Konu ile ilgili yapılan farklı çalışmalarda yüksek yağ, düşük karbonhidratlı ürünler ile, CO<sub>2</sub> üretiminde ve sonuçlarda bir gelişme ile ilişki bulunmamıştır [10,35,36]. Ayrıca Yoğun Bakım Tıbbi Derneği'nin (SCCM) 2009 yılında basılan yetişkin kritik hastalarda beslenme desteği terapisi için konsensus kılavuzları; “Respiratuar oranı değiştirmek ve CO<sub>2</sub> üretimini azaltmak için dizayn edilmiş, özel yüksek-yağ düşük- karbonhidrat formüllerinin akut respiratuar yetmezlikli yoğun bakım ünitesi

hastalarında rutin kullanımı önerilmemektedir” demektedir [10].

ALI ve ARDS hastalarında CO2 retansiyonundan dolayı beslenme durumu ve klinik veriler dikkatli ve sık takip edilmelidir. Aşırı veya yetersiz beslenme sonucu oluşabilecek CO2 dengesizlikleri asit- baz dengesinde bozulmalara ve ventilasyondan ayrılamamaya neden olabilmektedir [26].

### **Obezite ve Yetersiz Beslenme**

Nüfustaki obez sayısı giderek artmaktadır. Bu nedenle ALI ve ARDS’li obez hastaların tedavisi önem kazanmaktadır. Bu hastalar azalmış fonksiyonel reverz kapasitesine ve daha küçük akciğer volümüne sahiptirler. Önceden var olan alveolar- arterial meyil, ALI/ARDS’de alevlenebilir, bazen yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) ve plato basınçları gerektirebilir. ARDSnet çalışmasının ikincil analizlerinin yapıldığı 200 obez hastada, ilk analizlerin yapıldığı obez olmayan hastalara benzer olarak düşük tidal volüm sonuçları görülmüştür [37]. Bu nedenle

obez ALI/ARDS popülasyonunda hiperkapni sık görülebileceği düşünülmektedir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasının sonuçları beden kütle indeksinin artmış hayatta kalma süresi ve ventilatörden bağımsız yaşam için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [38]. Bu popülasyon insülin direnci ve yağ depolarının mobilizasyonunda problemler yaşamaktadır. Protein alımı, endojen yağ oksidasyonunu teşvik etmek ve kas depolarının korunumu için öncelikli olarak önemlidir [39]. Enerji kısıtlaması glisemik kontrolü geliştirirken, ALI/ARDS’li hastalarda öne çıkan hiperkapni ve sıvı retansiyonunu azaltabilir. Obez hastalarda; hedeflenen enerjinin 60-70%’i veya 11-14 kcal/g ile beraber 2.0-2.5 g/kg protein hedefleri ile hipokalorik beslenme önerilmektedir [40,41].

ALI/ARDS’li kritik hastalarda yeterli beslenmenin sağlanması hedeflenmektedir. Bu nedenle hem aşırı, hem de yetersiz beslenme bu hastalarda bazı komplikasyonların gelişme riskini artırabilmektedir. ALI/ARDS’li hastalarda aşırı ve yetersiz beslenme ile ilişkili komplikasyonlar Tablo 1’de gösterilmiştir [24].

**Tablo 1.** ALI/ARDS’li Hastalarda Aşırı ve Yetersiz Beslenmenin Komplikasyonları [24]

<b>Yetersiz Beslenme</b>	<b>Aşırı Beslenme</b>
Düşük soluk alış- veriş	Hiperkapni
Düşük respiratuar kas gücü	Azotemi
Mekanik ventilasyondan ayrılmada güçlük	Mekanik ventilasyondan ayrılmada güçlük
İmmünoşüpresyon	Elektolit dengesizlikleri
Zayıf yara iyileşmesi	Hiperglisemi
Enfeksiyonlar	Enfeksiyonlar
	Zayıf yara iyileşmesi
	İmmünoşüpresyon
	Hepatik steatoz

### **ALI/ARDS Beslenme Desteğinde Özel Durum: İmmün Modüle Edici Beslenme**

ALI ve ARDS serbest radikaller ve araşidonik asit(AA) kaynaklı inflamatuvar mediatörlerin üretimi ile karakterizedir [42,43]. ALI ve ARDS hastalarının tedavisindeki asıl amaç oksidasyonu arttırarak pulmoner inflamasyonun ve hastalığın permabilite özelliğini modüle etmektir [42]. Eicosapentaenoic asit (EPA) ve  $\gamma$ -linoleic asit (GLA) doku ve hücre fosfolipitlerinde araşidonik asit(AA) varlığını değiştirerek araşidonik asitten proinflamatuvar eikozonoidlerin üretimini stimüle eder. Özellikle EPA lökotrien 4-5 serisi ve prostoglandinlerin üretimini engeller. Bir seri arayol ile GLA, pulmoner ve sistemik dolaşımda potansiyel bir vazodilatör olan prostoglandin E1’e metabolize olur. Sonuç olarak, EPA ve GLA’nın bir kombinasyonu pulmoner inflamatuvar cevabı azaltabilir ve oksijenasyon ve vazodilatasyonu destekleyebilir [42,43]

ALI/ARDS’li hastalar ile yapılan bazı çalışmalar omega 3 yağ asitlerinin kullanımının(özellikle EPA ve GLA); oksidatif hücresel hasardan koruduğunu, stresin neden olduğu metabolik cevabı modifiye ettiğini, immünite ve inflamasyonu modüle ettiğini göstermiştir [42,43].

Üç prospektif, randomize klinik çalışma, omega 3 yağ asitleri ve antioksidanların ALI ve ARDS’de kullanımının altını çizmiştir. Her üç çalışmada EPA, GLA ve antioksidanlar ile zenginleştirilmiş diyet ile standart izokalorik- izonitrojenik diyeti karşılaştırmıştır [22,26,42,44]. Bu üç çalışmanın bir meta-analizinde, EPA, GLA ve antioksidanlar ile zenginleştirilmiş diyet; hastanede kalma süresini %60 azaltmış, ventilatörsüz gün sayısını ortalama 4.9 arttırmış, yoğun bakım dışı gün sayısını ortalama 4.9 ile arttırmış, yeni oran yetmezliği gelişme riskini %83 azaltmış ve oksijenasyon seviyelerini arttırmıştır [42,45,46].



Enteral ürün ve bu ürüne omega-3 yağ asitleri ve antioksidanların eklenmesi ile yapılmış çalışmada kontrol grubunda 60 gün sonunda mortalite %16,3 anlamlı olarak düşük iken, omega- 3 grubunda %26,6 düşüktür(p=.05). Ayrıca omega- 3 grubu, 28 günlük ventilatörsüz gün sayısında (14.6 gün omega-3 grubu, 17.4 kontrol grubu, P=.03) ve yoğun bakım dışı gün sayısında (13.9 gün, 16.8 gün kontrol grubu, P=.02) kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür [47].

Omega-3 yağ asitlerinin ALI/ARDS'de inflamatuvar cevap üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar olsa da halen net değildir ve çelişkili durumlar söz konusudur. İlk olarak yapılan çalışmalarda medikal uygulamaların kontrol edilmemiş olması önemli bir karıştırıcı faktördür. İkinci olarak pek çok çalışmada omega-3 yağ asitleri kullanılan ürünler yüksek yağ-düşük karbonhidrat içeren karıştırıcı ürünlerdir. Ve bu ürünlerdeki yağ kaynakları öncelikli olarak omega-6 yağ asitleridir [40]. Omega- 6 yağ asitleri kritik hastalarda pro-inflamatuvar özellikler ile ilişkilidir. Son olarak, beslenmeye başlama zamanı, optimal doz ve beslenme süresi net değildir. Bu nedenlerle immün modüle edici enteral beslenmenin klinik faydaları ile ilgili net bir yorum yapmak mümkün değildir [47].

Omega-3 yağ asitlerinin ALI/ARDS'li hastalarda klinik etkilerini gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, omega-3 yağ asitleri ile zenginleştirilmiş parenteral beslenme ve etkilerini gösteren limitli sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışma düşük linoleik asit ve balık yağı ile zenginleştirilmiş lipid emülsiyonunun parenteral uygulamasının ARDS'li hastalarda biyolojik aktif eikozonoidlerin sentezini modüle edip etmeyeceği araştırılmıştır.8'er kişilik 2 gruptan oluşan çalışmada kontrol grubuna; 100% LCT içeren ürün(İntralipid %20, Fresenius Kabi), balık yağı grubuna ise 50% MCT, 40% LCT, 10% balık yağı içeren ürün(Lipoplus %20, B.Braun Medical) verilmiştir. Çalışma sonunda balık yağı grubunda sadece lökotrien-4 seviyesinde anlamlı bir azalma gözlemlenirken, diğer eikozonoidlerin durumları çelişkilidir [48].

Balık yağı ile zenginleştirme ile ilgili ALI ve ARDS'ye ait pek çok hayvan çalışması bulunmasına rağmen insanlar üzerinde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında balık yağı ile zenginleştirilmiş lipid solüsyonlarının araşidonik asit arayolunda mediyatörlerin sentezini ve zararlı etkilerini azalttığı bulunmuştur [49,50].

Metabolik stres durumunda elzem hale gelen glutaminin ARDS'de kullanımı ile ilgili olumlu ve olumsuz sonuçlar içeren farklı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak kılavuzlarda glutamin ile ilgili öneri bulunmamaktadır. Glutamine benzer olarak diğer immünonütrüsyon bileşenleri olan arjinin, selenyum, probiyotik ve prebiyotikler ile ilgili de net olumlu sonuçlar bulunmamaktadır [51].

Kritik hastalarda immün modüle edici beslenme desteği ile ilgili kanıta dayalı konsensus kılavuzları şu şekildedir:

#### **Aspen/Sscm Kılavuzları [10,41]**

ARDS ve şiddetli ALI olan hastalarda anti-inflamatuvar lipid profili(ör,omega-3 yağ asitleri, borage(hodan)yağı ile karakterize enteral ürünler kullanılmalıdır.

#### **Kanada Klinik Çalışma Kılavuzları (Canadian Clinical Practice Guidelines) [27]**

“Bir adet seviye 1, dört adet seviye 2 çalışma baz alınarak;biz ALI ve ARDS'li hastalarda balık yağı, baroge(hodan) yağı veya antioksidanlar içeren enteral formulaların kullanılmasını öneriyoruz.”

#### **ESPEN Kılavuzları [28]**

ARDS'li hastalar omega- 3 yağ asitleri ve antioksidanlar ile zenginleştirilmiş enteral ürün almalıdır.(Kanıt düzeyi B)

#### **Alı Ve Ards'li Kritik Hastalarda Beslenme Desteği İçin Öneriler [24]**

##### **Genel Öneriler**

Gastrointestinal sistem fonksiyonel ise enteral beslenme tercih edilmelidir.

Enteral beslenmeye erken başlanmalıdır.

- 24- 48 saat içinde beslenme başlanmalı ve sonraki 48- 72 saat içinde hedefe ulaşılmalıdır.

Hasta hipotansif veya vazopressörlerin dozu artmış işe enteral beslenme verilmemelidir.

Polimerik formula tercih edilmelidir.

Gastrik veya ince bağırsak beslenmesi kabul edilebilir.

- Aspirasyon hikayesi nedeniyle yüksek riskli olan hastalar veya gastrik beslenmeyi tolere edemeyen hastalar için ince bağırsak besleme tüpü yerleştirilmesi düşünülmelidir.

Beslenme intoleransı olan hastada prokinetikler düşünülmelidir.

Antioksidanlar ve eser mineraller verilmelidir.

Respiratuvar yetmezlikli hastalarda sıvı kısıtlamalı formulalar tercih edilebilir.

Normal renal fonksiyonları olan hastalara agresif olarak fosfor replasmanı yapılabilir.

#### **Covid-19, Ards Ve Beslenme Desteği**

COVID-19 hastalarının yoğun bakıma ALI/ARDS ile alınması muhtemeldir [52]. COVID 19 ile yoğun bakım ünitesinde yatan hastaları araştıran bir çalışmada, hastaların yaklaşık 2/3'ünde ARDS geliştiği bulunmuştur [53]. ARDS gelişen COVID-19 hastalarının ventilasyona ihtiyaç duyma olasılıkları yüksektir [52]. ABD'de yapılan bir çalışma, mekanik ventilasyon gerektiren hastaların %100'ünde (toplam hasta grubunun %71'i ARDS görüldüğünü ve bunların %53'ünde 72 saate kadar ciddi ARDS geliştiğini göstermektedir [54]. COVID-19 ile enfekte olmuş

ARDS gelişen hastalarda yapılmış çeşitli çalışmalar olmasına rağmen sonuçlar net değildir. Ayrıca konu ile ilgili birkaç yerel klinik beslenme derneğinin (BAPEN, SEEN vb.) de önerileri bulunmaktadır [52]. Ancak COVID-19 Kritik hasta için ESPEN yönergeleri bu hastalar için kullanılabilir en önde gelen kaynak olarak görülmektedir [55].

Şiddetli ARDS'li hastalar için tedavi seçeneklerinden biri, onları yüzüstü pozisyonda yatırmaktır (prone pozisyonu). Yüzüstü pozisyonda hastalara sağlanan enteral beslenmenin güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendiren sınırlı kanıt vardır. Yayımlanan bazı çalışmalarda, hastalara sağlanan enteral beslenmenin aspirasyon, kusma veya ek gastrointestinal semptomlar riskini artırmadığı görülmüştür [56,57].

Ancak yine de bu pozisyonda beslenirken gastrointestinal semptomlara (GRV ve kusma gibi) özel dikkat gösterilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Beslenme intoleransını azaltmak için prokinetik bir ajan kullanılması veya yüzüstü pozisyonda pilorik beslenme tüpünün yerleştirilmesi düşünülebilir [58,59]. Yüzüstü pozisyonda bile, ESPEN kılavuzları erken enteral beslenmeye kontrollü bir şekilde başlamayı önermektedir [55].

**Enerji gereksinimi:** Hastaların beslenme gereksinimlerinin belirlenmesinde; ESPEN kılavuzu indirek kalorimetre kullanılması mümkün ise hastanın enerji harcamasının bu yöntem ile ölçülmesini tavsiye etmektedir [55]. Ancak artan enfeksiyon riski nedeniyle, dolaylı kalorimetrenin COVID-19 hastalarında kullanılması olası değildir [52]. Bu durumda yine ESPEN kılavuzu, pulmoner arter kateterinden elde edilen VO<sub>2</sub> (oksijen tüketimi) veya ventilatörden elde edilen VCO<sub>2</sub>'nin (karbon dioksit üretimi) enerji harcaması üzerinde tahmin denklemlerinden daha iyi bir değerlendirme vereceğini bildirmektedir.

Akut hastalığın erken evresinde enerji harcamasının %70'ini aşmayan hipokalorik beslenme, 3.günden sonra %80-100'e varan artışlarla uygulanması tavsiye edilmektedir. Enerji ihtiyacını tahmin etmek için öngörücü denklemler kullanılıyorsa, ihtiyaçlarının fazla tahmin edildiğine ilişkin raporlar nedeniyle hipokalorik beslenme (tahmin edilen enerjinin %70'nin altında) enerji, yoğun bakım ünitesinde kalışın ilk haftasında izokalorik beslenme yerine tercih edilmelidir [55].

**Protein gereksinimi:** Kritik hastalık sırasında 1,3 gr/kg/gün protein aşamalı olarak verilebilir. Obez hastalar için, vücut kompozisyon ölçümlerinin yokluğunda, 1,3 gr/kg (düzeltilmiş ağırlık)/gün protein verilmesi önerilir. Düzeltilmiş ağırlık ideal vücut ağırlığı+ (gerçek vücut ağırlığı- ideal vücut ağırlığı) x 0,33 formülü ile hesaplanır [55].

## Referanslar

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 1967, 2, 319- 323.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994, 149(1), 818- 824.
3. Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD; ARDS Network. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med*. 2003, 31, 1607- 1611.
4. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007, 369(9572), 1553- 1564.
5. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome . The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000, 342, 1301- 1308.
6. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA*. 1995,273,306-309. McIntyre RCJr, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000, 28, 3314-3331.
7. Pratt PC, Vollmer RT, Shelburne JD, Crapo JD. Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy. *Am J Pathol*. 1979, 95, 191-214.
8. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, ve ark. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest Journal*. 1997,111, 769-778.
9. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, ve ark. A.S.P.E.N. Board of Directors, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N). *JPEN Parenter Enteral Nutr*, 2009, 33(3), 277- 316.
10. Fraser IM. Effects of refeeding on respiration and skeletal muscle function. *Clin Chest Med* 1986, 7,131- 9.
11. Fraser IM. Effects of refeeding on respiration and skeletal muscle function. *Clin Chest Med* 1986, 7, 131- 139.
12. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003, 27(5), 355-373. Update January 2009. Available at: <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/srrev.pdf> Erişim; Mayıs 23,2016
13. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001, 29, 2264- 2270.
14. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003, 27, 355-373.
15. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2005, 33, 213-220; discussion 260-261.
16. Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, ve ark. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on

- clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 2005, 24, 502-509.
17. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med.* 2005, 31, 12-23.
  18. Heidegger C, Darmon P, Pichard C. Enteral vs. parenteral nutrition for the critically ill patient: a combined support should be preferred. *Curr Opin Crit Care.* 2008, 14, 408-414.
  19. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2006, 25, 210-223.
  20. Bauer P, Charpentier C, Bouchet C, Nace L, Raffy F, Gaconnet N. Parenteral with enteral nutrition in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2000, 26, 893-900.
  21. Wooley JA, Sax HC. Indirect calorimetry: applications to practice. *Nutr Clin Pract* 2003;18(5):434- 439.
  22. Walker RN, Heuberger RA. Predictive equations for energy needs for the critically ill. *Respir Care.* 2009, 54 509-521.
  23. Anna K, Melissa P, Lena MN. Nutrition Therapy for ALI and ARDS. *Crit Care Clin* 2011, 27, 647-659.
  24. Alexander E, Susla GM, Burstein AH, Brown DT, Ognibene FP. Retrospective evaluation of commonly used equations to predict energy expenditure in mechanically ventilated, critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2004, 24, 1659-1667.
  25. O'Brien JM, Welsh CH, Fish RH, Ancukiewicz M, Kramer AM; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Excess body weight is not independently associated with outcome in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2004, 140, 338-345.
  26. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003, 27(5), 355-373. Update January 2009. Available at: <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/srrev.pdf> Erişim; 01 Ağustos, 2021
  27. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, ve ark. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2006, 25, 210-223.
  28. Krista LT, Frederick AM, Robert M. Nutrition Support for the Acute Lung Injury/Adult Respiratory Distress Syndrome Patient: A Review, *Nutr Clin Prac* 2011, 26, 14-25.
  29. Lo H, Lin C, Tsai L. Effects of hypercaloric feeding on nutrition status and carbon dioxide production in patients with long-term mechanical ventilation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005, 29, 380-387.
  30. Liposky JM, Nelson LD. Ventilatory response to high caloric loads in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1994, 22, 796-802.
  31. Benotti PN, Bistrain B. Metabolic and nutritional aspects of weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1989, 17, 181-185.
  32. Jannace PW, Lerman RH, Dennis RC, Aalyson M, Yeston NS. Total parenteral nutrition-induced cyclic hypercapnia. *Crit Care Med.* 1988, 16, 727-728.
  33. Talper SS, Romberger DJ, Bunce SB, et al. Nutritionally assisted increased carbon dioxide production. Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. *Chest,* 1992, 102, 551- 555.
  34. Al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED. High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO<sub>2</sub> and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. *Intensive Care Med* 1989, 15, 290- 295.
  35. Barale F, Verd S, Boillot A, ve ark. Calorimetric study of enteral low- carbohydrate diet in patients with respiratory insufficiency and decompensation. *Agressologie* 1990, 31, 77- 79.
  36. O'Brien JM, Welsh CH, Fish RH, Ancukiewicz M, Kramer AM; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Excess body weight is not independently associated with outcome in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2004, 140, 338-345.
  37. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008, 36, 151-158.
  38. Dickerson RN. Hypocaloric feeding of obese patients in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005, 8, 189-196.
  39. Frankenfield DC, Rowe WA, Smith JS, Cooney RN. Validation of several established equations for resting metabolic rate in obese and nonobese people. *J Am Diet Assoc.* 2003, 103, 1152-1159.
  40. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, ve ark. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009, 33, 277-316.
  41. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, ve ark. The use of an inflammation- modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr,* 2008,32,596.
  42. Nelson JL, DeMichele SJ, Pacht E, ve ark. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma- linoleic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003, 27, 98- 104.
  43. McClave SA. The consequences of overfeeding and underfeeding. *J Respir Care Pract* 1997, 10, 57- 64.
  44. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, ve ark. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma- linoleic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999, 27, 1409- 1420.
  45. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma- linoleic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006, 34, 2325- 2333.
  46. Early versus delayed enteral feeding and omega-3 fatty acid/antioxidant supplementatiton for treating people with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome (The EDEN-Omega Study). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609180> Erişim; 26 Ağustos,2021
  47. Joan S, Joan RM, Judit S, Pilar C, Pilar S, Merce P. Effects of an omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion on eicosanoid synthesis in acute respiratory distress syndrome (ARDS): A prospective, randomized, double-blind, parallel group study, *Nutrition & Metabolism* 2011, 8,22.
  48. Mayer K, Grimm H, Grimminger F, Seeger W: Parenteral nutrition with n-3 lipids in sepsis. *Br J Nutr* 2002, 87(1), 69-75.
  49. Grimminger F, Mayer K, Kiss L, Walmrath D, Seeger W: PAF induced synthesis of tetraenoic and pentaenoic

- leukotrienes in a model of pulmonary microvascular leukostasis. *Am Journal of Physiology (lung Cellular and Molecular Physiology)* 2000, 278, 268-275.
50. Congcong L, Liyan B, Wei L, Xi L, Faguang J. Enteral Immunomodulatory Diet (Omega-3 Fatty Acid,  $\gamma$ -Linolenic Acid and Antioxidant Supplementation) for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2015, 7(7), 5572-5585.
  51. Nutrition Management of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)- COVID-19 in Mechanically Ventilated Patients. Fresenius Kabi Statement [https://www.fresenius-kabi.com/gb/documents/Nutrition\\_Support\\_in\\_Acute\\_Respiratory\\_Failure\\_COVID-19.pdf](https://www.fresenius-kabi.com/gb/documents/Nutrition_Support_in_Acute_Respiratory_Failure_COVID-19.pdf) Erişim; 26 Ağustos,2021
  52. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China, *JAMA* Published online 2020, Feb 7.
  53. Arentz M, Kim E, Klaff L ve ark. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. Published online March 19, 2020.
  54. Barazzoni R, Bischoff SC, Krznaric Z ve ark. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-COV-2 infection. *Clinical Nutrition* 2020.
  55. Peterson SJ, Lateef OB, Freels S et al. Early exposure to recommended calorie delivery in the intensive care unit is associated with increased mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018, 42(4), 739-747.
  56. Saez de la Fuente I, Saez de la Fuente J, Quintana Estelles MD ve ark. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation in a prone position. *JPEN*.2016, 40, 250-255.
  57. Linn DD, Beckett RD, Foellinger K. Administration of enteral nutrition to adult patients in the prone position. *Intensive Crit Care Nurs.* 2015, 31, 38-43.
  58. Sams VG, Lawson CM, Humphrey CL ve ark. Effects of rotational therapy on aspiration risk of enteral feeds. *Nutr Clin Pract.* 2012, 27(6), 808-11.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME  
REVIEW ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(1): 177-182

## Aşı Paradoksu

### Vaccine Paradox

Çetin Çelik<sup>1\*</sup>, Mehmet Ateş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Akhisar Bilim ve Sanat Merkezi, Akhisar, Manisa, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Hizmetler Bölümü

e-mail: celikcetin@hotmail.com, mates@deu.edu.tr,

ORCID: 0000-0003-4116-2383

ORCID: 0000-0002-8310-1979

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Çetin Çelik

Gönderim Tarihi / Received:21.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 06.01.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1012885

#### Öz

Aşı bilindiği üzere bulaşıcı hastalıklarla mücadelede önemli bir yer tutmaktadır. İçinde bulunduğumuz pandemi sürecinde aşının hastalıkla mücadelede ne denli önemli bir silah olduğunun önemi bir kez daha anlaşılmıştır. Şu an yapılmakta olan aşı tedarik zinciri süreçleri ve aşılama stratejilerinin dezavantajlı olduğu gözlenmektedir. Aşı tedarik zincirinde yer alan "Aşı dozu üretimi" sürecinde aşı için gerekli olan yeterli antijenin üretilmemesinden kaynaklanmaktadır. Aşının bireylere uygulanabilmesi için sağlık personeline ve uygulama yerlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yaşadığımız bu süreçte de görüldüğü gibi toplumsal aşılama fazla zaman ve kaynağa gerek duyulmaktadır. Pandeminin yeni tanımına bakıldığında elimizdeki kaynakların (malzeme ve insan) yetersiz kalması şeklinde yorumlanabilir. Aşı lojistiği süreçleri ve aşılama stratejilerine bakıldığında matematikte yer alan Zeno paradoksuna benzer bir aşı paradoksu ile karşı karşıyayız. Makalemizde tüm dünyanın karşı karşıya kaldığını düşündüğümüz "Aşı Paradoksu"ndan, nedenleri ve çözüm odaklı önerilerinden bahsedeceğiz.

**Anahtar Kelimeler:** Aşı tedarik zinciri süreçleri, Aşı paradoksu, Pandemi, Zeno paradoksu

#### Abstract

As it is known, vaccination has an important place in the fight against infectious diseases. In the current pandemic process, the importance of the vaccine as an important weapon in the fight against the disease has been understood once again. It is observed that the current vaccine supply chain processes and vaccination strategies are disadvantageous. It is caused by the insufficient production of antigen required for the vaccine in the "vaccine dose production" process in the vaccine supply chain. Health personnel and application sites are needed for the vaccine to be administered to individuals. As can be seen in this process we live in, social vaccination requires a lot of time and resources. Looking at the new definition of the pandemic, it can be interpreted as the inadequacy of the resources (material and human) we have. When we look at vaccine logistics processes and vaccination strategies, we are faced with a vaccine paradox similar to the Zeno paradox in mathematics. In our article, we will talk about the "Vaccination Paradox", which we think the whole world is facing, its causes and solution-oriented suggestions.

**Keywords:** Pandemic, Vaccine supply chain processes, Vaccine paradox, Xeno paradox

#### 1.Giriş

Pandemi kelime olarak, eski Yunancadan köken alan pan (tüm) ve demos (insanlar) kelimelerinin birleşiminden oluşan, klasik tanımında ise "tüm dünyada geniş bir alanda büyük kitlelere yayılan ve hastalık etkisini gösteren salgın durumudur.[1] Fakat pandemiye farklı bir açıdan bakıldığında ise "tüm dünyada kaynakların (hammadde, üretim ve insan kaynağı) bu duruma karşı koymaya yetersiz kalması ile

ortaya çıkan bir salgın durumu" olarak değerlendirilmelidir.

COVID-19 hastalığı, 31 Aralık 2019 günü Çin-Wuhan eyaletinde şüpheli 41 pnömoni olgusunun bildirilmesi ile başladı. Çok hızla yayılan ve pek çok ülkede aynı anda benzer hastaların görülmesi ile 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 pandemisi olarak ilan edildi. [2] Yeni

koronavirüsün (SARS-Cov-2) sebep olduğu Covid-19 pandemisi, dünya genelinde 4.899.000 kişinin ölümüne ve 240.631.000 kişinin hastalanmasına sebep olmuştur.[3]

Yüzyıllar boyunca sayısı ölümlere ve sakatlıklara neden olan pandemilerin önüne geçilmesinde aşılarda çok büyük öneme sahiptir. Aşılarda 20. yüzyılın en büyük 10 toplum sağlığı kazanımı arasında ilk sıralarda yer almakta olup, çocuk ve erişkin sağlığını korumada bulaşıcı hastalıkları önlemede maliyet ve güvenilirlik açısından en önemli ve en etkili halk sağlığı uygulamalarındandır.[4,5] DSÖ'ye göre aşılarda bağışıklık sistemimize virüs ve bakteri gibi patojenleri tanıtır onlarla savaşmasında yardımcı olan ve bunların oluşturduğu hastalıklara karşı vücudumuzu koruyan farmasötik ürünlerdir.[6] İlk Aşılarda Antijen (Ag) yapısında olup inaktif türdür yani içerisinde canlı organizma bulunmamaktadır, vücudumuzda sıvısal ve/veya hücresele immün yanıt oluşturarak hastalığı geçirmeden sanki geçirmiş gibi koruma sağlamaktadır. [7] Aşılamanın amacı ise sekele, sakatlık ve ölüm ile olasılığı yüksek olan enfeksiyon hastalıklarına karşı koruma sağlamak, hastalığı geçirmemiş kişilerde bağışıklığı geliştirmek böylelikle salgınları önleyerek, öncelikle hastalığın bölgesel (eliminasyon) olarak ve ardından tüm dünyadan ortadan kaldırmaktır (eradaksiyon) veya kontrol altında tutulmasıdır. [8,9]

Toplumun korunmasını en üst seviyede sağlamak ve hastalıkları etkili bir şekilde kontrol altına alabilmek için gereken aşılacak kişi sayısı; hastalığın bulaşıcılığına, uygulanacak aşının türüne, hastalığın ortaya çıkma olasılığına ve aşının etkinliğine bağlı olarak değişmektedir. Ulusal düzeyde yüksek aşılama düzeyleri oldukça önemlidir fakat pandemiden tümüyle kurtulmak için bütün dünyada aşılama oranlarının maksimum seviyede yapılması gerekmektedir.[10]

Aşılama; Dünyada insanların toplumsal sağlığın gelişiminde temiz içme suyu sağlamaktan sonra, en etkili halk sağlığı müdahalelerinden biri olmuştur. [11] Tahminlere göre aşılama sayesinde 9 bulaşıcı hastalığın ölüm ve hastalık oranı %97,8 düşürülmüştür.[12]

## 2.Aşılarda Geliştirme Aşamaları

Küresel olarak insanlara potansiyel aşılarda erişimini sağlamak, aşının kendisini geliştirmek kadar kritiktir. Daha önceki SARS ve MERS hastalıkları üzerindeki aşılarda çalışmalarından elde edilen bilgiler Covid-19 aşılarda kısa sürede geliştirmede önemli rol oynamıştır. Söz konusu aşılarda klinik denemelerinin dört aşaması vardır:

Birinci faz çalışmaları, güvenli bir doz aralığını değerlendirmek ve yan etkilerini belirlemek için küçük bir insan grubunda (100-200 kişi) ilk kez aşılarda adayları değerlendirilir (doz bulma çalışmaları) hedef en düşük antijen dozuna karşılık gelen en yüksek koruyucu antikor seviyesinin bulunmasıdır.

İkinci faz çalışmaları ise daha büyük bir grup insanda aşılarda adaylarını 1/1000 olasılık oranını değerlendirerek gelişebilecek olumsuz etkileri izlenmesidir. Bu olumsuz etkiler daha çok aşının içeriğindeki koruyucu

ve tanıtıcı kimyasal katkı maddelerine karşı gelişen yan etkilerdir.

Üçüncü faz çalışmaları, geniş bir nüfus üzerinde ve birkaç ülkede aynı anda aynı aşılarda üretim lotu ile yürütülmektedir. Bunlar genellikle bir aşılarda onaylanmadan önce yapılan son faz çalışmalarıdır, değerlendirme ölçütü en az 1/20000-50000 oranındaki olasılığı yakalamaktır.

Dördüncü faz çalışmaları ise bir aşılarda adayını onaylandıktan ve genel nüfusa dağıtıldıktan sonra gerçekleştirilir. Bu değerlendirmeler daha büyük bir popülasyon havuzunda izlendiği için en az 60000 ve daha üst olasılık seviyesi değerlendirilir.[13]

Pandemide ise zamana karşı bir yarış söz konusu olduğundan bu klasik faz çalışmalarının yerine kısaltılmış ve/veya iç içe geçmiş faz (teleskopik faz) çalışmaları ortaya çıkmıştır.

## 3.Aşılarda Adayı Çalışmaları ve Aşılarda Türleri

18 Şubat 2021 tarihi itibarı ile ülkelerde üç platformda en az yedi farklı aşılarda kullanıma sunulmuştur. Aşılarda tüm ülkelerdeki savunmasız popülasyonlara öncelik verilmiştir.19 Ekim 2021 tarihinde SARS-COV-2 Vaccine ClinicalTrial.gov arama verilerine göre 369 pre-klinik ve klinik aşılarda çalışması bulunmaktadır. [14] Bunlardan 108 tanesi Faz 3 aşamasındadır. [15] DSÖ verilerine göre dünya genelinde 19 Ekim 2021 tarihi itibarı ile 279 pre-klinik, 90 klinik aşamada olmak üzere toplam 369 aşılarda adayını bulunmaktadır. [16]

-Geleneksel bir aşılarda türü olan inaktif aşılarda (ölü aşılarda), uzun yıllar çalışılmış, güvenilir aşılardır. Ölü virüsün kalıntılarının immün yanıt oluşturması esasına dayanır.

-Rekombinant protein aşılarda, rekombinant DNA teknolojisi kullanarak virüsün viral proteinlerini başka bir canlıda sentezlemesi ile bunları antijen olarak kullanılmasına dayanır.

-Virüs benzeri yapılar (VLP) ile oluşturulan aşılarda, virüsü taklit ederek antijenik yapıyı tanıtır.

-Adenovirüs aşılarda antijen kodlayan genin DNA olarak atenüe (hastalık yapmayan, zayıflatılmış) Adenovirüsün genomuna entegre edilmesine dayanır. Burada virüs kendinden olmayan antijeni taşıyıcı ve sunucu olarak görev alır.

-Sentetik pipet aşılarda, patojenin immunojenik bölgeyi taklit eden aminoasit dizilerinden oluşur. Doğru Antijenik tanıtm bölgesini bulmak ve bağışıklık sistemine tanıtm açısından zahmetli bir aşılarda türü, viral antijene göre daha kısa zincirler oluşturmalarından dolayı agresif bir sunucu gerekli bu ise yan etkiyi olasılığını artırabilir.

-Yeni mRNA aşılarda işleyiş ise viral proteinin (antijeni) insan hücresine girmesi ile hücrenin kendi protein ekspresyon yolağını kullanarak antijeni üretmektir ve daha sonra bu üretilen antijenlerin hücre dışına tomurcuklanarak çıkması ile bağışıklamayı sağlamasıdır.[17]

Geçmiş salgınlar göz önüne alındığında 21. yüzyılda her on yılda yeni bir büyük koronavirüs salgını yaşanmaktadır. 2000'lerde MERS ve SARS, 2020'de COVID-19. Bu nedenle koronavirüs aşılarda çalışmalarını ilerletmek, üretimlerini ve depolanmalarını



desteklemek amacıyla ulusal ve uluslararası finansman mekanizmalarını tanımlamak küresel bir güvenlik önceliği olmalıdır. [18]

#### **4.Aşı Tedarik Zincirinin Bileşenleri**

Duijzer ve arkadaşları gerçekleştirdikleri çalışmalarında aşı tedarik zincirinde dört bileşeni ortaya çıkarmışlardır. Bunlar;

1. Ürün: Ne tür bir aşı kullanılmalıdır?
2. Üretim: Kaç doz ve ne zaman üretilmelidir?
- 3.Tahsis: Kimler aşı olmalıdır?
- 4.Dağıtım: Aşılar nasıl dağıtılmalıdır? [19]

#### **5.Aşılama Stratejileri**

Ülkelerin kendi aşılanma stratejilerini kendi yayılım dinamiklerine göre belirlemeleri, aşıların uygulanabilirliğini, etkinliğini ve aşıya olan güveni arttırmada gerekmektedir. Ülkedeki yaş dağılımı, mevcut hastalık yükü, soğuk zincir ihtiyacı, hastalığa bağlı ölümlerin hangi gruplarda yoğunlaştığı gibi çok sayıda parametre aşının uygulanacağı kişileri belirlemede önem taşımaktadır. Bu konuda Amerika Birleşik Devletleri Aşı Uygulaması Tavsiye Kurulu (ACIP), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi çok sayıda kuruluş çeşitli raporlar yayınlamaktadır.

ACIP, Covid-19 Aşı Çalışma Grubu raporunda, etik prensiplerle En fazla yarar ve en az zararı gözetme, Adaleti sağlama, Sağlıkta eşitsizliği azaltma, Şeffaflığı destekleme olmak üzere 4 ana başlık altında yapılması gerekenleri özetlemiştir. [20]

Dünya Sağlık Örgütü (WHO); üç farklı hastalık epidemiyolojik yayılım süreci (toplumda yayılım, seyrek/bireysel yayılım ve yayılımın olmaması) ile üç farklı aşılanma oranını (toplumun %1-10, %11-20 ve %21-50'sinin aşılanması) inceleyerek farklı senaryolar geliştirmiştir. [21]

#### **6.Dünyanın Aşı Tedariki İle İlgili Karşılaştığı Sorunlar**

2020 yılı başlarında gen dizilimi çözülen Sars-Cov-2 hastalığına karşı geliştirilmeye başlanan aşılar, gün geçtikçe 3.fazı başarıyla geçmekte ve ulusal çapta uygulanabilme izinlerini almaktadır. [22] Ancak hala bu aşıların nasıl dağıtılacağı ilk dozlara kimin erişeceği ve kitleler için yeterli miktarların ne zaman mevcut olacağı gibi sorular devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Acil Durum Başkanının yaptığı açıklamada “en iyi tahminlerinin” dünya çapında, teyit edilen vaka sayısının 20 katından fazla yaklaşık 10 kişiden 1'inin koronavirüs bulaşmış olabileceğini gösterdiğini ifade etmiştir. Yaklaşık 7,6 milyarlık mevcut dünya nüfusu temelinde 760 milyondan fazla insanı bulacak olan tahmin, hem DSÖ hem de Johns Hopkins Üniversitesi tarafından kaydedilen 65 milyon doğrulanmış vaka sayısının çok üzerindedir. [23]

Minnesota Üniversitesi Bulaşıcı Hastalık Araştırma ve Politikaları Merkezi'nden (CIDRAP) yapılan modelleme çalışması, virüsü durdurmak için insanların %70'inin bağışıklık kazanması gerektiğini ortaya koymuştur. [24]

Aşıların son test aşaması olan Faz 3 seviyesine yaklaşılmaya başlanmasıyla ülkeler sipariş yarışına başlamış ve birçok ülke siparişlerini tamamlamıştır. Her ne kadar

Dünya Sağlık Örgütü, Birleşmiş Milletler ve diğer dünya liderleri tarafından aşıların adil dağıtımını vurgulansa da uygulamada çok da adil olunamamıştır. Kanada nüfusunun yaklaşık 10 katı bir siparişi vermiştir. Avustralya ve İngiltere 5 kat, ABD ve AB ülkeleri 3 kat aşı siparişi vermiştir.[25] Bu durum da aşı stokçuluğu anlamına gelmektedir. Fazla stok yapılması ise aşıların kullanım ömrü içerisinde açılmadan fireye dönüşmesi ile sonuçlanabilmektedir.

Kasım 2020 itibari ile birçok ülke 13 aşı üreticisinden aşılar piyasaya sürülmeden önce toplam 7,48 milyar doz Covid-19 aşısı satın alma taahhüdü vermiştir. Bu dozların yarısından fazlası, dünya nüfusunun %14'ünü temsil eden yüksek gelirli ülkelere gideceği tahmin edilmektedir. [26]

Dünya Sağlık Örgütü Başkanı'nın Mart ayı başlarında yaptığı açıklamada Covid-19 aşılarının dünya çapında “adaletsiz dağıtımının” her geçen gün daha garip hale geldiğini söyleyerek daha fazla dayanışma çağrılarını yinelemiştir. [27]

İhracat yasakları küresel aşı üretimine zarar verecektir. Örneğin Pfizer aşısı 19 ülkedeki 86 tedarikçiden 280 bileşen içermektedir. [28] Tüm bileşenlerin hiçbir tedarikçi ülkede engele takılmadan üretim hatlarında buluşması salgının durdurulması için önem arz etmektedir. Diğer bir risk ise Amerika'nın ham madde ve ekipman üzerindeki ihracat kontrolleridir. The Economist'e göre ABD'nin 37 kritik ürünü tedarik etmemesi durumunda Hindistan'da ayda en az 160 milyon doz Covid-19 aşısı üreten hatlar, yakında durma noktasına gelecektir. [29]

Aşılarla erişimde güçlük çekebilecek az gelişmiş ülkelere aşı tedarikini sağlamak için 2020 yılında kurulan COVAX'a, yaklaşık 192 ülke katılmış ve her birine halkının %20'sini aşılama yetecek kadar aşı sözü verilmiştir. Ancak 24 Mart'ta COVAX'ın aşı malzemelerinin %86'sını sağlayan Hindistan'ın aşı ihracatını geçici olarak durdurması söz konusu ittifakın hedeflerine büyük darbe vurmuştur. [30]

Her geçen gün koronavirüs için etkili bir aşı geliştirmenin ve adil dağılımını sağlamanın önemine atıfta bulunan “Herkes güvende olana kadar kimse güvende değildir.” İfadesi anlam kazanmaktadır.[25]

#### **7.Zeno Paradoksu ve Aşı Paradoksu**

Yukarıdaki bahsedilen sorunlar halledilebilse başka bir sorun daha karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunu da Matematikte yer alan Zeno Paradoksu ile açıklayabiliriz:

Zenon'un sınırlı bir zamanda çok sayıda görevi gerçekleştirmenin imkansız olduğunu göstermek için kullandığı paradoksu: Bir lambanın sonlu aralıklarda -örneğin akşam 3 ile öğleden sonra 4 arasında - sonsuz sayıda defalarca açılıp kapandığını, yani lambanın düğmesine o saatler süresince defalarca basıldığını varsayalım. Saat 3.00'den önce ve 4.00'den sonra düğmeye asla basılmamaktadır. Şimdi saat 04.15'te ışık açık mıdır kapalı mıdır? Işık her açıldığında, arkasından kapatılıyor; bu yüzden açık olamaz. Fakat ışık her kapatıldığında, onu açılması takip ediyor; bu yüzden kapalı olamaz. Bu yüzden ışık ne açık ne kapalı

olmalıdır. Bu da imkansızdır.[31] Zira sınırlı zamanda sonsuz iş yapılamaz. Bunu Aşıl örneğine uyarlırsak Aşıl A noktasından B noktasına ulaşacak olsun. Bunun için Aşıl öncelikle yolun yarısını gitmeli, sonra kalan yolun yarısını, daha sonra yine kalan yolun yarısını derken bu sonsuza kadar sürer. Farklı şekilde anlatmak gerekirse A ile B arasındaki mesafenin 1 metre olduğunu düşünelim. Aşıl önce 1/2 metre giderse, yolun 1/2 metresi kalır. Şimdi Aşıl kalan bu 1/2 metrenin yarısını daha giderse, yani 1/4 metre daha giderse, geriye 1/4 metre kalır. Aşıl bu kalan 1/4 metrenin yarısını giderse, yani 1/8 metre daha giderse... Daha sonra 1/16 metre daha gider... Bu, bu şekilde sürer gider ve Aşıl sonsuz iş yapamayacağından B noktasına hiçbir zaman varamaz. [32]

Dukes Küresel Sağlık İnovasyon Merkezi'ne (GHIC) göre bu yıl 12 milyar dozdan fazla aşı üretilebilir, fakat Aşı imalatı tedarik zinciri, hammadde ve ülkeler arasında teknoloji ile uzmanlık paylaşımının gerektirdiği zaman anlamında zorluklar yaşanıyor. [33] Eşit ve adil bir dağıtım yapıldığı takdirde bile 12 milyar doz aşının 6 milyarı 1.doz aşı için kullanılsa, 2.doz aşı için 3 milyarı kullanılsa, 3.doz aşı için 1,5 milyarı kullanılsa ve 4.doz aşı için 750 milyonu kullanılsa bile dünyada tekrarlanan hatırlatma dozlarının sayısının arttıkça (3 doz,4,5..gibi) bir Zeno paradoksun içine girerek üretilen doz sayısı da dünya nüfusunun aşılması için yetmeyecektir ve aynı zamanda yeterli bağışıklama sağlanmadığı için gelişen mutasyonlar ve ortaya çıkan yeni varyantlar elimizdeki geliştirdiğimiz aşılarının etkisini azaltabilir veya tamamen etkisiz kılar.

### **8.Aşı Paradoksu İçin Çözüm Önerisi**

Şu an uygulanan aşı protokolü dünyadaki toplum bağışıklığının sağlanması için çoklu kaynakları bir arada sekronize bir şekilde kullanmasını zorlamaktadır. Ama insanoğlu bu pandemiyi yenebilmek için zamanla yarışmaktadır. Toplum bağışıklığı için sadece zaman değil, yer ve kaynaklar da kısıtlıdır. Bu durumda sağlık personeli, soğuk zincir, depolama ve taşımanın önemi artmaktadır. Şu anki Aşı protokolünde ağırlıklı olarak sağlık merkezlerine ve sağlık personeline ihtiyaç vardır; aynı zamanda pandemi durumunda toplumsal bulaş riskini azaltmak amacı ile büyük insan kitlelerinin bir araya gelmesini engellemek gerekir. Aşı olacak kişilerin sırayla ve küçük gruplar içinde aşı merkezlerine ulaşılması sağlanmaktadır. Bu şu an toplumsal bağışıklamada en büyük hız kısıtlayıcı durumdur. Oysaki büyük kitleleri aynı zaman dilimi içinde birlikte bağışıklık kazanması büyük öneme sahiptir. Tüm bu sorunları üstesinden gelebilmemiz için sabit bir aşılama protokolüne değil de daha esnek toplumun bulaş durumu ile uyumlu bir protokol izlenmesi gerekir. Bu koşullar altında kişinin kendi kendine (self administration) uygulama sistemi ön plana çıkmaktadır. Sel administration için en uygun yöntem ise bu durumda virüsün bulaş yolunu göz önünde tutarak intra-nazal uygulamadır.

İntra-nazal aşı uygulamaları, her yerde kolayca uygulanabilmektedir ve çok hassas bir tedarik zincire

de gerek yoktur (+4°C) bir diğer avantaj nazal aşılarla antijen miktarıdır. Şu an kullanılan intra-muskuler aşılarıdaki antijen miktarının 1/10'u kadar olabilmektedir Bu aşının uygulama ve etki alanı ile doğru orantılıdır ve matematiksel olarak şu anki aşının bir dozu ile intra-nazal aşı sayesinde 10 kişiye ulaşılacaktır. Şu an tüm dünyada aşılama çalışmaları devam etmektedir. Ancak bu aşıların etkinlik süresinin 6-9 ay arasında olduğu düşünülürse hatırlatma dozlarının da yakın zamanda yapılacağı hesaba katılırsa müthiş bir antijen ihtiyacı doğacaktır. Dünyadaki antijen üretme kapasitesinin de sınırlı olduğu düşünülürse intra-nazal aşı bu konuda büyük bir avantaj sağlayabilir. Zaman konusunda ise; dünyada ne kadar kısa sürede ne kadar çok insana ulaşırsa toplumsal bağışıklığı kazanılma süresi de kısıllanacak, bu da virüsün yayılmasını ve yeni varyantlar oluşturma olasılığını düşürecektir.

### **8.1. Nazal Aşı Uygulaması**

Nazal Aşı uygulaması tıpkı Polio aşısında olduğu gibi mukozal immunizasyon yolunu seçerek (Covid-19 için internazal uygulama) virüs ile mücadeleyi vücudun ilk defans noktasından başlatılması amaçlanmaktadır. Yani mukozada oluşan İmmünoglobulin A'nın (İgA) ile ilk defans noktasındaki nispeten düşük olan virüs yükü ile antikorların baş etmesinden faydalanmak suretiyle, intramuskuler uygulama yoluna ek bir destek ve/veya bağışıklık sistemine hatırlatma dozu ile kolay bir uygulama yönteminin ve hasta uyuncunun yüksek olması ile aşılama koruyucu sağlık uygulamasının başarısının daha da artacağını düşünülmektedir. [34,35] Nazal yol mukozal bağışıklık sisteminin çok önemli bir uygulama yoludur. Çünkü inhalasyonla organizmaya alınan antijenler için ilk temas noktasıdır ve böylelikle nazal bağışıklama ile patojenler organizmaya ilk girdikleri noktada nötralizasyona uğrarlar. Bunun sonucu olarak intranazal bağışıklama hem periferik hem de mukozal bağışıklama için çok etkin bir yoldur. Nasal aşı uygulamalarında adjuvan olarak kullanılan taşıyıcı sistemlerden lipozomlar biyoparçalanabilir ve immünolojik olarak inert olmaları nedeniyle mukozal aşılama ideal sistemler olarak uygulanmışlardır. [36] Lipozomlar antijeni yavaş salan depo sistemler olarak adjuvan etki gösterirler ve partiküler özellikleri antijen sunumunda rol oynamalarını sağlar. Bu durumda lipozom çapı 50-250 nm olan tek katlı lipozomlar ön plana çıkmaktadır. Bu tip lipozomlar büyük ve sulu bir merkeze sahip oldukları için daha çok suda çözünen ilaçları enkapsüle etmek için kullanılır. İlaç taşıma aracı olarak lipozom kullanımının başlıca avantajları; daha az yan etki, hedefe yönelik taşıma, yavaş ve uzun süreli ilaç salınımıdır. İzlenecek bilimsel yol ise ekstraksiyon sonrası elde edilen antijenin titresini mümkün olduğunca düşük tutup lipozom ile kaplayarak intra-nazal uygulamaya uygun farmasötik şeklinde hazırlanarak, elde edilen antijen ile daha fazla aşı uygulama dozuna erişilmiş olunacaktır.[37] Hatırlatma aşılarında bu uygulama yöntemini kullanarak antijen tüketimini düşük oranda tutarak Zeno paradoksundan kurtulmamızı sağlar.

## 8.2. Nazal Aşı Uygulaması Protokolü ve İçeriği

Dünyada Nazal aşı uygulamaları ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Dünyada Bharat Biotech adlı firma Adenovirüs vektör tabanlı BBV154 adlı bir intranazal aşı geliştirdiğini web sitesinden duyurmuştur.[38] Hatta Türkiye’de Nanografi Nanoteknoloji, ODTÜ ve Ankara Üniversitesi işbirliği ile hazırlanan Protein Altunite platformunda spike protein temelli bir aşı geliştirilmektedir.[39] Bahsettiğimiz Nasal Aşı uygulamasının geliştirilen bu aşılarla farkı, antijen olarak yapay yollardan üretilen antijenler yerine geçmişten beri kullanılan klasik yöntemle üretilmiş inaktif antijen kullanılması ve bu antijenin lipozom gibi biyoparçalanabilir ve immünolojik olarak inert olan bir adjuvan ile taşınması gelişen antikorların birlikte iş yapmasının daha doğal bir mukozal bağışıklama geliştirilmektedir.

+4°C’de saklanabilecek ve taşınabilecek bir aşı olduğundan pandemiye uygun bir aşı olarak dünyanın en ücra köşelerinde bile bireylerin kendi kendine uygulaması açısından pandemiyle mücadelede önemli bir silah olma ihtimali yüksektir.

Şu anki aşılar intramuskuler olarak uygulanmaktadır. Bahsettiğimiz Nasal Aşı Uygulaması ise intranazal yoldan uygulanabilecek bir aşıdır. Bu da şu avantajları beraberinde getirecektir: [34,40,41]

-Kolaylıkla uygulanabilir.

-Nazal mukoza damar ağı açısından zengindir.

-Nazal mukoza çok sayıda mikrovilusa bağlı olarak geniş bir absorpsiyon alanına sahiptir.

-Hem mukozal hem sistemik immün cevabı uyandırabilir.

-İğne ve şırınga kullanımı olmadığı için enfektif atık yayılma riski yoktur.

-Nazal aşıların üretimi sistemik aşılarla olduğu kadar zor şartlar gerektirmez, bu açıdan üretimleri daha ucuzdur.

-Ortak mukozal bağışıklık sistemi sayesinde uzak mukozal bölgelerde dahi immün yanıt oluşturabilirler.

## 8.3. Nazal Aşıda İnaktif Aşının Kullanılmasının Avantajları

İnaktif aşıların diğer aşı türlerine göre daha bilinen bir teknoloji ile üretilmesi, saklama koşullarının ve taşınmasının kolay olması, adjuvan eklemeye müsait bir yapısının olması gibi birçok avantajı bulunmaktadır. İnaktif aşıların saklama koşulları genellikle -20 C veya +4 C seviyesinde olmakla birlikte her aşının bileşenlerine göre saklama koşulları değişmektedir. [42] İnaktif aşıların saklama koşulları, diğer mRNA aşı türlerinin gerektirebildiği -80 C ve benzeri saklama koşullarına nazaran daha maliyetsiz, kolay saklama ve taşıma olanağı sağlamaktadır. [43]

## 8.4. Aşı Tedariki ile İlgili Diğer Öneriler

Aşı tedarik zinciri aşamalarında aşı kayıplarına yol açan en büyük problemlerden birinin aşılama yapılacak bölgelerde aşıların saklanması ve taşınması için gerekli ekipmanların bulunmamasıdır. Bu durumun yaşandığı bölgelerdeki koşullar göz önünde bulundurularak taşıma ve depolama koşullarının esnetilebilmesi amacı ile aşıların yapısı değiştirilerek

“Soğuk Zincir Harici” kapsamına giren aşıların uygulanmasına başlanmıştır ancak henüz her aşı için bu stratejinin kullanılması mümkün değildir. Bunun yanı sıra enjektörlerin yapıları değiştirilerek boyutlarının küçültülmesi ve bu sayede daha kolay taşınması ve depolanması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Aşı dağıtımında zorlu bölgelere ulaşım önem taşımaktadır. Ulaşımın zor olduğu bölgelere uçangözler (drone) ile yapılan dağıtımlar yaygınlaştırılarak, aşıların istenilen süre içinde ulaşılmasının kolaylaşacağı öngörülmektedir. Depolama ve elleçleme aşamalarında da aşı şişelerinin kırılması ve ekipmanların bozulması gibi problemler ile karşılaşılmaktadır. Bu aşamalar için de sensörlerden ve nesnelerin internetinden yararlanılabileceği düşünülmektedir.

Aşı satın alma sürecinde tahminleme yöntemlerinin kullanımı, matematiksel modeller ile ihtiyaçların net bir şekilde saptanabilmesi ve simülasyon gibi uygulamalar ile de oluşabilecek sorunların önceden belirlenmesi önerilmektedir.[44]

## 9. Sonuç

Tüm aşı üretim yaklaşımlarını ele alacak olursak; hızlı, düşük maliyette üretilen, etkili ve uzun süreli immün yanıt sağlayan yöntemler bu yarışta öne çıkacaktır. Geleneksel yöntemler arasında yer alan inaktif aşı üretim prosesi günümüzde birçok virüs çeşidi için kullanılmaktadır. Bu sebeple üretim basamaklarının optimize edilmiş olması, benzer virüsler için kullanılmasında kolaylık ve hız kazandırır. Alüminyum bazlı etkisi bilinen adjuvanların kullanımı yöntemin güvenilirliğini artırır. Saklama koşulları ve taşınması nispeten kolaydır. Bu durum, aşının küresel olarak dağıtımını kolaylaştırır. [42,45]

Ayrıca aşı tedarik zincirinin güvenle tamamlanabilmesi için Endüstri 4.0 (Nesnelerin İnterneti, Matematiksel Modellemeler, Uçangözler) araçlarından yararlanılması elzem olarak görülmektedir.

Tüm bunlar sağlansa bile Zeno Paradoksuna benzer bir Aşı Paradoksu karşımıza çıkacağı için kaynakların verimli kullanılması gerekmektedir. Dünyadaki antijen üretimi sınırlıdır. Pandemi zaman ve kaynaklar çok önemlidir. Pandemiye yenmenin formülü kaynakların mümkün olduğunca çok insana ve en kısa zamanda ulaşmasıdır. Şu anki hedef, Nasal Aşı Uygulaması ile hatırlatma dozlarının bu proses ile yapılarak daha çok insana ulaşarak bu paradokstan çıkılmasını sağlamaktır. Unutmayalım ki, “Herkes güvende olana kadar kimse güvende değildir.”

## Referanslar

1. Baş, F.Y., Pandemi Aşılamanın Önemi ve Covid-19 Aşılama Çalışmaları, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2021, özelsayı-1,245-248
2. Bozkurt, İ., Keleş G.T., COVID-19 Hastalığı Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Laboratuvar Testleri, *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2021, 8(2), 380-387.
3. WHO, Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <http://https://covid19.who.int/>, 2021, (accessed 19.10.2021).

4. Arısoy, E.S, Çiftçi, E, Hacımustafaoglu, M, Kara, A, Kuyucu, N, Somer, A, Clinical practical recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for previously healthy children (National Vaccination Schedule) and vaccines not included in the Schedule-2015, *Journal of Pediatric Infection*, 2015, 9, 1-11.
5. Avras A, Çocuklarda Aşılamanın Önemi, *Klinik Gelişim*, 2012, 25, 1-3.
6. Erkekoğlu, P, Köse, S.B.E, Balci, A, Yirün, A, Aşı Kararsızlığı ve COVID-19'un Etkileri. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 2020, 9(2), 208-20.
7. Keskin, F, COVID-19 Pandemisinde Aşılamanın Önemi.
8. Cutts, F, Smith, P.G, Vaccination and world health, J. Wiley & Sons, 1995.
9. John, T.J, Samuel, R, Herd immunity and herd effect: new insights and definitions, *European journal of epidemiology*, 2000, 16(7), 601-6.
10. Salmon, D.A, Dudley, M.Z, Glanz, J.M, Omer, S.B, Vaccine hesitancy: causes, consequences, and a call to action, *Vaccine*, 2015, 33, D66-D71.
11. İngiltere Halk Sağlığı, Why vaccinate? - Public health matters. <https://publichealthmatters.blog.gov.uk/2014/05/01/why-vaccinate/>, 2014, (accessed 19.10.2021).
12. Qi, L, QiuHong, Z, Benjamin L, Cold Chain Transportation Decision in the Vaccine Supply Chain, *European Journal of Operational Research*, 2020, 283(1), 182.
13. WHO, Clinical Trials. <https://www.who.int/health-topics/clinical-trials>, 2021, (accessed 18.10.2021).
14. ClinicalTrials.gov, SARS-CoV-2 Vaccine | Phase Early Phase 1, 1, 2, 3, 4- Search Details. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=SARS-CoV-2+Vaccine&phase=01234>, 2021, (accessed 19.10.2021).
15. ClinicalTrials.gov, SARS-CoV-2 Vaccine | Phase 3 - Search Details. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=SARS-CoV-2+Vaccine&term=&cntry=&state=&city=&dist=&phase=2>, 2021, (accessed 19.10.2021).
16. ClinicalTrials.gov, SARS-CoV-2 Vaccine | Phase Early Phase 1, 1, 2, 3, 4- Search Details. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=SARS-CoV-2+Vaccine&phase=01234>, 2021, (accessed 19.10.2021).
17. Balaban, B.G, Tanyeri, Y, Tokyay, B.K, İslambey, S, Şerefoğlu, B, Yolalan, G, Koç, RÇ, SARS-CoV-2'ye Karşı Geliştirilen Aşılar ve Üretim Metotları, *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi*, 2021, 2, 14-32.
18. Kazak, A, Hintistan, S, Önal, B, Dünyada ve Türkiye'de COVID-19 Aşı Geliştirme Çalışmaları, *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020, 7(4), 571-75.
19. Duijzer, L.E, Jaarsveld van, W, Dekker, R, Literature Review: The Vaccine Supply Chain, *European Journal of Operational Research*, 2018, 268(1), 175.
20. McClung, N, Chamberland, M, Kinlaw, K, Matthew, D.B, Wallace M, Bell, B.P, The Advisory Committee on Immunization

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





OLGU SUNUMU

CASE REPORT

CBU-SBED, 2022, 9(1): 183-185

## Primer PTCA Sırasında Korener içinde Kırılan Stent Shaftı ve Balonun Çıkarılması Olgusu

### The Case of Removal of Intracoronary Broken Stent Catheter's Shaft and Its Balloon Trough Femoral Sheath during Primer PTCA

Hakan Gocer<sup>1</sup>, Mohammed Abusharekh<sup>2</sup>, Ahmet Baris Durukan,<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Private Edremit Korfez Hospital, Department of Cardiology, Balıkesir Turkey

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Izmir University of Economics, MedicalPark Hospital, Izmir Turkey

<sup>3</sup>Medigunes Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Manisa Turkey

e-mail: hgocer@gmail.com, fawzi\_1988@hotmail.com, barisdurukan@yahoo.com,

ORCID: 0000-0002-9644-9579

ORCID: 0000-0001-2345-6789

ORCID: 0000-0003-0566-0350

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hakan Gocer

Gönderim Tarihi / Received: 07.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 01.06.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.934415

#### Öz

Girişimsel kardiyoloji çağında, kateter temelli komplikasyonlar daha sık hale gelmiştir ve girişim yapan doktor bu tür komplikasyonların yönetiminde cerrahlardan daha fazla rol almaktadır. Komplikasyonun doğası ne olursa olsun genellikle kardiyolog tarafından komplikasyonların yönetimi başarılıdır ve cerrahi girişim gerekmez. Ancak özellikle koroner içi yabancı cisimlerin neden olduğu komplikasyonlarda hasta stabilitesi bozulur. Bu yabancı cisimlerin koroner dolaşımdan hızla uzaklaştırılması hastanın durumunu stabilize edebilir. Bundan sonra kalıntıların hasta vücudundan tamamıyla çıkarılması bu komplikasyonların başarılı bir şekilde yönetilmesinin son adımındır. Burada kırık stent balon shaftı ile RCA'nın total obstrüksiyonu sonucu hemodinamik bozuklukla seyreden, akut inferiyor ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (MI) olgusunu sunuyoruz. Başarıyla yakalanan stent kateterinin kırılan kısmı önce koroner damardan sonra vücuttan çıkarıldıktan sonra, hastanın durumu iyiye gitmiş ve müdahaleden kısa bir süre sonra medikal tedavi ile taburcu edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Arter Stentleme, Koroner, Komplikasyon, Snare,

#### Abstract

In the time of invasive area, catheter based complications is getting more frequent and interventionist deals with this kind of complications' management more than vascular surgeons. Regardless of complication's nature commonly management of complications are successful and requirements of surgery are needless. But the patient stability deteriorates the time of complications especially result of intracoronary foreign bodies. Quick Removal of these foreign bodies from coronary circulation can stabilize patient condition. After that externalization of these kind remnants from patient body is the final step of successfully management of complications. . We herein present an acute inferior ST elevation myocardial infarction (MI) with hemodynamic disturbance because of total obstruction of RCA with broken stent balloon shaft. After successfully catch and removal of broken part of stent catheter, patient's situation was going well and discharged with medical therapy shortly after intervention.

**Key Words:** Complication, Coronary Artery Stenting, Snare.

#### 1. Introduction

The broken stent-delivery catheter's shaft is a rare and very mortal event during coronary intervention. We report a snare technique for the successful retrieval of stuck delivery catheter partially in proximal RCA and ascendant aorta and removal of

delivery catheter trough 6F femoral sheath after successfully stent deployment during ACS [1].

This kind of events could occur due to some factors related to the operator manipulation (such as excessive pushing or inadequate predilatation), to

the patient (a calcified or tortuous vessel), or to defects in manufacture [2].

The following retrieval methods have been described: emergency CABG, the snare technique, the wire-braiding technique, and the simple balloon technique [1, 3].

## 2. Case Report

We presented, here, the case with acute inferior MI. The case was 73 years old male, who was presented with hyper acute inferior ST elevated myocardial infarction. He was diagnosed and treated for hypertension and hyperlipidemia. His history revealed that, Coronary artery stenting for LAD and RCA was performed in 2017 and 2019 for treatment of stable coronary artery disease. He had been no complains until administration to hospital. But his family had premature coronary heart disease.

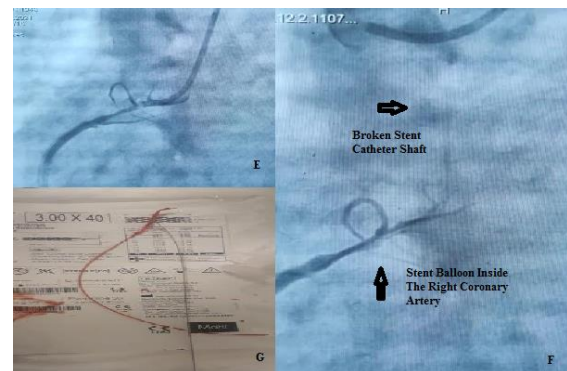
He had two hour lasting chest pain and pressure sensation on chest during administration. His consciousness was open but anxiety and sweating were present. His blood pressure and pulse rate was (100/70 and 59) respectively. During physical examination apical systolic murmur (1/4) were auscultated and pulses were weak. His ECG shows bradycardia (59 /min) and ST elevation in inferior derivations. Transthoracic echocardiography revealed inferolateral hypokinesia in LV, also LVEF % 40, first degree mitral insufficiency and type I diastolic dysfunction at emergency unit. His blood tests were normal except elevated troponin I level at administration. After cardiology consultation, he was accepted catheterization laboratory. Enoxaparin 1 mg/kg SC, 300 mg acetyl salicylic acid, 60 mg prasugrel PO was administrated. After that Coronary angiography revealed RCA total ostial obstruction and long previously implanted stent in mid RCA and no critical stenosis in left coronary system open stent was observed in LAD. (Figure 1A, B). RCA was wired with PT2 (0,014 coronary guide wire) and ballooned with 2.0/20 mm coronary balloon. (Figure 1 C) After balloon, RCA was visualized and % 70-80 sequential lesions and haziness were observed. (Figure 1 D) 3.0/40 mm Evermine™ Drug Eluted stent (Everolimus with biodegradable polymer) was implanted and stent balloon was deflated. During removal of deflated balloon, stent shaft was broken and it seated in partly inside of proximal RCA and ascending aorta. And RCA flow disturbed to TIMI I-0. (Figure 2 E, F). Amplatz Goose Neck™ Snare Kit (GN 1000) was used and catheter proximal parts captured and removed to ascendant aorta and further draw to outside the body through 6F femoral arterial sheath. (Figure 2 G)

After procedure, control angiography was performed and TIMI III RCA flow and no residual stenosis or remnant was observed. Tirofiban infusion and atorvastatin, nitrate, diltiazem were initialized. One day of procedure cardiac blood markers mildly elevated but clinical presentation remarkably

improved and echocardiography showed % 45 LVEF. Two days later, patient was discharged. Patient had LVEF %50 and functional class NYHA 4 and no symptoms during control examination at 1 month later after discharge.



**Figure 1.** Coronary Angiography and Primer PTCA-Stenting of RCA



**Figure 2.** Broken Catheter Shaft and Its Removal

## 3. Discussion

Coronary stent fracture (SF) is a rare complication with high morbidity and mortality, defined as the discontinuity of any part of the stent structure detected on angiography [1]. SF was first revealed in bare metal stents (BMS) [2] and although its incidence varies by stent type, it has been reported to be between 1-8% in various studies [3]. Despite the advanced stent technology, Kuramitsu et al. found the incidence of SF in the everolimus eluting stent (EES) to be 2.9% [4]. Many risk factors have been supposed to predispose coronary SF. coronary calcification, ostial stent location, abnormal forces that concentrate on the struts and lead to metal fragility, tortuosity (especially in RCA), overlapping of stents, increase in stent length, dynamic movement of the vessel during repetitive cardiac contractions and consequently exposure to distortion forces, coronary ectasia / aneurysm and balloon over dilation are some of these factors [5, 6].

Fractures or detachments of stents may result in in-stent restenosis (ISR), acute, sub-acute or late stent thrombosis (ST), pseudo aneurysm formation,



embolic events, acute myocardial infarction (as in our case), hemodynamic collapse or even sudden cardiac death (SCD) [1,6]. SF can be an isolated single strut fracture (the least severe form) or, as in our case, complete transverse fracture and separation of the stent segments leading to dislocation of the stent (the most severe form). Total separation has been associated with increased clinical adverse outcomes (i.e. ST and ISR) [6]. Various stent retrieval techniques have been described in the literature in case of stent loss (or dislocation). These include loop snare, endovascular snare device, and forceps, twisting guide wire technique, small angioplasty balloon, and basket retrieval apparatus or pressing the stent toward the wall of the blood vessel by a balloon [5, 6]. In our case, we performed successful retrieval using Amplatz Goose Neck™ Snare Kit (GN 1000)

#### 4. Conclusion

In our opinion, quick management of this kind of complications is vital. Especially in acute settings and presence of experienced cardiologist complications can be managed successfully. All interventional cardiologists should gain experience the usage of macro and micro snare. This can reduce the need of surgery during complication management. Our experience suggests that quick removal of foreign bodies from coronary circulation and patient body is vital and lifesaving intervention during acute coronary syndromes.

#### References

1. Mitomo S, Naganuma T, Takagi K. Comparison between plain old balloon angioplasty and drug eluting stent implantation for the treatment of stent fracture. *Journal of Interventional Cardiology*. 2015, **28**, 365–373.
2. Wani SP, Rha SW, Park JY, Poddar KL, Wang L, Ramasamy S, et al. A novel technique for retrieval of a drug-eluting stent after catheter break and stent loss. *Korean Circulation Journal*. 2010, **40**, 405–409.
3. Rafighdust A, Eshraghi A. Acute ST-Elevation Myocardial Infarction after Coronary Stent Fracture. *Journal of Tehran Heart Center*. 2015, **10**, 205-207.
4. Nakazawa G, V Finn AV, Vorpahl M, Ladich E, Kutys R, Isidora Balazs I. Incidence and predictors of drug eluting stent fractures in human coronary artery: a pathologic analysis. *Journal of the College of Cardiology*. 2009, **54**, 1924–1931.
5. Senior J, Guillamo MR, Ghattas A, Tapp L. Dislodged Coronary Artery Stent Retrieved With an Endovascular Snare. *Texas Heart Institute Journal*. 2020, **47**, 213-215.
6. Franklyn C-A, Melanie M-F, Anthony G-M. Coronary stent embolization during percutaneous coronary intervention: Successful retrieval using twisting guide wire technique by radial approach *Journal of Cardiology Cases*. 2021, **23**, 1878-1909.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed>  
isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu

Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0  
Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

