

OTJHS**OTSBD**Online Turkish Journal of Health Sciences
Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisie-ISSN 2459-1467
Yayın Aralığı Yılda 4 Sayı
Başlangıç 2016
Yayıncı Sakarya Üniversitesi

2022;7(2)

**BAŞ EDİTÖR / EDITOR-IN-CHIEF**Prof. Dr. Oğuz KARABAY
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya, Türkiye**YÖNETİCİ EDİTÖR / MANAGING EDITOR**Prof. Dr. Süleyman KALELİ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya, Türkiye**EDİTÖR / EDITOR**Prof. Dr. Süleyman KALELİ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya, Türkiye
Doç. Dr. Öğr. Üyesi Nevin İNCE
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce, Türkiye
Dr. Öğr. Üyesi Havva SERT
Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sakarya, Türkiye
Dr. Öğr. Üyesi Songül DOĞANAY
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya, Türkiye
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet SEVEN
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş Sağlık Yüksekokulu Kahramanmaraş, Türkiye**EDİTÖR YARDIMCISI / ASSISTANT EDITOR**Prof. Dr. Bahri TEKER
İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Doç. Dr. Hilal USLU YUVACI
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye
Uz. Dr. Özge KILINÇEL
Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Düzce, Türkiye

ALAN EDİTÖR LİSTESİ / FIELD EDITOR LIST

Prof. Dr. Amina SULTAN
Faculty of Dentistry, Jamia Millia Islamia / India

Prof. Dr. Aytekin KAYMAKCI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, General Surgery ÜMRANIYE SUAM / Turkey

Prof. Dr. Dilek AYGİN
Sakarya University, Sakarya Health Academy, Department of Nursing / Turkey

Assoc. Prof. Dr. Ceyhun VARIM
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medicine / Turkey

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Infectious Diseases and Clinic Microbiology / Turkey

Prof. Fatih GÜLTEKİN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Food Sciences and Engineering, Medicine / Turkey

Assoc. Prof. Dr. Hamad DHEİR
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medicine / Turkey

Assoc. Prof. Dr. İsmail GÜMÜŞSOY
Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dentistry, Radiology / Turkey

Prof. Dr. Mehmet BÜYÜKOKUROĞLU
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pharmacology / Turkey

Prof. Dr. Mehmet Halil ÖZTÜRK
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Radyoloji Radiology / Turkey

Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU
Suleyman Demirel University, Faculty Of Medicine, Medicine Biophysics, Physiology, Neuroscience / Turkey

Prof. Dr. Sadrettin PENÇE
İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Genetics, Molecular Biology, Endocrinology and Metabolic Diseases, Physiology, Medical Biology / Turkey

Assoc. Prof. Dr. Solachuddin J.a. ICHWAN
International Islamic University Dentistry / Malaysia

Prof. Dr. Süleyman KUTLUHAN
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Neurology / Turkey

Prof. Dr. Turan YILDIZ
Inonu University Pediatric Surgery, Pediatric Urology / Turkey

Prof. Dr. Wisam Nabeel İBRAHİM
Qatar University, College of Health Sciences, Medicine / Doha-Qatar

Prof. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi / Turkey

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR

Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

DİL VE ÖN KONTROL EDİTÖRÜ/ LANGUAGE AND PRE-CONTROL EDITOR

Öğr. Gör. Bircan KARA
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi, Hatay , Türkiye
Yüksek Lisans Nur KAZAN
Sakarya University, School Of Medicine, Department Of Basic Medical Sciences, Medical Department Of Biology, Sakarya, Türkiye
Arş. Gör. Canberk AKDENİZ
Atılım Üniversitesi, Ankara - Türkiye
Yüksek Lisans Rabia Rana DERLİOĞLU
Sakarya University, School Of Medicine, Department Of Basic Medical Sciences, Medical Department Of Biology, Sakarya, Türkiye
Arş. Gör. İbrahim KAVASLAR
Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce, Türkiye

GRAFİK DANIŞMANI / GRAPHIC CONSULTANT

Arş. Gör. Meryem PELİN
Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sakarya, Türkiye

Editör Kurulu için [tıklayınız](#) / [Click](#) for the Editorial Board

DERGİ HAKKINDA / ABOUT THE JOURNAL

(In Turkish): Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi (OTSBD), sağlık bilimleri alanında araştırmaları kabul eden hakemli bir dergidir. Dergi İngilizce ve Türkçe dillerinde yazılmış alana katkı sunacak bilimsel içeriğe sahip makaleleri kabul eder ve senede dört kez (Mart-Haziran-Eylül-Aralık) yayınlanır.

Ulusal ve uluslararası, Tıp, Eczacılık, Diş Hekimliği, Hemşirelik, Ebelik ve insan sağlığı ile ilgili diğer alanlarda orijinal makaleleri, editör davetli derlemeleri, olgu sunumu ve kısa bildirimleri yayın için kabul eder. Ayrıca editör kurulunca uygun görülen sağlık alanlarında yapılan bilimsel toplantılarda sunulan duyuru veya toplantı konuşmaları ek sayı olarak yayımlar. Dergimiz açık erişimlidir, makale değerlendirme süreci, makalelere erişim ve yayınlanma ücretsizdir.

Dergi [ULAKBİM TR Dizini](#)'nde dizinlenmektedir.

(In English): OTJHS is a well-known journal accepting publications in the field of health sciences. The journal accepts articles with scientific content written in English and Turkish languages that will contribute to the field. And, the journal publishes quarterly (March-June-September-December).

Original articles, reviews (only invited reviews), case reports and brief notices are accepted for evaluation and publication in national and international, Medicine, Pharmacy, Dentistry, Nursing, Midwifery and other areas related to human health. In addition, announcements or meeting speeches presented at scientific meetings held in health areas may be published as additional numbers.

Processing and publication is free of charge. The journal is an open access journal and articles can be read and downloaded free of charge as well.

The journal is indexed in [ULAKBİM TR Index](#).

DERGİ LİNKİ / JOURNAL LINK

<https://dergipark.org.tr/en/pub/otjhs>

YAZIM KURALI / GUIDE FOR AUTHORS

<https://dergipark.org.tr/en/pub/otjhs/writing-rules>

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Osman KURT Betül YİĞİT ÖZDEMİR Mehmet Akif AÇIKKAPU Süleyman Erhan DEVECİ Elazığ İlinde Eczacılar da Algılanan Sağlık ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının İncelenmesi [tr] / Examination of Perceived Health and Healthy Lifestyle Behaviors by Pharmacists in Elazığ [en] / Sayfa: 165-174 PDF

Necati İLHAN Deniz DEMİR Köksal DELİBAŞ Mehmet GÜVEN Mahmut Sinan YILMAZ Ahmet KARA Nazal Polipli Hastalarda COVID-19 İnsidansının ve Prognozunun Değerlendirilmesi [tr] / Evaluation of Incidence and Prognosis of COVID-19 in Patients with Nasal Polyps [en] / Sayfa: 175-179 PDF

Derya OSMANİYE Yusuf ÖZKAY Yeni Piro l Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Monoamin Oksidaz İnhibisyon Özelliklerinin ve Moleküler Dok ing Çalışmalarının Araştırılması [tr] / Synthesis and Characterization of New Pyrrole Derivatives, and Investigation of Their Monoamine Oxidase Inhibition Properties and Molecular Docking Studies[en] / Sayfa: 180-187 PDF

Naile AKINCI Serkan AKİNCİ Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Sosyo-Demografik ve Klinik Özelliklerin İmmüno supresif Uyumuna Etkisinin Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Çalışma[tr] / Assessment of the Effect of Socio-Demographic and Clinical Characteristics on Immunosuppressive Adherence in Kidney Transplant Patients: A Single Center Study [en] / Sayfa: 188-195 PDF

Sevil KARABAĞ Ayşegül İSAL ARSLAN Tolga ERSÖZLÜ Baş-Boyun Skuamöz Hücreli Karsinomlarında EGFR, P16 ve Ki67 Ekspresyonunun Prognostik Etkisi [tr] / The Effect of EGFR, P16 and Ki67 Expression on Prognosis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [en] / Sayfa: 196-201 PDF

Havva GEZGİN YAZICI Fadime KAHRAMAN Esra KARABULUT Acil Serviste Çalışan Hemşirelerin Aleksitimi ve Depresyon Düzeyleri: Kesitsel Bir Çalışma [tr] / Alexithymia and Depression Levels of Nurses Working in the Emergency Department: A Cross-sectional Study[en] / Sayfa: 202-208 PDF

Veysel ULUDAĞ Ayşegül YAPICI ÖKSÜZOĞLU Futbolcularda Uygulanan Kuru Kupa Uygulamasının Bazı Performans Parametrelerine Akut Etkisi [tr] / Acute Effects on Some Performance Parameters of The Dry Cupping Therapy by Soccer Players [en] / Sayfa: 209-214 PDF

Kerem TAKEN Ortalama ve Maksimum Üreter Duvar Kalınlığı Üreteroskopi Sonuçları için Öngörücü Faktör müdür? [tr] / Average, and Maximum Ureteral Wall Thickness are Predictor Factor for Ureteroscopy Outcomes? [en] / Sayfa: 215-220 PDF

Onur FİKRİ Selma İlkey ŞAHİN Burcu İLERİ FİKRİ COVID-19 Pandemisinde Aklımızda Ne Kaldı? Yeni Bir Dalgaya Hazır Mıyız? [tr] / What Have We Kept In Mind Throughout Covid-19 Pandemic? Are We Ready For a New Peak? [en] / Sayfa: 221-231 PDF

Huri Tilla İLÇE Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hipertiroidili Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğunun DEXA ile Değerlendirilmesi [tr] / Evaluation of Bone Mineral Density with DEXA in Hyperthyroid Patients Treated with Radioactive Iodine Treatment [en] / Sayfa: 232-238 PDF

Yakup DÜNDAR Serpil TÜRKLEŞ Şizofreni Hastalarının Ergenlik Dönemindeki Çocuklarının Ruh Sağlığını Etkileyen Etmenler [tr] / Evaluation of Mental Health Status of Schizophrenic Patients' Children Who Are in Puberty Age [en] / Sayfa: 239-246 PDF

Kemal FİDAN Mehmet Zahid KOÇAK Abdullah DOĞAN Huseyin KORKMAZ Ülseratif Kolitli Hastalarda Netrin-1 Düzeyinin Klinik ve Hastalık Aktivitesini Değerlendirmedeki Rolü ve TNF-alfa, IL-6 ile İlişkisi [tr] / The Significance of Netrin-1 Level in the Clinical Activity of Ulcerative Colitis, its Association between TNF- α and IL-6 [en] / Sayfa: 247-252 PDF

Ahmet SERTDEMİR Yakup ALSANCAK Mustafa DURAN Hasan KAN Ahmet Seyfeddin GÜRBÜZ Abdullah İÇLİ Muhammed Fatih KALELİ Enfektif Endokarditli Hastalar: Üçüncü Basamak Tek Merkez Sevk Hastanesinin Beş Yıllık Deneyimi [tr] / Patients with Infective Endocarditis: Experience of a Single-Center and Tertiary Referral Hospital for Five-Years [en] / Sayfa: 253-259 PDF

Selim GÜLÜCÜ Samettin ÇELİK Canan SOYER ÇALIŞKAN Sebahattin ÇELİK İlk Trimester Serum Lipid Profili ile Postterm Gebelik İlişkisi [tr] / Relationship between Postterm Pregnancy and First Trimester Serum Lipid Profile [en] / Sayfa: 260-264 PDF

Burak GÜMÜŞTAŞ Sinem BİRANT Diş Hekimlerinin COVID-19 Aşısı Olma İstekliliğinin Araştırılması[tr] / Investigation of Dentists' Willingness to have COVID-19 Vaccine [en] / Sayfa: 265-271 PDF

Figen DIĞIN Zeynep KIZILCIK ÖZKAN Ayşe DÜZGÜN ŞAHİN Cerrahi Hemşirelerinin Merhamet Yorgunluğu ile Bakım Davranışları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi [tr] / Determining the Relationship Between Compassion Fatigue of Surgical Nurses and Care Behaviors [en] / Sayfa: 272-277 PDF

Yunus KARABELA Bülent AYAN Aladdin HW2.0 Optik Düşük Koherens İnterferometre ile Oküler Biyometri ve Pupillometrinin Yeniden Üretilirliği [tr] / Reproducibility of Ocular Biometry and Pupillometry with the Aladdin HW2.0 Optical Low-Coherence Interferometer [en] / Sayfa: 278-285 PDF

İlhami GÜLTEPE İç Hastalıkları Kliniğine Yatan Geriatrik Hastaların Anemi Sıklığı ve Nedenlerinin Araştırılması [tr] / A study of Anemia Rate and Causes in Hospitalized Geriatric Patients on Medical Wards [en] / Sayfa: 286-290 PDF

Turan AKDAĞ Saadet KADER Gülhan AKSOY SARAÇ Psoriasis Vulgaris' li Hastalarda Oksidatif Stres Belirteci ve İskemi Modifiye Albümin Düzeylerinin Değerlendirilmesi [tr] / Evaluation of Oxidative Stress Marker and Ischemia Modified Albumin Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris [en] / Sayfa: 291-296 PDF

Selmin KÖSE Zeynep ERKUT Müjde ÇALIKUŞU İNCEKAR Sevim SAVAŞER Hemşirelik Öğrencilerinin COVID-19 Aşısına İlişkin Görüşleri: Tanımlayıcı, Kesitsel Bir Çalışma [tr] / Nursing Students' Opinions About the COVID-19 Vaccine: A Descriptive, Cross-Sectional Study [en] / Sayfa: 297-305 PDF

Necattin FIRAT Savaş SİPAHİ Aysel TOÇOĞLU Ahmed Cihad GENÇ Musa PINAR Emrah AKIN Selcuk YAYLACI Ahmed Bilal GENÇ Oğuz KARABAY Hamad DHEİR Böbrek Transplant Hastalarında COVID-19 Hastalığının Uzun Süreli Takip Sonuçları ve COVID-19 İnaktif Aşısının Etkisi Araştırılması [tr] / Investigation of Long-Term Follow-up Results of COVID-19 Disease in Kidney Transplant Patients and the Effect of Inactive COVID-19 Vaccine [en] / Sayfa: 306-312 PDF

Ece YİĞİT Ridvan SİVRİTEPE Dilay KARABULUT Umut KARABULUT Kontrolsüz Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Ortostatik Hipotansiyon ile D Vitamini Eksikliği Arasındaki İlişki [tr] / The Relationship Between Orthostatic Hypotension and Vitamin D Deficiency in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus [en] / Sayfa: 313-318 PDF

Zehra ATLI Elif YAKŞI Mustafa Fatih YAŞAR Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması [tr] / Investigation of the Effectiveness of Low-Level Laser Therapy for Chronic Low-Back Pain Patients [en] / Sayfa: 319-325 PDF

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Yakup ALSANCAK Ahmet Taha ŞAHİN Muhammed Fatih KALELİ Koroner Arter Fistülünde Nadir Bir Birliktelik: Vieussens Arterial Halka [tr] / A Rare Association in Coronary Artery Fistula: Vieussens Arterial Ring [en] / Sayfa: 326-328 PDF

Sevim YENER Aytekin KAYMAKCI Zekeriya İLCE Bilateral Tek Sistem Ektopik Üreter: Erken Tanı ve Başarılı Tedavi [tr] / Bilateral Single System Ectopic Ureter: Early Diagnosis and Successfully Treatment [en] / Sayfa: 329-332 PDF

HAKEM LİSTESİ / REVIEWER LIST

Abdulhalim ŞENYİĞİT
Abdullah YILDIZ
Ahmet KIRGIZ
Ahmet ŞAHAN
Akar KARAKOÇ
Akif DEMİREL
Asuman DEVECİ ÖZKAN
Aysenur KAMACI ESEN
Betül ŞEREFLİCAN
Cem YAMALI
Cemil BİLİR
Cengiz KARACAER
Ebru KARAGÜN
Elif GÜL AYDIN
Elif ULUTAŞ
Emrah GÜLER
Emrullah KIZILTUNÇ
Erkan ALATAŞ
Fatime DEMİR
Fatih ÖZKAYA
Fatih Selçuk BİRİCİK
Fatih TOK
Gülay YILMAZ
Hilal USLU YUVACI
Hulya Aslan
Hüseyin KOÇAK
İlkin Seda Can
Kadri GURSES
Kevser IŞIK
Kubilay İŞSEVER
Levent SARIYILDIZ
Mehmet Bülent VATAN
Mehmet Hilmi DOĞU
Mehmet SARAÇ
Merve Damla KORKMAZ
Mualla YILMAZ
Murat ENÖZ
Murat ÜNAL
Mustafa BOĞAN
Mustafa ELİAÇIK
Mustafa GUNES
Necattin FIRAT
Necmi EREN
Nihan ALTAN SARIKAYA
Ozan GÖKDÖĞAN
Özge ÖNER
Özkan ÖNUK
Rumeysa SAMANCI

Salih Zeki YILDIZ
Selim CEVHER
Semra EYİ
Serdar KILINÇ
Serkan Bakirdogen
Serkan SIVRI
Sezer AVCI
Soner CANDER
Süleyman ÖZSARI
Şirin GÜVEN
Tevfik ÇERMİK
Tezcan KAYA
Tuba ERDEM SULTANOĞLU
Türkan TÜZÜN
Yavuz Selim YILDIRIM
Yıldı Arzu ABA
Yusuf YURUMEZ
Zehra ÇALIŞKAN

İNDEKS / INDEXED IN:

ULAKBİM TR Dizin
Türk Medline
Kaynakca.info
Türkiye Atf Dizini
Sobiad Atf Dizini
Index Copernicus
International Institute of Organized Research (I2OR)
EuroPub
WorldCat
ZDB
CROSSREF
CABI (CAB Abstracts and Global Health)

Elazığ İlinde Eczacılarda Algılanan Sağlık ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının İncelenmesi

Examination of Perceived Health and Healthy Lifestyle Behaviors by Pharmacists in Elazığ

¹Osman KURT, ²Betül YİĞİT ÖZDEMİR, ³Mehmet Akif AÇIKKAPU, ⁴Süleyman Erhan DEVECİ

¹Adıyaman Provincial Health Directorate, Annex Building, Adıyaman, Turkey

²Selçuk University, Faculty of Medicine, Pediatrics Department, Konya, Turkey

³Afşin District Health Directorate, Kahramanmaraş, Turkey

⁴University of Firat, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Elazığ, Turkey

Osman Kurt: <https://orcid.org/0000-0003-4164-3611>

Betül Yiğit Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-0115-4832>

Mehmet Akif Açikkapu: <https://orcid.org/0000-0001-6370-8143>

Süleyman Erhan Deveci: <https://orcid.org/0000-0002-3041-2327>

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, sağlık çalışanları arasında önemli yer tutan eczacıların, sağlıklı yaşam biçimi davranışları (SYBD) ve algılanan sağlık düzeyleri ile bunları etkileyen faktörlerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Kesitsel tipte olan bu araştırmaya dahil edilen 132 eczacıya iki bölümden oluşan anket uygulanmıştır. İlk bölümde sosyodemografik özellikler, sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını etkilediği düşünülen faktörler ve algılanan sağlık ile alakalı sorular, ikinci bölümde ise SYBD Ölçeğinden oluşan bir anket uygulanmıştır.

Bulgular: Algılanan sağlık ölçeğine göre %73,5'i sağlığını iyi (mükemmel/çok iyi/iyi), %26,5'i ise kötü (orta/kötü) olarak değerlendirmiştir. SYBD ölçeği puanının; mesleklerinden memnun olanlarda olmayanlara, sigara içmeyenlerde içenlere, düzenli egzersiz yapanlarda yapmayanlara, uyku problemi yaşamayanlarda yaşayanlara ve algılanan sağlık ölçeğine göre sağlığını iyi olarak değerlendirenlerde kötü olanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Araştırma kapsamına alınan eczacılarda SYBD ölçeğinden alınan puan ortalamasının orta düzeyde olduğu ve eczacıların dörtte birinin algılanan sağlık ölçeğine göre sağlıklarını kötü olarak değerlendirdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Algılanan sağlık, eczacı, sağlıklı yaşam biçimi davranışları

ABSTRACT

Objective: The study aimed to investigate the Healthy Lifestyle Behavior (HLSB) and perceived health levels in pharmacists, who are important healthcare professionals, and the factors that affected these parameters.

Materials and Methods: A two-part questionnaire was applied to 132 pharmacists included in this cross-sectional study. In the first part, a questionnaire consisting of socio-demographic characteristics, factors thought to affect healthy lifestyle behaviors and perceived health-related questions was applied, and in the second part, a questionnaire consisting of the HPLS Scale was applied.

Results: Based on the perceived health scale, 73.5% rated their health as good (excellent/very good/good) and 26.5% as bad (moderate/bad). It was determined that HLSB scale score of those who were satisfied with their profession was higher than those who were not, of those who did not smoke was higher than those who did, of those who exercised regularly was higher than those who did not, of those who did not have sleep problems was higher than those who did, and of those who consider themselves healthy was higher than those who did not ($p<0.05$).

Conclusion: It was determined that the mean HLSB of the participating pharmacists was moderate and one fourth of the pharmacists considered themselves as unhealthy based on the perceived health scale.

Keywords: Healthy lifestyle behavior, perceived health, pharmacist

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Osman Kurt
Adıyaman provincial health directorate, Annex Building, Adıyaman,
Turkey
Tel: +905072078892
E-mail: drkurtosman@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 10/08/2021
Kabul Tarihi/ Accepted: 22/02/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

INTRODUCTION

The measures taken by individuals, who consider themselves healthy and do not exhibit disease symptoms, to stay healthy are considered as health behavior.¹ Perceived health is an easily applicable self-report scale employed to measure health to determine the physical, mental and social health of individuals.² Perceived health is closely associated with the objective health and living conditions and is a strong indicator of health problems.³ In previous studies, the perceived health determined based on a single question correlated with physical examination findings and certain clinical measurements.^{2,4}

A healthy lifestyle is a component of the promotion of health. Promotion of health, which is an important factor in public health and preventive medicine, allows individuals to increase and improve their control over their health.^{5,6} Based on the World Health Organization (WHO) estimates, the cause of 70-80% of mortality in developed countries and 40-50% of mortality in developing countries were lifestyle-induced diseases.⁷ It is known that these diseases could be controlled, and mortality would decrease among individuals who internalize healthy lifestyle behavior.⁸

Healthcare professionals are expected to prioritize their health and healthy lifestyle behavior. Pharmacists are also belonging to the group, assistance of which is frequently required by the society, are consulted on issues such as diseases and prescriptions, and should be a role model for the society similar to other healthcare professionals. In a study conducted in Turkey, the percentage of the patients who applied to a pharmacist before a physician was 48.1%, which was associated with the fact that the pharmacist was both easily accessible and provided free consultation.⁹ The fact that a large number of individuals could easily access pharmacists, who are a respectable group in the society, on health issues and receive free services led to the social attraction that this professional group enjoys about public health interventions.¹⁰

The closeness of the pharmacists to the public facilitates their role as consultants, educators and healthy lifestyle behavior models. In domestic literature, there are studies on healthy lifestyle behavior of healthcare professionals employed in hospitals such as nurses or physicians or other professionals who are pioneers in the society. However, there are limited studies on healthy lifestyle behaviors and health perceptions of pharmacists. The present study aimed to determine the healthy lifestyle behavior and perceived health levels of pharmacists, who play an important role as healthcare professionals in Elazığ province, and the factors that affected these parameters.

MATERIALS AND METHODS

Ethical Status: The field study was conducted in April-June 2018 after the ethics committee and administrative approvals were obtained from Fırat University, Non-Interventional Research Ethics Committee (Date: 14/12/2017, decision no: 01).

The population of the present cross-sectional study included 162 pharmacists, including 125 self-employed pharmacists, 31 public sector pharmacists, and 6 pharmacists employed in private hospitals and pharmaceutical distribution centers in Elazığ province urban center. The entire population was included in the study, and 132 people completed the survey (response rate: 81.5%). The criteria for inclusion in the study were employment as a pharmacist in Elazığ urban center and to volunteer to participate in the study. The first section of the survey included factors that were considered to affect healthy lifestyle behavior and perceived health levels and was developed based on the literature review, and the second section included the HLSB Scale II. The first section of the survey was conducted as questions and answers and the second section was conducted under direct observation. The pilot scheme of was conducted with 10 pharmacists to check the comprehensibility of the items and they were not included in the sample.

The Perceived Health Scale determines the perceived health of the individuals based on a single question: "How do you consider your general health?" The participant responses of "excellent", "very good" and "good" are considered to reflect "good health," and the responses of "moderate" and "bad" are considered as "poor health". In a study conducted by Erengin and Dedeoğlu in 1997, it was demonstrated that the scale was a powerful indicator in the determination of the general health of the society.²

Walker et al. developed the Healthy Lifestyle Behavior Scale in 1987 with 48 items and 6 subgroups. The scale, which was revised by Walker et al. in 1996, was renamed the Healthy Lifestyle Behavior Scale II.¹¹ The validity and reliability of the Turkish language version of the scale was determined by Bahar et al in 2008 and the Cronbach alpha coefficient was determined as 0.92. The Cronbach alpha coefficient of the original scale was 0.94 and the reliability of the Turkish version of this scale was considered high. In our study, the Cronbach alpha value was determined as 0.89. The scale includes 52 items in 6 sub-factors. Sub-factors include health responsibility (Cronbach alpha value=0.88), physical activity (Cronbach alpha value=0.90), nutrition (Cronbach alpha value=0.92), spiritual development (Cronbach alpha value=0.87), interpersonal relationships (Cronbach alpha value=0.89), and stress management (Cronbach alpha value=0.90). The overall

scale score reflects healthy lifestyle behavior. All scale items have positive scores. It is a 4-point Likert-type scale and each item is scored as never (1), sometimes (2), often (3), and regularly (4). The lowest scale score is 52, the highest score is 208. As the total score increases, it is accepted that the person has more healthy lifestyle behaviors.¹²

Statistical Analysis: Analyses were evaluated in 22 package programs of SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL). In the study, descriptive data are shown as n and % values in categorical data, and mean±standard deviation (Mean±SD) values in continuous data. Conformity of continuous variables to normal distribution was evaluated with Kolmogorov-Smirnov test. Student's t test was used to compare binary categories, and One Way ANOVA test was used to compare more than two categories. Pearson correlation analysis was performed to examine the relationship of the measurement data. The statistical significance level

in the analyzes was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

Among the participants, 39.4% were female and 60.6% were male, and the mean age was 38.0 ± 12.0 (min:24, max:72). 73.5% of the pharmacists were self-employed, 26.5% were employed in the public sector, and 24.2% held a graduate degree. 70.5% of the participants stated that they were married, 29.5% were unmarried. 42.4% of the participants considered their socioeconomic level as good, 57.6% as medium/bad. 76.5% of the group stated that they were satisfied with their profession. 36.4% of the pharmacists reported that they smoked, 12.1% used alcohol, 55.3% diet regularly, and 25.0% exercised regularly. Also, 10.6% stated that they experienced sleep problems, and 22.0% had a chronic disease. 73.5% of the pharmacists perceived their health as good (excellent/very good/good) and 26.5% perceived their health as moderate/bad (Table 1).

Table 1. Participant socio-demographics.

		Mean ± SD	
Age		38.0±12.0	
Professional seniority		13.5±11.9	
Daily sleep		7.1±1.0	
		n	%
Gender	Male	80	60.6
	Female	52	39.4
Marital status	Married	93	70.5
	Unmarried	39	29.5
Perceived income level	Good	56	42.4
	Medium/Poor	76	57.6
Educational level	Undergraduate	100	75.8
	Graduate	32	24.2
Professional status	Self-employed	97	73.5
	Public	35	26.5
Professional satisfaction	Yes	101	76.5
	No	31	23.5
Chronical disease	Yes	29	22.0
	No	103	78.0
Hobbies	Yes	88	66.7
	No	44	33.3
Smoking	Yes	48	36.4
	No	84	63.6
Alcohol consumption	Yes	16	12.1
	No	116	87.9
Application to healthcare during the previous year	Yes	105	79.5
	No	27	20.5
Regular diet	Yes	73	55.3
	No	59	44.7
Regular exercise	Yes	33	25.0
	No	99	75.0
Sleep problems	Yes	14	10.6
	No	118	89.4
Perceived health	Good (excellent/very good/good)	97	73.5
	Moderate/poor	35	26.5

It was determined that the mean HLSB scale score of the pharmacists was 132.84 ± 20.89 (min:88, max:197), and health responsibility subscale score was 21.56 ± 4.47 , physical activity subscale score was 16.62 ± 5.33 , nutrition subscale score was 21.66 ± 4.40 , spiritual development subscale score was 27.09 ± 4.31 , interpersonal relationships subscale score was 26.14 ± 3.97 , and stress management subscale score was 19.75 ± 4.12 . The health responsibility sub-dimension scores of the females were significantly higher when compared to males ($p=0.033$). The spiritual development ($p=0.044$) and interpersonal relationships ($p=0.01$) subscale scores of the married individuals were significantly higher when compared to the unmarried participants. There were no significant differences between the total scale and subscale scores based on income level ($p>0.05$). The nutrition ($p=0.013$), spiritual development ($p=0.001$), interpersonal relationships ($p=0.028$), stress management ($p=0.001$), and total scale scores ($p=0.003$) were significantly higher in pharmacists who were satisfied with the profession

than those who were not. Spiritual development ($p=0.025$) and total scale scores ($p=0.042$) of non-smokers were significantly higher than smokers. The physical activity ($p=0.044$), nutrition ($p=0.037$) and stress management ($p=0.032$) sub-dimension scores of those with a regular diet were significantly higher than those who did not eat regularly. The physical activity ($p<0.001$), nutrition ($p<0.001$), stress management ($p=0.001$) and total scores ($p<0.001$) of those who exercised regularly were significantly higher than those who did not. The spiritual development ($p=0.001$), interpersonal relationships ($p=0.006$), stress management ($p<0.001$) and total scores ($p=0.015$) of those with sleep problems were significantly lower than those without sleep problems. The sub-dimension and total scores of those who perceived their health status as good (excellent/very good/good) were significantly higher than those who perceived their health as moderate/poor ($p<0.05$) (Table 2, Figure 1).

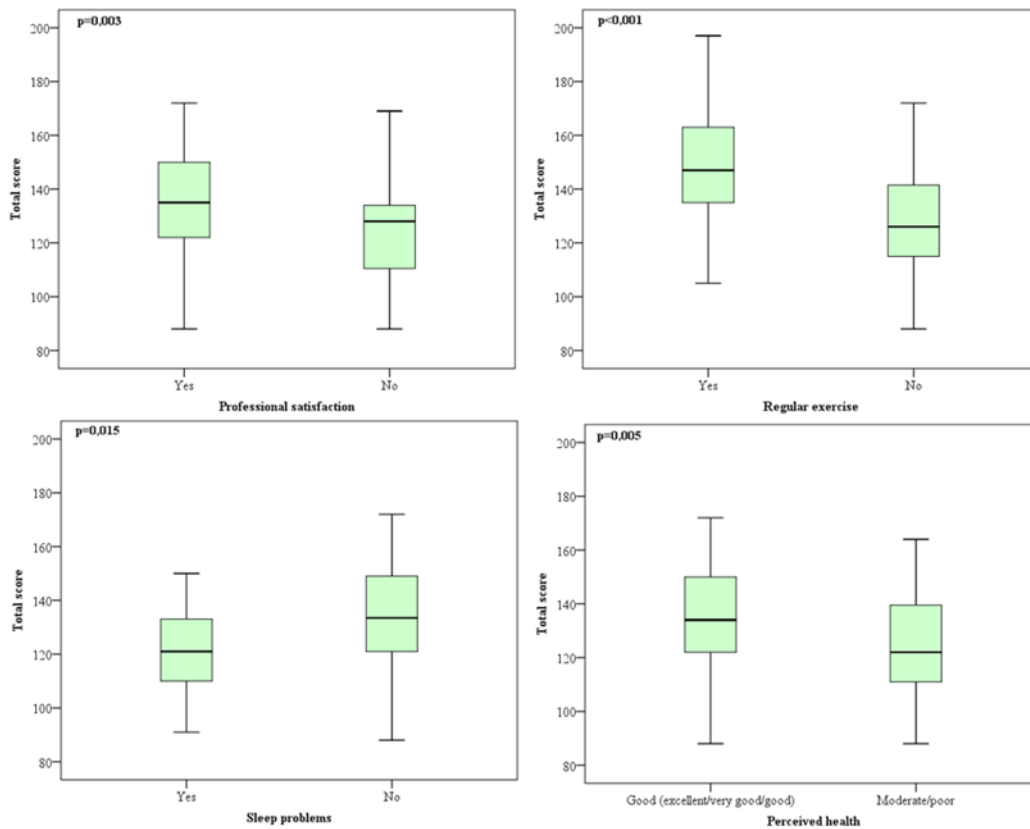


Figure 1. Comparison of scale scores based on various variables.

Tablo 2. HYBD Scale Score Distribution of Pharmacists by Demographic, Health and Social Variables.

	Health responsi- bility		Physical activity		Nutrition		Spiritual develop- ment		Interpersonal relationships		Stress manage- ment		Total		
	Mean±S D	p	Mean±SD	p	Mean±S D	p	Mean±S D	p	Mean±SD	p	Mean±S D	p	Mean±SD	p	
Gender	Male	20.9±4.5	16.9±5.5	0.438	21.4±4.6	0.436	27.2±4.6	0.846	25.7±4.1	0.134	19.9±3.8	0.667	132.0±22.0	0.563	
	Female	22.6±4.2	16.2±5.0	22.0±4.1	0.755	21.8±4.4	0.518	27.0±3.8	0.044	26.8±3.7	0.01	19.6±4.6	0.304	134.2±19.2	0.135
Marital status	Married	22.0±4.4	16.5±5.1	21.8±4.4	0.755	21.3±4.4	0.518	27.6±4.0	0.044	26.7±3.8	0.01	20.0±4.1	0.304	134.6±19.9	0.135
	Unmarried	20.6±4.6	16.8±5.8	21.3±4.4	0.755	21.3±4.4	0.518	25.9±4.8	0.044	24.8±4.2	0.01	19.2±4.1	0.304	128.6±22.7	0.135
Income level	5,000 and below	21.5±4.5	16.7±5.2	21.8±4.3	0.510	21.8±4.3	0.288	26.7±4.9	0.001	25.9±3.9	0.761	19.8±4.3	0.210	132.6±21.7	0.372
	5,001-9,999	21.1±4.7	16.0±4.9	20.8±4.5	0.510	20.8±4.5	0.288	27.2±4.1	0.499	26.5±4.5	0.761	19.0±3.9	0.210	130.3±20.8	0.372
	10,000 and above	22.3±4.5	17.4±6.0	22.4±4.5	0.075	22.4±4.5	0.013	27.8±3.7	0.001	26.4±3.3	0.028	20.7±4.2	0.001	137.0±20.4	0.003
Professional satisfaction	Yes	21.8±4.4	17.1±5.3	22.2±4.5	0.075	22.2±4.5	0.287	27.8±4.1	0.025	26.6±3.7	0.084	20.4±4.0	0.220	135.8±20.3	0.042
	No	20.9±4.6	15.1±5.2	20.0±3.6	0.282	20.0±3.6	0.037	24.8±4.3	0.190	24.8±4.4	0.844	17.5±3.8	0.032	123.1±20.0	0.076
Smoking	Yes	20.6±4.7	16.0±5.8	21.1±4.5	0.282	21.1±4.5	0.037	26.0±4.9	0.076	25.4±3.7	0.103	19.2±4.4	0.001	128.0±23.5	0.042
	No	22.1±4.3	17.0±5.0	22.0±4.3	0.044	22.0±4.3	0.037	27.7±3.8	0.076	26.6±4.1	0.084	20.1±3.9	0.001	135.6±18.8	0.076
Regular diet	Yes	21.6±4.7	17.4±5.8	22.4±4.6	0.044	22.4±4.6	0.037	27.5±4.3	0.076	26.2±4.1	0.103	20.4±4.0	0.001	135.7±21.8	0.076
	No	21.5±4.1	15.6±4.5	20.8±4.0	0.057	20.8±4.0	0.037	26.5±4.3	0.076	26.1±3.9	0.006	18.9±4.1	0.001	129.3±19.3	0.076
Regular exercise	Yes	22.8±4.7	22.4±4.0	24.6±4.6	<0.001	24.6±4.6	<0.001	28.2±3.7	0.076	27.1±4.1	0.103	21.8±4.5	0.001	147.3±19.4	<0.001
	No	21.1±4.3	14.7±4.2	20.7±3.9	0.174	20.7±3.9	0.469	26.7±4.4	0.001	25.8±3.9	0.006	19.1±3.8	0.001	128.0±19.2	<0.001
Sleep problems	Yes	21.3±4.0	14.8±5.3	20.9±4.0	0.174	20.9±4.0	0.469	23.6±3.9	0.001	23.4±3.9	0.006	16.1±3.3	<0.001	120.1±18.4	0.015
	No	21.6±4.5	16.8±5.3	21.8±4.4	0.026	21.8±4.4	0.033	27.5±4.2	0.001	26.5±3.9	0.007	20.2±4.0	0.074	134.3±20.7	0.015
Perceived health	Good (excellent/very good/good)	22.1±4.6	17.2±5.6	22.2±4.5	0.026	22.2±4.5	0.033	27.9±3.9	<0.001	26.7±3.7	0.007	20.1±4.1	0.074	136.0±20.3	0.005
	Moderate/poor	20.2±3.9	15.1±4.1	20.3±4.0	0.038	20.3±4.0	0.033	24.9±4.6	<0.001	24.6±4.3	0.007	18.7±4.0	0.074	124.1±20.4	0.005

Two groups were evaluated with Student's t test; triple groups were evaluated with One Way ANOVA.

There was a negative correlation between age, professional seniority and the daily sleep duration, and a positive significant correlation between age, professional seniority and BMI, nutrition, spiritual development, interpersonal relationships, stress management sub-dimension and total scale scores. There

was a significant negative correlation between sleep duration and BMI (Table 3, Figure 2).

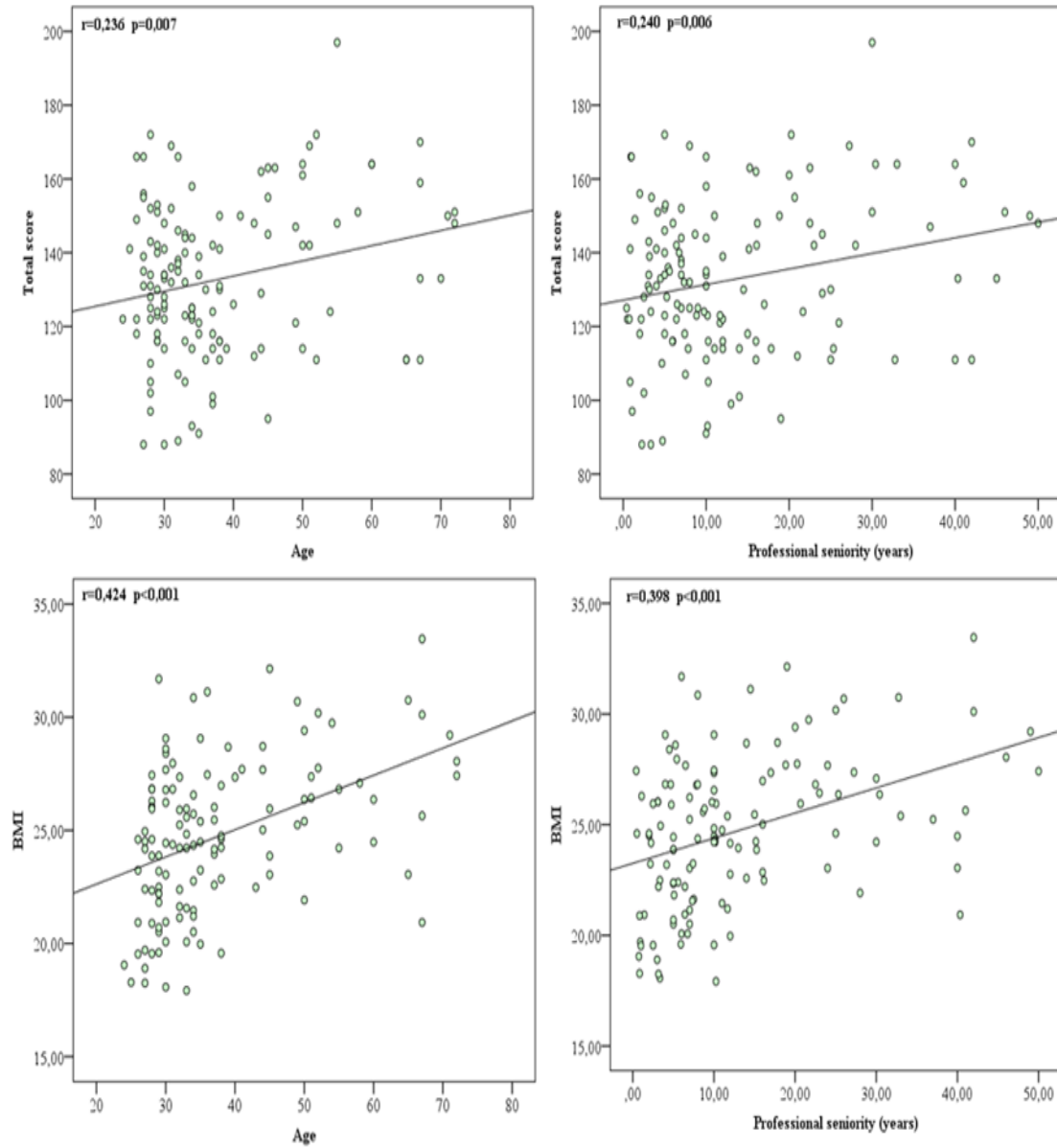


Figure 2. The correlations between scale scores, age, BMI and professional seniority.

Table 3. Correlation of age, time to practice pharmacy, daily sleep time, BMI and Scale scores.

	Age	Professional seniority	Daily sleep	BMI	Health responsibility	Physical activity	Nutrition	Spiritual development	Interpersonal relationships	Stress management
Daily sleep	r	-0.315								
	p	<0.001								
BMI	r	0.424	-0.203							
	p	<0.001	0.024							
Health responsibility	r	0.036	0.034	-0.171						
	p	0.681	0.696	0.057						
Physical activity	r	0.069	0.075	-0.113	0.526					
	p	0.430	0.393	0.212	<0.001					
Nutrition	r	0.280	0.112	-0.006	0.604	0.612				
	p	0.001	0.200	0.944	<0.001	<0.001				
Spiritual development	r	0.206	0.067	0.083	0.541	0.385	0.514			
	p	0.018	0.446	0.357	<0.001	<0.001	<0.001			
Interpersonal relationships	r	0.223	0.075	0.025	0.546	0.309	0.440	0.706		
	p	0.010	0.393	0.780	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
Stress management	r	0.297	0.170	0.063	0.461	0.567	0.625	0.655	0.509	
	p	0.001	0.051	0.488	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
Total	r	0.236	0.112	-0.028	0.783	0.751	0.815	0.795	0.728	0.807
	p	0.007	0.199	0.754	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

DISCUSSION AND CONCLUSION

The present study aimed to analyze the perceived health and HLSB levels of pharmacists employed in an urban center. On HLSB, previous studies were conducted with a particular group of healthcare professionals such as nurses or pharmacists,^{13,14} as well as studies on groups other than healthcare professionals that investigated the correlation between health perceptions and HLSB.¹⁵

In the study, it was determined that 73.5% of the pharmacists perceived their health as good based on the Perceived Health Scale; however, the mean HLSB scale score was 132.84 ± 20.89 , and the HLSB was considered "moderate." In a study conducted by Aksoy and Uçar with the same scale on pre-service nurses, it was determined that the mean scale score of the students was 136.12 ± 19.16 .¹³ Also, in a study by Çetiner and Ulupınar, where the healthy lifestyle behavior of non-healthcare professional hospital staff were analyzed, it was determined that the total HLSB score of the hospital staff was moderate, and no significant difference was determined between the HLSB scale total scores of the healthcare professional and non-healthcare professional hospital staff.¹⁴ The pharmacists and other healthcare professionals are expected to have higher healthy lifestyle behavior as role models for the society.

In the present study, the highest participant scores were in spiritual development and interpersonal relations sub-dimensions in the HLSB scale, respectively, and the lowest scores were in physical activity and stress management sub-dimensions. In a study conducted with pre-service nurses, it was determined that the interpersonal relations subscale mean score of the students was the highest, physical activity score was the lowest, and stress management score was the second lowest.¹³ Similar findings were reported in a study conducted with physicians.¹⁷ A high interpersonal relationships score was expected in pharmacists. Furthermore, physical activity, which is one of the healthy lifestyle parameters, and stress management scores were expected to be high due to their professional attributes.

In our study, spiritual development and interpersonal relations scores of married individuals were significantly higher than unmarried individuals (Table 2). Similarly, Çakır et al.¹⁶ and Yanık et al.¹⁷ reported that the spiritual development score of married individuals was higher than unmarried individuals in a study conducted with physicians and healthcare professionals. High exogenous mental health findings such as spiritual development and interpersonal relationships in married individuals could be associated with the social impact of living with a partner.

Among the participating pharmacists, it was determined that HLSB scale total score of those who

were satisfied with their profession was higher than those who were not, of those who did not smoke was higher than those who did, of those who exercised regularly was higher than those who did not (Table 2). Similarly, Arpağ et al.¹⁸ reported that the HLSB total score of those who were satisfied with the profession and non-smokers were higher, Yanık et al.¹⁷ reported that the score of those who exercised regularly was higher, Uçar¹⁹ reported that the HLSB total score of non-smokers were higher, and Aksoy et al.¹³ reported that the scores of those with longer sleep duration was higher. Behavior is an important variable in health education. When the health behavior is categorized as those that improve health and those that harm health, the behavior that harm the health include behavior that negatively affect human health such as smoking, excessive alcohol consumption, excessive fatty food consumption, and fast-food diet. The behavior that improve health include behavior that protect individuals from diseases such as sports, and an adequate and balanced diet.²⁰ It was suggested that behavior expected to contribute to health would improve healthy lifestyle levels among pharmacists.

Based on the Perceived Health Scale, it was determined that the total HLSB score of the pharmacists who perceived good health was significantly higher than those who perceived poor health (Table 2). There was a significant correlation between perceived health and healthy lifestyle behavior. As people start to feel healthy, they feel a motivation to improve their health. Studies demonstrated that participants with good perceived health (excellent, very good, good/good, very good/moderate, good, very good) tend to adopt behavior that preserve or improve health.^{21,22} In other words, when individual perceives to be healthy, healthy lifestyle behavior increase significantly.¹⁵

In the present study, it was observed that there was a positive significant correlation between professional seniority and total scale score (Table 3). In a study conducted by Çakır et al.¹⁶, a negative but not significant correlation was reported between the professional seniority as a physician and the HLSB scale score. Similarly, in a study conducted by Kolaç et al.²³, as the seniority of factory workers increased, HPSB score decreased, but the correlation was not statistically significant. The presence of the difference in our study could be associated with the attributes of the pharmacy profession.

The fact that the present study was conducted only with pharmacists who were employed in an urban center could be considered as a strength. However, the present study findings could not be generalized to the nation and limited to the region.

In conclusion, it was determined that the mean HLSB score of the participating pharmacists was

moderate and one fourth of the pharmacists perceived themselves in poor health. The lowest scores were obtained in the HLSB scale physical activity and stress management sub-dimensions, respectively. The HLSB scale scores of the pharmacists could be improved with courses that would be organized by professional associations or the state and participative applications on factors that reduce health behavior. Avoidance of smoking, regular activities and regular sleep may increase healthy lifestyle behaviors in pharmacists.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the clinical research ethics committee of the name and/or university (Date: 18/12/2017, decision no: 236458)

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept - SED, BYÖ; Supervision - SED, BYÖ, MAA, OK; Materials- BYÖ, MAA, OK; Data Collection and/or Processing - BYÖ, MAA, OK; Analysis and/or Interpretation - SED, MAA, OK; Writing - SED, MAA, OK.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Acknowledgements: We would like to thank all pharmacists who agreed to participate in the study.

Other Information: This study was presented as an oral presentation at the 2nd international 20th national Public Health congress.

REFERENCES

- Bulduk S, Yurt S, Dinçer Y, Ardiç E. Sağlık davranışı modelleri. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2015;5(1):28-34.
- Erengin KH, Dedeoğlu N. Sağlığı ölçmenin kolay bir yolu: Algılanan sağlık. Toplum ve Hekim. 1997;12(77):11-16.
- WHO Regional Publications, European Series, No. 56 http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/156855/euro_series_56new.pdf. Accessed June 22, 2021.
- Moreira TMM, Santiago JCS, Alencar GP. Self-perceived health and clinical characteristics in young adult students from the brazilian northeast. Rev Esc Enferm USP. 2014;48(5):793-802.
- Patrick DL, Erickson P. Health Status and Health Policy: Allocating Resources to Health Care. Oxford University Press. 1993:21-76.
- Özvarış ŞB. Sağlık geliştirme ve sağlık eğitimi. Güler Ç, Akın L. Halk Sağlığı Temel Bilgiler. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 2015:1678-1681.
- Vural BK. Sağlık riskinin belirlenmesi ve hemşirelik için önemi. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2002;2(2):39-43.
- Irmak Z, Fesci H. Akut miyokard infarktüsünde sekonder koruma. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2005;12(1):84-96.
- Tatlıpınar ME, Göksu Y, Omurtag GZ. The role of pharmacists in Kırklareli (Turkey) as primary health care providers. ACTA Pharmaceutica Scientia. 2017;55(2):95-112.
- Jackson JK, Sweidan M, Spinks JM, Snell B, Duncan GJ. Public health-recognising the role of Australian pharmacists. Journal of Pharmacy Practice and Research. 2004;34(4):290-292.
- Walker SN, Hill-Polerecky DM. Psychometric evaluation of the Health Promoting Lifestyle Profile II. Unpublished manuscript, University of Nebraska Medical Center, 1996.
- Bahar Z, Beşer A, Gördes N, Ersin F, Kıssal A. Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği ii'nin geçerlik ve güvenirlik çalışması. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2008;12(1):1-13.
- Aksoy T, Uçar H. Hemşirelik öğrencilerinin sağlıklı yaşam biçimi davranışları. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2014;1(2):53-67.
- Çetiner H, Ulupınar S. Sağlık profesyoneli olan ve olmayan hastane çalışanlarının sağlıklı yaşam biçimi davranışları. STED. 2018;27(1):1-10.
- Tuğut N, Bekar M. Üniversite Öğrencilerinin sağlığı algılama durumları ile sağlıklı yaşam biçimi davranışları arasındaki ilişki. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2008;11(3):17-26.
- Çakır M, Piyal B, Aycan S. Hekimlerde sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve yaşam kalitesi: tıp fakültesi tabanlı kesitsel bir çalışma. Ankara Medical Journal. 2015;15(4):209-219.
- Yanık A, Noğay NH. Sağlık çalışanlarında sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi. 2017;22(4):167-176.
- Arpağ OF, Adıgüzel M, Öztürk C. Diş hekimliği öğrencilerinin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2020;30(2):233-241.
- Uçar B. Eczacıların sağlıklı yaşam biçimi davranışları. Journal of Current Nursing Research. 2021;1(2):68-79.
- Chew F, Palmer S, Slonska Z, Subbiah K. Enhancing health knowledge, health belief and health behaviour in poland through a health promoting television program series. J Health Commun. 2002;7(3):179-196.
- Bilgin NÇ, Ak B, Cerit B, Ertem M, Tunç GÇ. Üniversite öğrencilerinin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının belirlenmesi. Sağlık Akademisi Kastamonu. 2019;4(3):188-210.
- Kırağ N, Güver Y. Hemşirelik öğrencilerinin internet bağımlılığı ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları arasındaki ilişki. Bağımlılık Dergisi. 2019;20(4):232-240.

23. Kolaç N, Balcı AS, Őiřman FN, Ataçer BE, Dinçer S. Fabrika çalışanlarında sağlıklı yaşam biçimi davranışı ve sağlık algısı. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2018;14:267-274.

Nazal Poliplit Hastalarda COVID-19 İnsidansının ve Prognozunun Değerlendirilmesi

Evaluation of Incidence and Prognosis of COVID-19 in Patients with Nasal Polyps

¹Necati İLHAN, ¹Deniz DEMİR, ¹Köksal DELİBAŞ, ¹Mehmet GÜVEN, ¹Mahmut Sinan YILMAZ, ¹Ahmet KARA

¹ Department of Otorhinolaryngology, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey.

Necati İlhan: <https://orcid.org/0000-0002-5832-920X>

Deniz Demir: <https://orcid.org/0000-0001-7914-2201>

Köksal Delibaş: <https://orcid.org/0000-0003-3020-0073>

Mehmet Güven: <https://orcid.org/0000-0002-3665-2428>

Mahmut Sinan Yılmaz: <https://orcid.org/0000-0002-5323-0059>

Ahmet Kara: <https://orcid.org/0000-0003-3600-5957>

ÖZ

Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu küresel bir pandemik bulaşıcı hastalıktır. IL-4, IL-5, IL-13 gibi tip 2 sitokinlerin ve eozinofilik inflamasyonun eşlik ettiği tip 2 immün yanıt nazal poliplit kronik rinosinüzit (KRS+P) hastalarında COVID-19'a karşı potansiyel koruyucu etkisi olabilir. Bu çalışmada nazal poliplit kronik rinosinüzit (KRS+P) hastalarında COVID-19 sıklığı ve prognozu belirlemek amaçlandı.

Materyal ve Metot: KRS+P nedeniyle ameliyat edilen 15-65 yaş arası hastalar, insidans ve hastalık şiddeti açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: KRS+P hastalarının %5,04'ünde Covid RT-PCR testi pozitif çıktı. Kontrol grubunda bu oran %8,96 idi ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İki grup hastalık şiddeti açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: KRS+P hastalarında COVID-19 insidansı daha düşüktü. Ancak nazal poliplit ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi araştırmak için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, eozinofilik, insidans, nazal poliplit, sitokinler

ABSTRACT

Objective: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a global pandemic infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Type 2 immune response accompanied by type 2 cytokines such as IL-4, IL-5, IL-13, and eosinophilic inflammation, may have a potential protective effect against COVID-19 in chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps (CRS + P). In the study, it was aimed to investigate the prevalence and prognosis of COVID-19 in chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps (CRS + P).

Materials and Methods: Patients between the ages of 15-65 operated for CRS + P and were compared with the control group in terms of incidence and disease severity.

Results: Covid RT-PCR test was positive in 5.04% of CRS + P patients. This rate was 8.96% in the control group, and the difference between both groups was statistically significant. When the two groups were compared in terms of disease severity, no significant difference was found.

Conclusion: The incidence of COVID-19 was lower in patients with CRS + P. However, further prospective studies are needed to research the relationship between nasal polyp and COVID-19.

Keywords: COVID-19, cytokines, eosinophilic, incidence, nasal polyp

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Necati İlhan

Sakarya University Training and Research Hospital, 54000, Korucuk, Sakarya, Turkey.

Tel: +90 5367017398

E-mail: necatilhan60@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 09/10/2021

Kabul Tarihi/ Accepted: 24/02/2022

Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

INTRODUCTION

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a common disease that affects 5.5 to 28% of the general population and is characterized by chronic inflammation in the sinonasal tissue.¹ CRS is classified clinically as CRS with nasal polyps (CRS + P) and CRS without nasal polyps (CRS-P). Studies have shown that there are various immunological mechanisms between patients with CRS + P and patients with CRS-P and, therefore, different endotypes could be defined.^{2,3} The PRACTALL consensus report by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology summarizes CRS phenotypes and endotype information.² CRS + P endotypes are characterized by type 1, 2, and type 3 inflammatory endotypes according to the status of inflammatory cells, T helper cells, interleukins, and other cytokines. The most common pathway in CRS + P is the type 2 immune pathway (20 -87%).⁴

Coronavirus disease-2019, caused by the virus named severity acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was first reported in December 2019.⁵ SARS-CoV-2 infections may be asymptomatic, but it usually affects the respiratory system, causing severe pneumonia, fever, cough and shortness of breath, acute respiratory distress syndrome, and even multiple organ failure.⁶ Individuals with hypertension, obesity, diabetes, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and the elderly are at greater risk of having severe COVID-19.⁷ Interestingly, some studies have shown that the prevalence of COVID-19 is significantly lower in adult populations with asthma and allergic rhinitis patients.⁷⁻⁹

SARS-CoV-2 uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor to enter the cell and TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) for S (spike) protein priming.^{10,11} A recent study showed that the SARS-CoV-2 input gene ACE2 and TMPRSS2 are more common in the upper airway than in the lower airway.¹² Saheb Sharif-Askari et al.¹³ showed in their prospective study that the number of ACE 2 and TMPRSS2 receptors were low in patients with nasal polyps in which the type 2 immune pathway was active. In addition, some type 2 cytokines such as IL-4, IL-13, and IL-9 also have anti-inflammatory effects.¹⁴ For example, IL-4 can suppress the growth of Th0-activated Th1 cells and inhibit the production of multiple proinflammatory cytokines, including IL-1 β , TNF- α , IL-6, and IL-12.^{15,16}

In the study, we aimed to investigate the risk of COVID-19 infection in patients with chronic sinonasal inflammation with nasal polyps.

MATERIALS AND METHODS

Ethical Status: The research protocol was submitted to and approved by the Sakarya University Ethics Committee (Date: 16.04.2021, decision no: 256). It has been conducted according to Turkey country's laws and regulations and the ethical rules in the Declaration of Helsinki.

Studying Group: Seven hundred-thirteen patients were operated for CRS + P between January 2010 and January 2020 in our department. They were determined as the study group. The control group was composed of 747 patients who had no history of CRS and underwent only septoplasty operation. Patients with immunosuppressive, pregnancy status, fungal sinusitis, benign and malignant tumors were not included in the study. The COVID-19 PCR test results of all participants were evaluated through the Public Health Management System and compared between the two groups. Moreover, the count and percentage of eosinophils in the hemogram of both groups were analyzed and compared.

Study and Evaluations: All of the COVID-19 positive cases were evaluated according to their findings and symptoms. It was classified as a mild, moderate, severe, and critical disease according to the World Health Organization's clinical management guidelines for COVID-19, updated on January 25, 2021. According to this classification, mild clinical symptoms without pneumonia in imaging were determined as mild type; fever, respiratory tract, and other symptoms with pneumonia in imaging were determined as moderate type; respiratory distress, respiratory rate ≥ 30 times/min; in resting state, oxygen saturation $\leq 93\%$; PaO₂ / FiO₂ 300mmHg were determined as severe type; respiratory failure requiring mechanical ventilation, shock and other organ failure requiring intensive care unit monitoring and treatment were determined as critical type.

In addition, patients with chest computed tomography (CT) were classified radiologically in terms of disease severity. According to Li et al.¹⁷, the percentage of involvement in the whole lobe of both lungs and the overall lung total severity score (TSS) were recorded. Each of the five lung lobes was evaluated in terms of lobar involvement. It was classified as none (0%), minimal (1-25%), mild (26-50%), moderate (51-75%) or severe (76-100%).

Later, according to these involvement percentages, it was scored as 0, 1, 2, 3, or 4. The TSS was reached by aggregate the five lobe scores (range from 0 to 20).

Statistical Analysis: Statistical analysis was performed using IBM SPSS version 22.0 for Windows statistical software (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation and categorical variables were expressed in percentage. Kolmogorov-Smirnov analysis was performed for distribution normality analyzes. Non-parametric tests were preferred according to the results of this analysis. An independent sample t-test was used for the pairwise comparisons between groups. Chi-square test was used for the comparison of the categorical variables. P values less than 0.05 were accepted as significant.

RESULTS

In the CRS + P group (491 (68%) male, 222 (32%) female), the mean age was 42.99 ± 13.03 years (range 15-65 years). The control group consisted of 386 (51.67%) female and 361 (48.3%) male with a mean age of 33.68 ± 9.94 years (range 15-65 years). The demographic characteristics of the groups are compared in Table 1.

In the CRS + P group, 36 (5.04%) patients were positive for the PCR test. This rate is 8.96% (67 pa-

tients) in the control group. A statistically significant difference was found between the two groups in terms of PCR test positivity (p= 0.003). When the two groups were compared in terms of eosinophil count and percentage, a significant difference was found (p <0.001). In terms of the severity of disease and the lung TSS, the PCR positive patients were analyzed between the study and the control groups, the differences were not statistically significant (p = 0.073, p = 0.205, respectively) (Table 1).

Moreover, the patients were divided as PCR positive and negative in the study group and compared in terms of eosinophil count and percentage, a significant difference was not observed (p = 0.886; 0.915, respectively) (Table 2).

DISCUSSION AND CONCLUSION

The present study showed that the prevalence of COVID-19 was lower in patients with CRS + P. These findings are consistent with the knowledge that cytokines and eosinophilic inflammation have a protective effect against COVID-19 infection. The cytokines related to type 2 inflammation, such as IL-4, IL-5, and IL-13 may be reduced ACE2 expression in the nasal mucosa of CRS +P patients.^{13,18}

In this period when the spread of COVID-19 continues worldwide, it becomes important to identify potential risk factors to reduce the transmission of

Table 1. The demographic characteristics and clinical data of all patients.

		The Study Group (n=713)	The Control Group (n=747)	p
Gender (n/%)	Female	222 (%32)	386 (%51.67)	<0.001
	Male	491 (%68)	361 (%48.3)	
Age (mean±SD)		42.99 ± 13.03	33.68 ± 9.94	<0.001
Positivity of PCR test (n/%)		36 (% 5.04)	67 (%8.96)	0.003
Eosinophil count (K / uL)		0.37 ± 0.28	0.17 ± 0.15	<0.001
Percentage of eosinophils		%4.52 ± 3.47	%2.33 ± 2.08	<0.001
WHO Classification	Mild	30 (%83.3)	63 (%94.02)	0.073
	Moderate	4 (%11.1)	4 (%5.97)	
	Severe	1 (%2.7)	0 (%0)	
	Critical	1 (%2.7)	0 (%0)	
Chest CT		9 / 36	19 / 67	0.715
TSS		1.77 ± 2.72	1 ± 3.34	0.205

CT: Computerized Tomography; TSS: Total Severity Score; SD: Standard Deviation; Bold values indicate significance (p<0.05).

Table 2. The count and percentage of eosinophilia in the CRS + P patients with COVID + and COVID -.

	CRS + P with COVID +	CRS + P with COVID -	p
Eosinophil count (K / uL)	0.38 ± 0.29	0.38 ± 0.29	0.886
Percentage of eosinophils	4.48 ± 3.9	4.54 ± 3.2	0.915

COVID-19 disease and improve prognosis. While hypertension, obesity, diabetes, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease are considered risk factors for COVID-19. The frequency of COVID-19 is lower in asthma, and other respiratory allergic diseases with less ACE2 count, and these diseases have been stated as protective factors.^{7,19} Saheb Sharif-Askari et al.¹³ stated that patients with CRS + P are at lower risk for COVID-19 due to the low level of the SARS-CoV-2 input gene, ACE2, and TMPRSS2. The data in our study supports this view, showing that patients with CRS + P have a lower incidence of COVID-19.

In the previous study, patients with CRS + P were classified as eosinophilic CRS + P, and non-eosinophilic CRS + P. Moreover, histopathologically ACE2 and TMPRSS2 genes and cytokines were compared. IL-4, IL-5, IL-13 were found to be significantly higher and ACE2 and TMPRSS2 were found to be significantly lower in patients with eosinophilic CRS + P.¹³ In our study, although the eosinophil value was found to be significantly higher in the CRS + P compared to the control group, no significant difference was found between PCR positive and negative patients in the group with CRS + P.

Nasal or systemic steroids are the first treatment options to reduce nasal symptoms and improve patients' quality of life by reducing the size of nasal polyps. Steroids act by regulating the immune response and suppressing inflammation.²⁰ Wang et al.²¹ found that ACE 2 receptors decreased significantly in the non-eosinophilic CRS group after steroid treatment and stated that this decrease was due to the inhibitory effects of steroids in the type 1 pathway.

In our study, the severity of the Covid-19 disease in patients with CRS + P was determined radiologically and clinically. Chronic diseases such as hypertension, obesity, diabetes, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease are risk factors for having COVID-19 and the severity of the disease.¹⁸ We determined that the incidence of COVID-19 is low and did not negatively affect the severity of COVID-19 in the patients with CRS + P.

In the study by Yang et al.²², pneumonia was present in all 41 infected cases in Wuhan. In another study, patients without signs of pneumonia were shown to be PCR positive.⁶ However, chest CT is expected to guide the treatment and evaluate the clinical severity correctly and combine with clinical information rather than being used in diagnosis alone.¹⁷ There were 30 (83.3%) mild cases in our study without

signs of pneumonia in chest CT among 36 COVID-19 patients in the CRS + P group. However, TSS was relatively higher but not statistically significant in the study group.

In conclusion, one of the few limitations in our study is that firstly, CRS endotype profile cannot be examined since eosinophilia and cytokines such as IL-4, IL5, IL13, IFN- γ , IL17 cannot be analyzed in the histopathology of patients with CRS + P. Secondly since PCR positivity is checked among the patients with COVID-19 complaints, the PCR positivity rate may be relatively high. However, we do not think that it creates a systematic error since both groups were observed in the same way. The present study observed that the incidence of COVID-19 was lower in patients with CRS + P. In addition, we showed that CRS + P does not have a negative effect on the severity of COVID-19 disease clinically and radiologically.

To our knowledge, the impact of allergic inflammation, nasal polyposis or chronic nasal mucosal infection on the level of expression of ACE2 and TMPRSS2 is still not fully understood. In our study, the incidence of COVID-19 was lower in patients with CRS + P, however, the reason for this may be the underlying factors causing nasal polyp development and we think that it may be a mechanism that reduces the attachment of the virus in the nose and its entry into the body. Comprehensive scientific studies are needed on this subject.

Ethics Committee Approval: The research protocol was submitted to and approved by the Sakarya University Ethics Committee (Date: 16.04.2021, decision no: 256).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – Nİ, DD; Supervision – DD, MG; Materials – Nİ, KD; Data Collection and/or Processing – Nİ, DD, KD; Analysis and/ or Interpretation – MG, MSY, AK; Writing –Nİ, DD.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464. doi:10.4193/Rhin20.600
2. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European

- Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1479-90. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.036
3. Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1435-41. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.018
 4. Wang C, Zhang L. Use of biologics in chronic sinusitis with nasal polyps. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(4):365-372. doi:10.1097/ACI.0000000000000540
 5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
 6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
 7. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110-118. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006
 8. Dong X, Cao YY, Lu XX, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy.* 2020;75(7):1699-1709. doi:10.1111/all.14289
 9. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-1741. doi:10.1111/all.14238
 10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
 11. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444-1448. doi:10.1126/science.abb2762
 12. Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Alabed M, et al. Airways expression of SARS-CoV-2 receptor, ACE2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;18:1-6. doi:10.1016/j.omtm.2020.05.013
 13. Saheb Sharif-Askari F, Saheb Sharif-Askari N, Goel S, et al. Are patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps at a decreased risk of COVID-19 infection? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(10):1182-1185. doi:10.1002/alr.22672
 14. Dembic Z. The cytokines of the immune system: the role of cytokines in disease related to immune response: Academic Press; 2015.
 15. Levings MK, Schrader JW. IL-4 inhibits the production of TNF-alpha and IL-12 by STAT6-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol.* 1999;162(9):5224-9.
 16. Velde AA, Huijbens RJ, Heije K, de Vries JE, Figdor CG. Interleukin-4 (IL-4) inhibits secretion of IL-1 beta, tumor necrosis factor alpha, and IL-6 by human monocytes. *Blood.* 1990;76(7):1392-7.
 17. Li K, Fang Y, Li W, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020;30(8):4407-4416. doi:10.1007/s00330-020-06817-6
 18. Wang M, Wang C, Zhang L. Inflammatory endotypes of CRSwNP and responses to COVID-19. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(1):8-15. doi:10.1097/ACI.0000000000000700
 19. Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and asthma: Reflection during the pandemic. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):78-88. doi:10.1007/s12016-020-08797-3
 20. Wang C, Lou H, Wang X, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):922-929.e6. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.018
 21. Wang M, Bu X, Fang G, et al. Distinct expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 correlates with endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy.* 2021;76(3):789-803. doi:10.1111/all.14665
 22. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5

Yeni Pirolo Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Monoamin Oksidaz İnhibisyon Özelliklerinin ve Moleküler Doking Çalışmalarının Araştırılması

Synthesis and Characterization of New Pyrrole Derivatives, and Investigation of Their Monoamine Oxidase Inhibition Properties and Molecular Docking Studies

^{1,2}Derya OSMANIYE, ^{1,2}Yusuf ÖZKAY

¹Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD, Eskişehir, Türkiye

²Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Doping ve Narkotik Bileşikler Analiz Laboratuvarı, Eskişehir, Türkiye

Derya Osmaniye: <http://orcid.org/0000-0002-0499-436X>

Yusuf Özkay: <http://orcid.org/0000-0001-8815-153X>

ÖZ

Amaç: Depresyon önemli bir psikiyatrik hastalıktır ve dünyada görülme sıklığı yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, 2012 yılında yaklaşık 350 milyon kişinin depresyon ile mücadele ettiğini belirtilmiştir. Özellikle monoamin oksidaz-A inhibitörleri depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Monoamin oksidaz inhibitörlerinin bu alanda kullanımı, yeni bileşiklerin geliştirilmesini de değerli kılmaktadır.

Materyal ve Metot: 5 yeni molekülden oluşan pirol türevi (2a-2e) bileşikler sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin *in vitro* monoamin oksidaz enzim inhibitör etkinlikleri incelenmiştir.

Bulgular: Sentezlenen bileşikler içerisinde 2b ve 2c kodlu bileşikler monoamin oksidaz-A enzimine karşı önemli düzeyde inhibitör etkinlik göstermiştir.

Sonuç: Sentezlenen bileşiklerin selektif monoamin oksidaz-A inhibitör potansiyelleri incelendiğinde umut verici sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Elde edilen bileşikler üzerinde yapılan modifikasyonlar ile daha etkili yeni bileşiklere ulaşılması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, doking, monoaminoksidaz, monoamin oksidaz inhibitörleri

ABSTRACT

Objective: Depression is an important psychiatric disease and its incidence is high in the world. According to the World Health Organization, 350 million people are diagnosed with depression. The use of monoamine oxidase inhibitors in this field also makes the development of new compounds valuable.

Materials and Methods: Pyrrole derivative (2a-2e) compounds consisting of 5 new molecules were synthesized. The structures of the obtained compounds were elucidated using spectroscopic methods. The *in vitro* monoamine oxidase enzyme inhibitory activities of the compounds were investigated.

Results: Among the synthesized compounds, compounds 2b and 2c showed significant inhibitory activity against monoamine oxidase-A enzyme.

Conclusion: When the selective monoamine oxidase-A inhibitor potentials of the synthesized compounds are examined; it is seen that promising results have been achieved. It is planned to reach more effective new compounds with the modifications made on the obtained compounds.

Keywords: Depression, docking, monoamine oxidase, monoamine oxidase inhibitors

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Derya Osmaniye
Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD,
Eskişehir-Türkiye
Tel: +90 538 663 42 54
E-mail: dosmaniye@anadolu.edu.tr

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 24/08/2021
Kabul Tarihi/ Accepted: 24/02/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

GİRİŞ

Monoamin oksidazlar, hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik organlarda monoaminerjik nörotansmitterleri ve ksenobiyotik aminleri deamine ederek inaktive eder. Substrat özgüllüğü, farklı inhibitörlere yanıt verme, biyokimyasal yapı ve nöroanatomi dağılıma göre ayırt edilebilen monoamin oksidaz-A (MAO-A) ve monoamin oksidaz-B (MAO-B) olmak üzere iki izoenzim şeklinde bulunurlar. İnsanlarda norepinefrin, epinefrin ve serotonin ağırlıklı olarak tip A, fenil-etilamin ve metilhistamin tip B tarafından, dopamin ve tiramin ise her iki alt form tarafından metabolize edilir.¹ MAO-A, bağırsakta en bol bulunan izoformdur; MAO-B beyindeki baskın izoformdur. Beyindeki monoamin nörotansmitter konsantrasyonlarındaki herhangi bir dengesizlik, nörolojik bozuklukların klinik semptomlarının birçoğundan sorumludur. MAO inhibisyonu, yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıklardan muzdarip artan sayıda hasta için daha iyi ilaçlar geliştirmek için birçok laboratuvarında aktif olarak incelenmektedir. MAO-A inhibitörleri anksiyete ve depresyon tedavisinde kullanılırken, MAO-B inhibitörleri Parkinson ve Alzheimer hastalıklarında tedavi edici ajan olarak tercih edilebilir. Bu nedenle, MAO-A inhibitörleri atipik ve bipolar depresyon gibi birçok nörolojik hastalığın, panik bozukluğu ve sosyal fobi gibi anksiyete bozukluklarının ve travma sonrası stres bozukluğunun tedavisinde reçete edilmektedir.²⁻⁷ Depresyon önemli bir psikiyatrik hastalıktır ve dünyada görülme sıklığı yüksektir. Depresyonu karakterize etmek için, zevk/ilgi kaybı, düşük benlik saygısı ve yorgunluk gibi klinik nitelikteki çeşitli semptomlar kullanılır. Depresyon, hasta ve ailelerinde yarattığı stre-

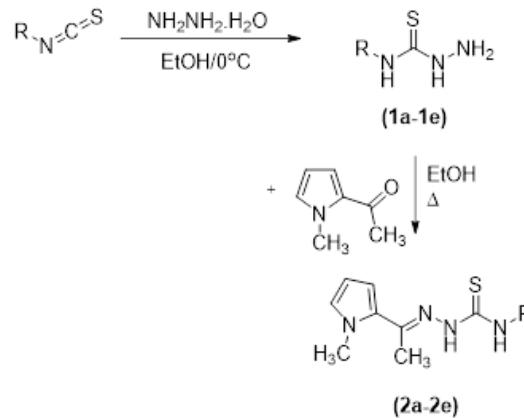
sin yanı sıra birçok ikinci derece hastalığın gelişmesine de yol açabilmektedir. Çocuk ve ergenlerin % 10–21'inde depresyon öncesi veya depresyon sırasında anksiyete bozukluklarının görüldüğü bildirilmiştir.^{8,9} MAO-A inhibitörleri, sosyal fobi ve panik bozukluğu için etkili terapötik ajanların yanı sıra güçlü anti-depresanlar olarak iyi bilinir. Özellikle tedaviye dirençli depresyon ve atipik depresyonda etkilidirler. Ancak şu anda sadece moklobemid klinik kullanımdadır. Bu nedenle, yeni MAO-A inhibitörlerinin araştırılması kesinlikle çekici bir konu olmaya devam ediyor.¹⁰

Bu amaçla, bu çalışma kapsamında MAO-A enzim inhibisyon potansiyeline sahip yeni bileşiklerin sentezi, biyolojik aktivite çalışmaları ve moleküler docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri de incelenerek ilaç adayı olmaya ne kadar yakın oldukları konusunda fikir sahibi olunmuştur.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Etik Kurul İzni Gerektiren Araştırmalar dışındadır. Etik kurul onayı gerekmemektedir. Çalışmada pirol türevi bileşiklerin sentezlenmiş ve bileşiklerin *in vitro* MAO enzim inhibitör etkinlikleri incelenmiştir.

Sentez Çalışmaları: Çalışmadaki bileşiklerin sentezi Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Araştırma Laboratuvarında, bileşiklerin analizi ve aktivitesi ise Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Doping ve Narkotik Maddeler Analiz Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen pirol türevlerinin sentez şeması Şekil 1'de sunulmuştur. Bu çalışma kapsamında



Şekil 1. Elde edilen bileşiklere (2a-2e) ait sentez şeması. R:2a:Etil; 2b:2-Metoksietil; 2c:Alil; 2d:İzopropil; 2e:Bütil.

sentezi gerçekleştirilen 5 adet yeni pirol türevi bileşiğin kimyasal yapıları ¹H-NMR (Hidrojen Nükleer Magnetik Rezonans), ¹³C-NMR (Karbon Nükleer Magnetik Rezonans) ve HRMS (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi) spektroskopik verileri yardımıyla aydınlatılmıştır. NMR spektrumları Bruker 300 MHz and 75 MHz dijital FT-NMR spektrometer (Bruker Bioscience, Billerica, MA, USA) cihazı kullanılarak alınmıştır. HRMS sonuçları ise LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazı kullanılarak kaydedilmiştir.

N-Süstitüehidrazinkarbotiyoamid Sentezi (1a-1e): Süstitü izotiyasanatlar (4,1 mmol) etanol içerisinde çözündürülmüştür. Karışım buz banyosuna alınmış ve %98 NH₂NH₂.H₂O (12,3 mmol, 0,492 ml) etanol içerisindeki çözeltisi porsiyonlar halinde ilave edilmiştir. Reaksiyon bitimine ince tabaka kromatografisi (İTK) ile petrol eteri : etil asetat (3:1) çözücü sistemi kullanılarak karar verildikten sonra, çöken ürün süzülerek alınmış ve soğuk etanol ile yıkanarak hidrazinhidratın fazlası uzaklaştırılmıştır.

Sonuç Bileşiklerinin Sentezi (2a-2e): 1-(1-Metil-1H-pirol-2-il)etanon (2,4 mmol) etanol içerisinde çözündürülmüştür. Karışım içerisine N-süstitüehidrazinkarbotiyoamid (2,4 mmol) türevleri ilave edilerek reaksiyon içeriği 8 saat boyunca refluks edilmiştir. Reaksiyon bitimine İTK ile petrol eteri : etil asetat (1:1) çözücü sistemi kullanılarak karar verildikten sonra, reaksiyon karışımı soğutulmuş, buzlu suya dökülmüş, çöken ürün süzülerek alınmıştır. Ham ürün kurutulduktan sonra hekzan ile kristallendirilmiştir.

N-Etil-2-(1-(1-metil-1H-pirol-2-yl)etiliden) hidrazin-1-karbotiyoamid (2a): Verim: 80 %, FTIR (ATR, cm⁻¹): 3414 (N-H), 3307 (N-H), 3155 (C-H), 2987 (C-H). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,13 (3H, s, -CH₃), 2,23 (3H, s, -CH₃), 3,57 (2H, s, -CH₂-), 3,83 (3H, s, -CH₃), 6,04 (1H, s, pirol), 6,56 (1H, s, pirol), 6,91 (1H, s, pirol), 7,89 (1H, s, -NH), 10,03 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 14,97; 16,11; 38,36; 38,87; 107,55; 114,42; 128,68; 130,02; 144,96; 177,72. HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₀H₁₆N₄S: 225,1168; bulunan: 225,1165.

N-(2-Metoksietil)-2-(1-(1-metil-1H-pirol-2-il)etiliden)hidrazin-1-karbotiyoamid (2b): Verim: 82 %, FTIR (ATR, cm⁻¹): 3419 (N-H), 3305 (N-H), 3170 (C-H), 2985 (C-H). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2,24 (3H, s, -CH₃), 3,27 (3H, s, -CH₃), 3,51 (2H, t, *J*=5,6 Hz, -CH₂-), 3,71 (2H, q, *J*=5,6 Hz, -CH₂-), 3,82 (3H, s, -CH₃), 6,04 (1H, dd, *J*₁=2,6 Hz, *J*₂=3,9 Hz, pirol), 6,58 (1H, dd, *J*₁=1,8 Hz, *J*₂=3,9 Hz, pirol), 6,91-6,93 (1H, m, pirol), 7,86 (1H, t, *J*=5,2 Hz, -NH), 10,25 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 15,98; 38,48; 43,45; 58,41; 70,41; 107,58; 114,71; 128,94; 129,85; 144,95; 177,98. HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan

C₁₁H₁₈N₄OS: 255,1274; bulunan: 255,1272.

N-Allil-2-(1-(1-metil-1H-pirol-2-il)etiliden)hidrazin-1-karbotiyoamid (2c): Verim: 77 %, FTIR (ATR, cm⁻¹): 3419 (N-H), 3305 (N-H), 3145 (C-H), 2985 (C-H). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2,25 (3H, s, -CH₃), 3,83 (3H, s, -CH₃), 4,20-4,24 (2H, m, Allil), 5,06-5,16 (2H, m, Allil), 5,87-5,96 (1H, m, Allil), 6,04 (1H, dd, *J*₁=2,6 Hz, *J*₂=3,9 Hz, pirol), 6,58 (1H, dd, *J*₁=1,8 Hz, *J*₂=3,9 Hz, pirol), 6,90-6,91 (1H, m, pirol), 7,99 (1H, t, *J*=5,8 Hz, -NH), 10,16 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 16,16; 38,32; 46,18; 107,57; 114,55; 115,70; 128,75; 129,97; 135,55; 145,35; 178,18. HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₁H₁₆N₄S: 237,1168; bulunan: 237,1162.

N-İzopropil-2-(1-(1-metil-1H-pirol-2-il)etiliden)hidrazin-1-karbotiyoamid (2d): Verim: 79 %, FTIR (ATR, cm⁻¹): 3421 (N-H), 3302 (N-H), 3149 (C-H), 2974 (C-H). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,19 (6H, d, *J*=6,5 Hz, -CH₃), 2,23 (3H, s, -CH₃), 3,83 (3H, s, -CH₃), 4,37-4,44 (1H, m, -CH-), 6,04 (1H, dd, *J*₁=2,6 Hz, *J*₂=3,9 Hz, pirol), 6,57 (1H, dd, *J*₁=1,8 Hz, *J*₂=3,9 Hz, pirol), 6,91-6,92 (1H, m, pirol), 7,59 (1H, d, *J*=8,3 Hz, -NH), 10,06 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 15,98; 22,43; 22,44; 38,34; 45,71; 107,56; 114,47; 128,81; 129,98; 144,66; 176,82. HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₁H₁₈N₄S: 239,1325; bulunan: 239,1316.

N-Bütül-2-(1-(1-metil-1H-pirol-2-il)etiliden)hidrazin-1-karbotiyoamid (2e): Verim: 84 %, FTIR (ATR, cm⁻¹): 3421 (N-H), 3307 (N-H), 3155 (C-H), 2985 (C-H). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,89 (3H, t, *J*=7.3 Hz, -CH₃), 1,24-1,36 (2H, m, -CH₂-), 1,49-1,59 (2H, m, -CH₂-), 2,23 (3H, s, -CH₃), 3,54 (2H, q, *J*=6,7 Hz, -CH₂-), 3,83 (3H, s, -CH₃), 6,04 (1H, dd, *J*₁=2,6 Hz, *J*₂=3,9 Hz, pirol), 6,56 (1H, dd, *J*₁=1,8 Hz, *J*₂=3,9 Hz, pirol), 6,90-6,91 (1H, m, pirol), 7,86 (1H, t, *J*=5,7 Hz, -NH), 10,03 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 14,19; 16,05; 19,94; 31,28; 38,33; 43,63; 107,54; 114,43; 128,69; 130,01; 144,87; 177,91. HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₂H₂₀N₄S: 253,1481 bulunan: 253,1482.

İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması: Bütün sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Belli zaman aralıkları ile deney balonlarından alınan numuneler ve sentezler de kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen silikajel 60 F₂₅₄ kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) (CAMAG, 50/60 Hz, 14VA) kullanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlara son verilmiş ya da de-

vam edilmiştir. Bu çalışma kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları deneyerek bulunmuştur.

¹H NMR Spektrumlarının Alınması: Çalışma kapsamındaki sonuç bileşiklerin ¹H NMR spektrumları, 5 mg sentez ürünününün 0,5 ml dötöryö dimetilsülfoksid içindeki çözeltisi hazırlanarak NMR Spektroskopisi (300 MHz) kullanılarak sonuçlar alınmıştır.

¹³C NMR Spektrumlarının Alınması: Çalışma kapsamındaki sonuç ürünlerinin ¹³C NMR spektrumları, 5 mg sentez ürünününün 0,5 ml dötöryö dimetilsülfoksid içindeki çözeltisinin spektrumu, NMR Spektroskopisi (75 MHz) kullanılarak sonuçlar alınmıştır.

Monoaminoksidaz İnhibitör Aktivite Çalışmaları: *In vitro* MAO inhibisyon testi, mevcut florometrik yöntem kullanılarak yapılmış ve elde edilen bileşiklerin yüzdeleri ve IC₅₀ değerleri, araştırma grubumuz tarafından daha önce tarif edildiği gibi hesaplanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin MAO izoenzimleri üzerindeki inhibisyon gücü, araştırma grubumuz tarafından daha önce açıklanan *in vitro* florometrik yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir.¹¹⁻¹⁷

Moleküler Modelleme Çalışmaları: Bileşik **2b** ve **2c**'nin insan MAO-A enzim aktif bölgesine bağlanma modlarını keşfetmek için *in silico* prosedürüne dayalı bir yapı uygulanmıştır. Harmin ile kristalize edilen hMAO-A'nın (PDB ID: 2Z5X)¹⁸ kristal yapıları Protein Veri Bankası sunucusundan (www.pdb.org) alınmıştır. Yerleştirme prosedürü, araştırma topluluğumuz tarafından daha önce yayınlanan makaleler de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir.¹¹⁻¹⁷ Sentezlenen bileşiklerden aktivite potansiyeli en yüksek olan bileşik **2b** ve **2c**'nin MAO-A enzim aktif bölgesi ile olası etkileşimlerini belirlemek için MAO-A enzimine ait (PDB ID: 2Z5X)¹⁸ kristal yapısı ile doking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmada Glide 7,1¹⁹ programı ile gerçekleştirilen doking tekniği uygulanmış ve GlideScore SP

ile en olası pozlar üretilmiştir.

Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Emilim (ADME) Parametrelerinin Tahmini ve Kan Beyin Bariyeri (KBB) Geçirgenliği: Sentezlenen **2a-2e** bileşiklerinin farmakokinetik profillerini tahmin etmek için QikProp 4,8 yazılımı²⁰ kullanılmış ve bu bileşiklere ait fizikokimyasal parametreler *in silico* olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz: Araştırma verileri Microsoft Office Excel 2013 paket programı sigmoid doz-cevab modeli kullanılarak nonlinear regresyon ile analiz edilmiştir. Ölçümsel değişkenler ortalama ± standart sapma ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir.

BULGULAR

Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapısında ortak olarak bulunan pirol halkasının birinci konumunda bulunan metil grubuna ait protonlar 2,23-2,24 ppm arasında singlet olarak gözlenmiştir. Pirol halkasına ait protonlar ise 6,04 ppm, 6,56-6,58 ppm ve 6,90-6,93 ppm değerlerinde 1 protona karşılık gelecek integral değerine sahip şekilde gözlenmiştir. Ayrıca **2b** bileşiği için D₂O çözücüsü ilave edilerek ikinci bir çekim yapılmıştır (Spektrum 21). 7,86 ve 10,25 pikleri kaybolmuştur. Bu durum bu piklerin hetero atom pikleri olduğunu kanıtlamaktadır.

¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde tiyosemikarbazon grubunda bulunan C=S grubuna ait karbonun 176,82-178,18 ppm arasında geldiği gözlenmiştir.

In vitro aktivite çalışmaları kapsamında sentezlenen bileşikler 10⁻³ ve 10⁻⁴ M konsantrasyonlarda hazırlanmış ve MAO-A ve MAO-B inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Selegilin, Klorjilin ve Moklobemid, referans bileşikleri olarak kullanılmıştır¹¹⁻¹⁷. Enzim inhibisyon sonuçları sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. 2a-2e kodlu bileşiklere ait % MAO-A ve %MAO-B inhibisyon değerleri.

Bileşik	MAO-A % İnhibisyonu		MAO-B % İnhibisyonu	
	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M
2a	50,50 ± 1,89	23,63 ± 1,02	52,70 ± 2,49	14,86 ± 0,91
2b	77,60 ± 1,58	59,86 ± 1,01	50,98 ± 2,09	43,09 ± 1,68
2c	86,44 ± 1,28	70,88 ± 1,33	42,53 ± 0,98	34,08 ± 1,22
2d	55,27 ± 1,38	26,74 ± 0,99	47,60 ± 1,88	25,07 ± 0,66
2e	62,86 ± 1,31	30,06 ± 1,44	40,84 ± 1,19	30,70 ± 2,09
Moklobemid	94,12 ± 2,76	82,14 ± 2,69	-	-
Klorjilin	96,94 ± 1,25	91,31 ± 1,30	-	-
Selegilin	-	-	98,26 ± 1,05	96,11 ± 1,17

Yapılan doking çalışmaları sonucunda bileşik 2b ve 2c'nin, aktif bölgeyi kapsayan amino asit kalıntılarını ile yeterince etkileştiği ve flavin adenin dinükleotid kofaktörünün (FAD) çok yakınında bulunduğu görülmüştür.

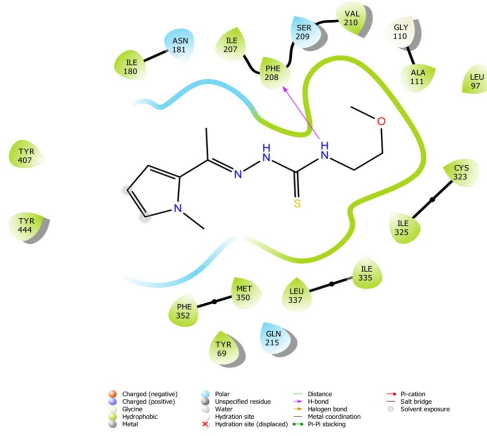
Yapılan moleküler doking çalışmaları ile bileşik 2b ve 2c'nin enzim aktif bölgesindeki bağlanma etkileşimleri incelenmiştir. Her iki bileşiğin de enzim aktif bölgesindeki FAD molekülüne yakın bir pozisyona yerleştiği görülmüştür. Her iki bileşiğin de yaptığı bağlar gösterilmiştir. Bileşiklerin enzim aktif bölgesine tam yerleştiği ve güçlü bağlar sergiledikleri görülmektedir.

2b bileşiğinin MAO-A enzimi ile olan doking çalışması sonucunda elde edilen iki boyutlu görüntüleri (Şekil 2) incelendiğinde bu bileşiğin enzim aktif bölgesine uygun bir şekilde yerleştiği görülmektedir. Yapıdaki 2-metoksietil grubunun bağlı olduğu amin

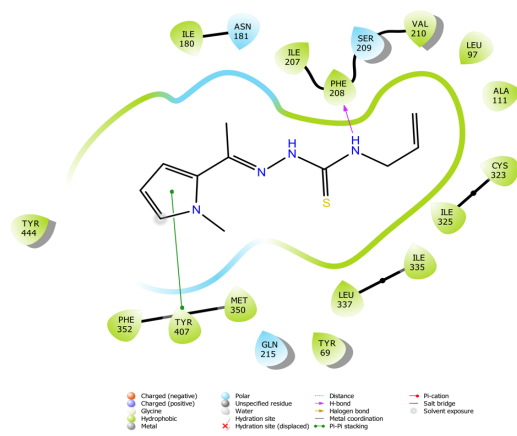
grubu ile Phe208 aminoasidinin karbonil grubu arasında bir hidrojen bağı olduğu görülmüştür.

2c bileşiğinin MAO-A enzimi ile olan doking çalışması sonucunda elde edilen iki boyutlu görüntüleri (Şekil 3) incelendiğinde bu bileşiğin enzim aktif bölgesine uygun bir şekilde yerleştiği görülmektedir. Yapıdaki allil grubunun bağlı olduğu amin grubu ile Phe208 aminoasidinin karbonil grubu arasında bir hidrojen bağı oluştururken, pirol halkası ise Try 407'nin fenil grubu ile π - π etkileşimi kurmaktadır.

Kimyasal bileşiklerin biyolojik etkileri ile fizikokimyasal özellikleri yakından ilişkilidir. Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen ve monoamin oksidaz inhibitör etkileri incelenen bileşiklerin çeşitli fizikokimyasal parametre değerleri Schöndinger Moleküler Simülasyon Veritabanı kullanılarak hesaplanmıştır. Bileşiğe ait tahmini ADME parametreleri Tablo 2'de sunulmuştur.



Şekil 2. Bileşik 2b'nin hMAO-A enzim aktif bölgesi (PDB ID: 2Z5X) ile etkileşiminin iki boyutlu görünümü.



Şekil 3. Bileşik 2c'nin hMAO-A enzim aktif bölgesi (PDB ID: 2Z5X) ile etkileşiminin iki boyutlu görünümü.

Tablo 2. Elde edilen bileşiklerin (2a-2e) fizikokimyasal parametreleri.

Fizikokimyasal Parametreler	2a	2b	2c	2d	2e	Standart Aralık
MW	224,323	254,349	236,334	238,350	252,377	130-725
Dipol	7,575	7,721	7,688	7,609	7,406	1,0-12,5
MV	825,454	893,090	866,645	869,412	927,086	500,0-2000,0
PSA	43,570	52,450	43,279	42,453	43,601	7,0-200,0
QPlogPo/w	3,038	2,344	3,309	3,383	3,463	8,0-35,0
QPlogS	-3,672	-3,355	-3,878	-4,029	-4,074	-6,5-0,5
QPlogBB	0,034	-0,096	-0,055	0,165	-0,035	-3,0-1,2
CNS	1	0	0	1	0	-2(inaktif)-+2(aktif)
%HOA	100	100	100	100	100	<25% zayıf, >80% yüksek
LKI	0	0	0	0	0	Max.4
JKI	0	0	0	0	0	Max.3

MA: Molekül ağırlığı; DBS: Dönenebilir bağ sayısı (önerilen değer:0-15); Dipol: Molekülün hesaplanan dipol momenti (önerilen değer:1-12.5); MV: Moleküler hacim (önerilen değer:500-2000 Å); QPlogPo/w: Öngörülen oktanol/su partiyon kat sayısı (önerilen değer:-2-6.5); QPlogBB: Öngörülen beyin/kan partiyon kat sayısı (önerilen değer:-3-1.2); LKI: Lipinski'nin beş kural ihlali sayısı Bu kuralları şunlardır: MW < 500, QPlogPo/w < 5, Donor HB ≤ 5, Acceptor HB ≤ 10. Bu kuralları sağlayan bileşikler ilaç adayları olabilir. (Buradaki "beş", 5'in katları olan sınırları belirtir) (maksimum 4); JKİ: Jorgensen'in üç kural ihlali sayısı. Bu kuralları şunlardır: QPlogS > -5.7, QP PCaco > 22 nm/s, # Primary Metabolites < 7.; CNS: -2 (aktif olmayan) ile +2 (aktif) ölçeklerde tahmin edilen merkezi sinir sistemi aktivitesi (önerilen değer:-2 inaktif, 2 aktif).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma kapsamında yeni pirol türevi bileşikler sentezlenmiş, bileşiklerin yapı tayinler $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve HRMS spektroskopik analizleri yapılarak aydınlatılmış ve bu bileşiklerin *in vitro* MAO inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Ayrıca, moleküler doking çalışmaları ve ADME hesaplamaları da yapılmıştır.

Sentez çalışmaları sonlandırılırken farklı bir yöntem uygulanmıştır. *N*-Sikloheksil-2-[4-[(4-klorofenil)tiyo]benziliden]hidrazin-1-karbotiyoamit bileşiği elde edilirken sentez aşamasında deney ortamı soğutulmuş ve çöken ürün süzülmüştür. Bu şekilde elde edilen maddelerin verimleri %68-70 arası olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma kapsamında kullanılan sentez yönteminde ise soğutulan reaksiyon içeriği buzlu suya dökülmüş ve çöken ürün süzülmüştür. Bu şekilde elde edilen türevlerde verim oranı %75-85 arası olmuştur.²¹ Mathew ve ark.²² tarafından yapılan bir çalışmada yeni tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiş ve MAO inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Sentez çalışmaları etanol içinde gerçekleştirilmiş fakat sonlandırma basamağında buzlu suya dökülmüştür ve bu yöntem ile verim artmıştır. Bizim elde ettiğimiz ürünlerin verimleri ile benzer bir verim elde edilmiştir.

Biyolojik aktivite sonuçları için Tablo 1 incelendiğinde, sentezlenen bileşiklerin bileşik 2b ve 2c'nin 10^{-3} M konsantrasyonda dikkate değer bir inhibisyon gücü gösterdiği anlaşılmıştır; bununla birlikte bu bileşiklerden hiçbiri MAO-B enzimine karşı 10^{-4} M konsantrasyonda önemli bir inhibitör aktivite sergilememiştir. Elde edilen tüm türevlerin MAO-A enzimi üzerinde MAO-B enzime göre daha yüksek inhibisyon oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Tüm bileşikler, 10^{-3} M konsantrasyonda %50'den fazla inhibitör aktivite sergilerken; sadece 2b ve 2c kodlu bileşiklerin, MAO-A enzimi için 10^{-4} M konsantrasyonda %50'den fazla inhibitör aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bu bileşikler 10^{-4} M konsantrasyonda MAO-A enzime karşı sırasıyla % 59,86 ve %70,88 inhibisyon yüzdeleri ile aktivite göstermişlerdir. Bileşiklerin süstitüentlerine bakıldığında sırasıyla 2-metoksietil ve allil grubu içerdikleri görülmektedir. Bu bileşiklerin enzim aktif bölgesi ile etkileşimlerini incelemek amacıyla *in silico* moleküler doking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bileşikler sırası ile etil, 2-metoksietil, allil, izopropil ve bütül süstitüentleri içermektedir. Aktivite sonuçlarına bakıldığında tiyosemikarbazon kalıntısına 3 veya 4 zincir uzunlukta süstitüentlerin girmesi aktiviteyi arttırmaktadır. 2 zincir uzunlukta etil kalıntısı içeren bileşik (2a) en düşük aktivite sergileyen bileşik olmuştur. 3 zincir uzunlukta kalıntı içeren türevler karşılaştırıldığında (2c ve 2d) dallanma aktiviteyi negatif yönde etkilemiştir. Bu durumda 3 zincir uzunlukta süstitüentler de düz zincir halinde bulu-

nan yapıların MAO inhibisyonunu arttırdığı düşünülebilir. 4 zincir uzunlukta kalıntılar taşıyan türevler arasında yapısında hetero atom taşıyan türevin (2b) aktiviteyi arttırdığı görülmüştür. Fakat yine bu artış 3 zincir uzunlukta kalıntı (2c) taşıyan türev kadar değildir. Bu sonuçlardan yola çıkarak tiyosemikarbazon kısmının 3 karbon üyeli düz zincirli süstitüent içerikli olması aktiviteyi artırıcı yönde etki ettiğini söylemek mümkündür.

Literatür verileri incelendiğinde pirol türevlerinin sıklıkla MAO inhibitörü olarak kullanıldığı görülmektedir. 2018 yılında Altıntop ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yeni pirol türevleri sentezlenmiş *in vitro* MAO inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında 3-(5-(4-Klorofenil) furan-2-il)-1-(1-metil-1*H*-pirol-2-il) propan-1-on bileşiği MAO-A enzimi 10^{-4} M konsantrasyonda % 90,99 oranında inhibe etmiştir. Bileşik 2c'ye kıyasla (%70,88) daha yüksek bir aktivite profili sergilemiştir. Bu fark yapıda bulunan furan halkasının aktiviteye katkısı olarak yorumlanmış. Yapılan moleküler modelleme çalışmaları ile de furan halkasının enzim aktif bölgesi ile etkileştiği görülmüştür.²³ Pirol türevlerinin yanı sıra bileşiklerin yapısında bulunan tiyosemikarbazon yapısı da sıklıkla MAO inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Çavuşoğlu ve ark.²¹ tarafından yapılan bir çalışmada yeni tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiş ve MAO inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen türevlerden *N*-Sikloheksil-2-{4-[(4-klorofenil)tiyo]benziliden}hidrazin-1-karbotiyoamit bileşiği 10^{-4} M konsantrasyonda MAO-A enzimi %70,07 oranında inhibe etmiştir. Çavuşoğlu ve ark. ile kıyaslandığında bileşik 2c benzer oranda inhibisyon potansiyeline sahiptir.

Bir bileşiğin ilaç adayı olarak değerlendirilebilmesi için yüksek farmakolojik aktivite ve düşük toksisite profilinin yanı sıra ideal bir farmakokinetik sergilemesi önemlidir. Son yıllarda bilgisayar destekli ilaç geliştirme çalışmaları ilaç adaylarının ADME profillerinin tahminini son derece kolaylaştırmıştır. Lipinskinin 5 ve Jorgensenin 3 kuralları ilaç adayı bileşikler için ideal farmakokinetik profilinin tahmininde kullanılan önemli veriler sunmaktadır. Bu kurallara ait parametreler ve bu parametrelerden kaynaklı ihlaller bilgisayar programları tarafından hesaplanmakta ve bileşiklerin ideal bir farmakokinetik profile sahip olup olmadığı belirlenmektedir. Bu çalışma kapsamında elde edilen bütün bileşiklerin belirlenen sınırlar içerisinde olduğu görülmektedir. Bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri daha önce yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında, Çavuşoğlu ve ark.²¹ tarafından elde edilen türeve göre bileşik 2c'nin KBB'yi geçebilme potansiyelinin daha fazla olduğu görülmektedir. Bu da elde edilen bileşiğin önemini göstermektedir. KBB'yi geçebilme potansiyeli -2 ile 2 arası bir değerde olmalıdır. Bu değer bileşik 2c için 0 iken; diğer bileşik için 1'dir. Log P

değerleri incelenirken öngörülen değer 2-6,5 arası olması gerektiği bilinmektedir. Bileşik 2c için bu değer 3,309 iken Çavuşoğlu ve ark.²² elde ettiği türevde 6'dır. 6 değeri sınıra çok yakın bir değerdir bileşik 2c'de bu değer çok daha iyi bir değer konumuna getirilmiştir.

Mathew ve ark.²² tarafından yapılan bir çalışmada yeni tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiş ve MAO inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin kan beyin bariyerini geçme olasılıkları da bu çalışma kapsamında elde edilen bileşiklere benzerdir. Mathew ve ark. tarafından elde edilen (2E)-2-{{4-(Dimetilamino) fenil}metiliden}hidrazin-1-karbotiyooamit bileşiği MAO-A enzimi üzerinde $IC_{50}=1.82\pm 0.14$ μ M değeri ile aktivite göstererek elde edilen türevlerden daha yüksek aktivite potansiyeli sergilemiştir. Yapılar incelendiğinde (2E)-2-{{4-(Dimetilamino) fenil}metiliden}hidrazin-1-karbotiyooamit bileşiğinin tiyosemikarbazon ucunun serbest olduğu görülmektedir. Bu durumda mevcut çalışmada hazırlanan bileşiklerin pirol halkası ile kenetlenme gerçekleştirdiğimiz kısmın serbest bırakılmasının aktiviteye pozitif yönde katkı sağladığı görülmüştür.

Qazi ve ark.²⁴ tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada semikarbazon, tiyosemikarbazon, tiyazol ve oksazol analogları sentezlenerek MAO inhibitör etkinlikleri incelenmiştir. Elde edilen türevlerden semikarbazon ve tiyosemikarbazon türevleri karşılaştırıldığında semikarbazon türevlerinin daha aktif olduğu görülmüştür. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler ışığında elde ettiğimiz türevlerin semikarbazonları hazırladığında daha etkili türevlere ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Osmaniye ve ark.²⁵ tarafından yılında gerçekleştirilen bir çalışmada yeni tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiş ve MAO inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. En aktif türevler 2-metoksietil sübstitüenti taşıyan türlerdir. Bizim çalışmamızda ise 2-metoksietil sübstitüenti taşıyan türev (2b) aktif olmasına rağmen bu sübstitüent yerine allil (2c) kullanıldığında aktivitenin arttığı görülmüştür. Osmaniye ve ark. tarafından yapılan çalışmada heterosiklik halka olarak benzo-furan-benzotiyofen kullanılmış ve selektif MAO-B inhibisyonu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak 5 üyeli pirol halkası kullanılmıştır. MAO-A enzime karşı daha yüksek bir inhibisyon değeri elde edilmiştir. İki çalışma karşılaştırıldığında daha küçük heterosiklik yapıların kullanılmasının MAO-A inhibisyonunu arttırdığı söylenebilir.

Bu çalışma kapsamında yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak her iki yapı da (pirol ve tiyosemikarbazon) aynı türevde kullanılarak hibrit yeni türevler elde edilmiştir. Bu şekilde aktivitesi bilinen her iki yapıyı da aynı molekülde buluşturmanın aktiviteye pozitif yönde bir katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Aktivite sonuçları Çavuşoğlu ve ark.²¹ tarafından elde edilen maddeler ile benzerdir. Fakat bu çalışma kapsamında elde edilen bileşiklerin fizikokimyasal parametrelerinin daha iyi olduğu görülmektedir. Bu farkın Çavuşoğlu ve ark.²¹ tarafından kullanılan sekonder amine bağlı bir benzen halkası yerine aktivitesi bilinen bir pirol halkasının kullanılmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Böylece daha küçük yapı bir molekül elde edilmiş ve enzim aktif bölgesine net bir şekilde yerleşmesi sağlanmıştır.

Sonuç olarak elde edilen bulgular sonucunda, ileride bu türevler üzerinde gerçekleştirilecek modifikasyon çalışmaları ile sentezlenecek yeni türevler ile MAO-A inhibisyon potansiyeli yüksek yeni bileşiklerin elde edilmesi planlanmaktadır. Böylece daha etkili seçici MAO-A inhibitörünün sentezi gerçekleştirilecek ve depresyon olguları için aday bileşikler oluşturulacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Etik Kurul İzni Gerektiren Araştırmalar dışındadır. Etik kurul onayı gerekmemektedir. Çalışmada pirol türevi bileşiklerin sentezlenmiş ve bileşiklerin in vitro MAO enzim inhibitör etkinlikleri incelenmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir – DO; Denetleme-YO; Malzemeler – YO; Veri toplanması ve/veya işlemesi- DO, YO; Analiz ve/veya yorum –DO, YO; Yazıyı yazan – DO.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Teşekkür: Bu çalışmanın yazarları olarak Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Doping ve Narkotik Maddeler Laboratuvarına destek ve katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Hampel H, Berger C, Buch K, Möller HJ. A review of the reversible MAO A inhibitor moclobemide in geriatric patients. *Human Psychopharmacology Clin Exp.* 1998;13(1):43-51. doi:10.1002/(SICI)1099-1077(199801)13:1<43::AID-HUP953>3.0.CO;2-Z
- El-Halaby LO, El-Husseiny WM, El-Messery SM, Goda FE. Biphenylpiperazine based MAO inhibitors: synthesis, biological evaluation, reversibility and molecular modeling studies. *Bioorg Chem.* 2021;105216. doi:10.1016/j.bioorg.2021.105216
- Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs.* 2013;27(10):789-797. doi:10.1007/s40263-013-0097-3
- Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Rev.* 2003;9(1):97-140. doi:10.1111/j.1527-3458.2003.tb00245.x
- Li W, Guo B, Tao K, ve ark. Inhibition of SIRT1

- in hippocampal CA1 ameliorates PTSD-like behaviors in mice by protections of neuronal plasticity and serotonin homeostasis via NHLH2/MAO-A pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;518(2):344-350. doi:10.1016/j.bbrc.2019.08.060
6. Yamali C, Engin FS, Bilginer S, ve ark. Phenothiazine-based chalcones as potential dual-target inhibitors toward cholinesterases (AChE, BuChE) and monoamine oxidases (MAO-A, MAO-B). *J Heterocycl Chem.* 2021;58(1):161-171. doi:10.1002/jhet.4156
 7. Takao K, Sakatsume T, Kamauchi H, Sugita Y. Syntheses and evaluation of 2-or 3-(N-cyclicamino) chromone derivatives as monoamine oxidase inhibitors. *Chem Pharm Bull.* 2020;68(11):1082-1089. doi:10.1248/cpb.c20-00579
 8. Salgin-Goksen U, Telli G, Erikci A, ve ark. New 2-pyrazoline and hydrazone derivatives as potent and selective monoamine oxidase A inhibitors. *J Med Chem.* 2021;64(4):1989-2009. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c01504
 9. Aggarwal NN, Dkhar Gathpoh BF, Kumar MV, Ghetia S, Revanasiddappa B. Synthesis, in silico analysis and antidepressant activity of pyrazoline analogs. *Thai J Pharm Sci.* 2021;45(1). doi:10.3329/dujps.v19i2.50634
 10. Delogu GL, Kumar A, Gatto G, ve ark. Synthesis and in vitro study of nitro-and methoxy-2-phenylbenzofurans as human monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg Chem.* 2021;107:104616. doi:10.1016/j.bioorg.2020.104616
 11. Sağlık BN, Çavuşoğlu BK, Osmaniye D, ve ark. In vitro and in silico evaluation of new thiazole compounds as monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg Chem.* 2019;85:97-108. doi:10.3390/molecules25184342
 12. Can ÖD, Osmaniye D, Özkay ÜD, ve ark. MAO enzymes inhibitory activity of new benzimidazole derivatives including hydrazone and propargyl side chains. *Eur J Med Chem.* 2017;131:92-106. doi:10.1016/j.ejmech.2017.03.009
 13. Can NÖ, Osmaniye D, Levent S, ve ark. Design, synthesis and biological assessment of new thiazolylhydrazine derivatives as selective and reversible hMAO-A inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2018;144:68-81. doi:10.1016/j.ejmech.2017.12.013
 14. Ilgın S, Osmaniye D, Levent S, ve ark. Design and synthesis of new benzothiazole compounds as selective hMAO-B inhibitors. *Molecules.* 2017;22(12):2187. doi:10.3390/molecules22122187
 15. Can NÖ, Osmaniye D, Levent S, ve ark. Synthesis of new hydrazone derivatives for MAO enzymes inhibitory activity. *Molecules.* 2017;22(8):1381. doi:10.3390/molecules22081381
 16. Tok F, Uğraş Z, Sağlık BN, Özkay Y, Kaplancıklı ZA, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B. Novel 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazole derivatives as MAO-B inhibitors: synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorg Chem.* 2021;112:104917. doi:10.1016/j.bioorg.2021.104917
 17. Tok F, Sağlık BN, Özkay Y, Ilgın S, Kaplancıklı ZA, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B. Synthesis of new hydrazone derivatives and evaluation of their monoamine oxidase inhibitory activity. *Bioorg Chem.* 2021;105038. doi:10.1016/j.bioorg.2021.105038
 18. Son S-Y, Ma J, Kondou Y, Yoshimura M, Yamashita E, Tsukihara T. Structure of human monoamine oxidase A at 2.2-Å resolution: the control of opening the entry for substrates/inhibitors. *PNAS.* 2008;105(15):5739-44. doi:10.1073/pnas.0710626105
 19. Schrödinger Release 2020-1: Glide; Schrödinger, LLC: New York, NY, USA; 2020.
 20. Schrödinger Release 2020-1: QikProp; Schrödinger, LLC: New York, NY, USA; 2020.
 21. Çavuşoğlu BK, Sağlık BN, Osmaniye D, ve ark. Synthesis and biological evaluation of new thiosemicarbazone derivative schiff bases as monoamine oxidase inhibitory agents. *Molecules.* 2018;23(1):60. doi:10.3390/molecules23010060
 22. Mathew B, Baek SC, Lee JP, ve ark. Selected aryl thiosemicarbazones as a new class of multi-targeted monoamine oxidase inhibitors. *Med Chem Comm.* 2018;9(11):1871-81. doi:10.1039/c8md00399h
 23. Altıntop MD, Sever B, Osmaniye D, Sağlık BN, Özdemir A. Design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of new pyrrole derivatives as monoamine oxidase inhibitors. *Arch Pharm.* 2018;351(7):1800082. doi:10.1002/ardp.201800082
 24. Qazi SU, Naz A, Hameed A, ve ark. Semicarbazones, thiosemicarbazone, thiazole and oxazole analogues as monoamine oxidase inhibitors: Synthesis, characterization, biological evaluation, molecular docking, and kinetic studies. *Bioorg Chem.* 2021;115:105209. doi:10.1016/j.bioorg.2021.105209
 25. Osmaniye D, Kurban B, Sağlık BN, ve ark. Novel thiosemicarbazone derivatives: In vitro and in silico evaluation as potential MAO-B inhibitors. *Molecules.* 2021;26(21):6640. doi:10.3390/molecules26216640

Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Sosyo-Demografik ve Klinik Özelliklerin İmmüno-supresif Uyumuna Etkisinin Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Çalışma

Assessment of the Effect of Socio-Demographic and Clinical Characteristics on Immunosuppressive Adherence in Kidney Transplant Patients: A Single Center Study

¹Naile AKINCI, ²Serkan AKINCI

¹Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, İstanbul/Türkiye

²İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Diyaliz Bölümü İstanbul/Türkiye

Naile Akıncı: <https://orcid.org/0000-0002-7328-8610>

Serkan Akıncı: <https://orcid.org/0000-0002-5213-5324>

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada böbrek nakli yapılan hastaların ilaç uyum oranlarını, sosyo-demografik ve klinik özelliklerin immüno-supresif uyumuna etkisini değerlendirmek amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: Araştırma tek merkezli olarak kesitsel tanımlayıcı planlandı ve gerçekleştirildi. Araştırmaya organ nakli merkezinde son 6 yılda (2015-2021) böbrek nakli yapılan 210 hasta dahil edildi. Araştırmada veri toplama araçları olarak; "Hasta Bilgi Formu", Böbrek Nakli Hastaları İçin İlaç İzlem Formu", "İmmüno-supresif Tedaviye Uyum Ölçeği" kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların İmmüno-supresif Tedaviye Uyum Ölçeği toplam puanları ortalama 11,16±0,82 olarak bulundu ve %57,9'unun immüno-supresif ilaç kullanımına çok iyi uyum gösterdiği belirlendi. Sosyodemografik özelliklerden evli, üniversite mezunu, yüksek gelire sahip olanlarda İmmüno-supresif Tedaviye Uyum Ölçeği toplam puanları yüksek bulundu. Klinik özelliklerden ise bir günde kullanılan ilaç adedi arttıkça katılımcıların İmmüno-supresif Tedaviye Uyum Ölçeği puanlarının azaldığı saptandı. İlaç kullanımına yönelik eğitim alanlarda, immüno-supresif ilaçların yan etkileri olmayan katılımcılarda İmmüno-supresif Tedaviye Uyum Ölçeği toplam puanları daha yüksek bulundu.

Sonuç: Böbrek nakli yapılan merkezlerde hastaların immüno-supresif ilaç uyumlarının düzenli olarak kontrol edilmesi, uyumsuzluğa etki eden faktörlerin belirlenerek uyumu artırıcı doğru yaklaşım yöntemlerinin geliştirilmesi, yaygınlaşması, süreklilik kazanması ve bunun hastane protokollerine eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, immüno-supresif ajanlar, tedaviye uyum

ABSTRACT

Objective: The aim of this study to assess the medication adherence rates of renal-transplant recipients and the effect of socio-demographic and clinical characteristics on immunosuppressive adherence.

Materials and Methods: This study was designed as a single center, cross-sectional descriptive study. 210 patients who underwent kidney transplant in the last 6 years (2015-2021) at the organ transplant center were included in the study. Data collection tools included a "Patient Information Form," "Drug Monitoring Form for Kidney Transplant Patients," the "Immunosuppressive Therapy Adherence Scale".

Results: Immunosuppressive Therapy Adherence Scale mean scores of the patients was 11.6±0.82 and 57.9% of them were very good at adherence. Among the sociodemographic characteristics, those who were married, university graduates, and had high income had higher total Immunosuppressive Therapy Adherence Scale scores. As for the clinical features, it was determined that as the number of drugs used in a day increased, the participants' Immunosuppressive Therapy Adherence Scale scores decreased. The participants who received training on drug use and who did not have the side effects of immunosuppressive drugs had higher Immunosuppressive Therapy Adherence Scale total scores.

Conclusion: We are of opinion kidney transplantation centers is performed, the adherence of patients with immunosuppressive agents should be regularly checked, the factors affecting non-adherence should be determined, and the correct approach methods should be developed, widespread, sustained, and added to hospital protocols.

Keywords: Immunosuppressive agents, kidney transplantation, medication adherence

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Naile Akıncı
Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, 34758 Ataşehir/İstanbul/Türkiye
Tel: +905304589433
E-mail: naileaksit@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 25/10/2021
Kabul Tarihi/ Accepted: 24/02/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

GİRİŞ

Böbrek nakli, psikolojik, sosyal ve fizyolojik avantajları nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastaların son döneminde tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Her ne kadar tıbbi ve cerrahi gelişmeler böbrek nakli hastalarında bakımın sonuçlarını iyileştirmiş olsa da, morbidite ve mortalite oranları çok az değişmiştir.^{1,2} Nakil yapılan hastalarda yaşanan en önemli sorunlardan biri nakil edilen greftin alıcı tarafından reddedilmesidir. Taber ve ark.'nın yaptıkları çalışmada gecikmiş akut rejeksiyonların %20'sinin ve greft kaybının %16'sının immüno-supresiflere uyumsuzlukla ilişkili olduğu saptanmıştır.² DSÖ tarafından ilaç uyumu "bir kişinin davranışını (ilaç almak, önerilen bir diyeti izlemek ve/veya yaşam tarzı değişiklikleri yürütmek) bir sağlık hizmeti sağlayıcısının kararlaştırılan önerilerine uyma derecesi" olarak tanımlanmıştır.¹ Böbrek nakli sonrası immüno-supresif ilaçlara uyumsuzluğun, tedavinin etkinliğini düşürdüğü, rejeksiyon, greft kaybı ve hatta ölümle sonuçlanan sorunlara neden olduğu bildirilmektedir.^{1,4} Ayrıca ilaç uyumsuzluğundan dolayı tekrar hastaneye yatmanın ve rejeksiyonu önlemek için kullanılan pahalı anti-rejeksiyon ilaçların tedavi maliyetini arttırdığı belirlenmiştir.⁵⁻⁸

Nakil yapılan hastalarda immüno-supresif ilaç rejimine bağlılık greft kaybı ve morbiditeyi önlemek için önemli olmasına ve immüno-supresif ilaç uyumsuzluğunun önlenilebilir bir sorun olmasına karşın, böbrek alıcılarının önemli bir kısmının immüno-supresif ilaç uyumu yeterli değildir. Taber ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, ilaç uyumsuzluğu prevalansının ortalama %36 olduğu tahmin edilmektedir.² Dew ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde organ nakli sonrası immüno-supresif ilaçlara uyumsuzluk oranının Kuzey Amerika'da %33 ve Avrupa'da ise %13,5 civarında olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tüm nakil tiplerini karşılaştırdığımızda ise böbrek nakli alıcıları, her yıl %35,6 oranla en yüksek ilaç uyumsuzluğu gösteren gruptur.¹⁰

Literatüre bakıldığında böbrek nakli sonrası immüno-supresif ilaç uyum oranları ve uyumu etkileyen faktörleri inceleyen çalışmaların yetersiz olduğu görülmektedir. Bu araştırma böbrek nakli yapılan hastaların ilaç uyum oranlarını ayrıca sosyodemografik ve klinik özelliklerin immüno-supresif uyumuna etkisini değerlendirmek amacıyla planlandı ve gerçekleştirildi.

MATERYAL VE METOT

Araştırmanın Etik Yönü: Araştırmanın yürütülebilmesi için araştırmanın yapıldığı özel hastaneden kurum izni ve Fenerbahçe Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan etik kurul izni (Tarih: 26.11.2020, karar no: FBU/2020-29) alındı. Çalışma

Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Katılımcılardan araştırmaya gönüllü olduklarına dair yazılı ve sözlü onam alındı.

Araştırma, İstanbul ilinde bulunan özel bir hastanenin organ nakli servisinde Mart 2020–Ağustos 2021 tarihleri arasında tek merkezli kesitsel tanımlayıcı olarak planlandı ve gerçekleştirildi. Araştırmanın evrenini son 6 yılda (2015-2021) arasında böbrek nakli yapılan 252 hasta, örneklemini ise dahil etme kriterlerini kapsayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 210 hasta oluşturdu.

Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlanma Kriterleri: Araştırmaya böbrek nakli olan 18 yaş üstü, immüno-supresif ilaçları bağımsız olarak kullanabilen, öğrenmeye yönelik zihinsel ve işitsel engeli olmayan, en az 3 aydır immüno-supresif ilaç kullanan, psikiyatrik bir rahatsızlık öyküsü olmayan, araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden, Türkçe konuşma ve anlamada sorunu olmayan hastalar dahil edildi. Çalışma zamanında böbrek grefti işlevsel olmayan ve daha önce böbrek nakli olan hastalar araştırma dışı bırakıldı.

Araştırmada Veri Toplama Araçları: Araştırmada veri toplama araçları olarak; "Hasta Bilgi Formu", Böbrek Nakli Hastaları İçin İlaç İzlem Formu", "İmmüno-supresif Tedaviye Uyum Ölçeği (İTUÖ)" kullanıldı.

Hasta Bilgi Formu: Hasta Bilgi Formu literatür doğrultusunda, araştırmacı tarafından geliştirildi.¹⁻¹⁰ Form iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm; 9 sorudan (yaş, cinsiyet, medeni durum, çocuk, çocuk sayısı, eğitim durumu, gelir durumu, çalışma durumu, ilaç kullanımına yardımcı kişi) oluşmaktadır. İkinci bölüm ise, 11 sorudan (kaç yıldır böbrek yetmezliği hastası olduğu, nakil sonrası geçen süre, diyaliz tedavisi görüp görmediği, ne kadar zamandır diyaliz tedavisi gördüğü, donör tipi, böbrek nakli olma nedeni, immüno-supresif ve sürekli kullandığı diğer ilaçlar, bilgi alıp almama durumu, aldysa kimden aldığı gibi) oluşmaktadır.

Böbrek Nakli Hastaları İçin İlaç İzlem Formu: Hastanın kullandığı ilaçların etkisi, kullanma saatleri, kullanacağı gün ve tarih, kullanma süresi ve bitiş tarihini kayıt altına almak amacıyla araştırmacılar literatür doğrultusunda geliştirildi.⁵⁻¹²

İTUÖ: İTUÖ ilk olarak hipertansiyon tanısı alan ve antihipertansif kullanan hastaların ilaçlara uyumunu değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş daha sonra Morisky ve arkadaşları ölçeği organ nakil hastalarına uyarlamışlardır.

Ölçeğin Türkçe'ye geçerlik güvenilirlik çalışması Bayhan ve Karayurt tarafından yapılmıştır.¹³ İTUÖ'nin iç tutarlılık cronbach alfa güvenilirlik katsayısı ($\alpha=0,65$) olduğu, ölçek madde- toplam puan korelasyon katsayıları 0,27 ile 0,69 arasında değiştiği saptanmıştır. İTUÖ son 3 ay içinde immüno-supresif

tedaviye uyumu değerlendiren, 4'lü likert tip ölçekleme yöntemi ile oluşturulmuştur. Ölçeğin değerlendirilmesinde, son üç ay içinde immüno-supresif ilaçları hiç aksatmayan nakil hastalarına 3 puan, %1-20 oranında aksatan hastalara 2 puan, %21-50 oranında aksatan hastalara 1 puan ve >50 oranında aksatan hastalara 0 puan verilmektedir. Değerlendirme sonucunda en düşük 0, en yüksek 12 puan elde edilmiştir. Ölçek puanının artması uyumun da arttığını göstermektedir.

İstatistiksel İncelemeler: İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton Exact testi ve

Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Katılımcıların İTUÖ puanının değerlendirilmelerine ilişkin veriler Tablo 1' de gösterildi. Çalışmaya alınan hastaların İTUÖ toplam puanları 9 ile 12 arasında değişmekte olup, ortalama $11,16 \pm 0,82$ olarak bulundu. İTUÖ puanlarına göre katılımcıların % 57,9'unun immüno-supresif ilaç kullanımına çok iyi uyum gösterdiği, %43,1'sinin ise uyumunun çok düşük olduğu belirlendi.

Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ve İTUÖ toplam puanları ile değerlendirmelerine ilişkin veriler Tablo 2'de gösterildi. Katılımcıların yaş ortalaması $43,60 \pm 13,63$ olup, çoğunluğunun erkek (%60), ortaokul/lise mezunu (%46), evli (%54) ve çocuğu (%51,4) olduğu belirlendi. Katılımcıların en fazla oranda çalıştığı (%51), gelirinin gidere eşit olduğu (%41,4), evde ilaç kullanımına yardımcı olan biri olduğu (%61) belirlendi. Hastaların yaşları ile İTUÖ toplam puanları arasında negatif yönde zayıf ilişki

Tablo 1. İmmüno-supresif Tedaviye Uyum Ölçeği puanının değerlendirilmesi.

	Ort±Ss	Min	Max
İTUÖ puanı	11,16±0,82	9	12,00
	n	%	
9 puan ve altı	22	10,4	
10 puan	40	19,1	
11 puan	60	28,6	
12 puan	88	41,9	

Ort±Ss: Ortalama/Standart sapma; n: Sayı; %: Yüzde; Min: Minimum; Max: Maksimum.

Tablo 2. Hastaların sosyo-demografik özellikleri ve immüno-supresif Tedaviye Uyum Ölçeği toplam puanları ile değerlendirmeleri.

		n (%)	İmmüno-supresif Tedaviye Uyum Ölçeği (İTUÖ) Puanı	p
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	18-70	-0,182	[†] 0,510 0,250
	Ort±Ss	43,60±13,63		
Cinsiyet	Kadın	74 (40)	11,16±0,72	[°] 0,317
	Erkek	126 (60)	11,05±1,13	
Eğitim durumu	İlkokul ve altı	80 (39)	10,14±0,86	[†] 0,315 0,019*
	Ortaokul/ lise	97 (46)	10,92±0,72	
	Üniversite	33 (15)	11,82±0,78	
Medeni durum	Bekar	96 (46)	10,04±1,07	[°] 0,688 0,028*
	Evli	114 (54)	11,85±0,86	
Çocuk	Var	108 (51,4)	11,12±0,93	[°] 0,496
	Yok	102 (48,6)	11,39±0,96	
Çocuk sayısı	1 çocuk	72 (34,3)	11,18±0,83	[†] 0,307
	2 çocuk	96 (45,7)	11,27±0,87	
	≥ 3 çocuk	42 (20,0)	11,35±0,73	
İlaç kullanımına yardımcı kişi	Evet	128 (61)	11,42±0,92	[°] 0,522 0,012*
	Hayır	82 (39)	10,22±0,76	
Çalışma durumu	Çalışıyor	107 (51)	10,14±0,97	[°] 0,576 0,032*
	Çalışmıyor	103 (49)	11,18±0,88	
Gelir durumu	Gelir giderden yüksek	43 (20,5)	11,80±0,88	0,026*
	Gelir gidere eşit	87 (41,4)	10,98±0,73	
	Gelir giderden düşük	80 (38,1)	10,32±0,96	

r; Spearman korelasyon katsayısı; [†]: Mann Whitney U test; [°]: Kruskal Wallis test; *: $p < 0,05$.

belirlendi ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r:-0,182$; $p>0,05$). Cinsiyet, çocuk, çocuk sayısı açısından İTUÖ toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Eğitim durumu üniversite olanlarda eğitim durumu ilkököl ve altı olanlara göre ve çalışan katılımcılarda çalışmayanlara göre İTUÖ toplam puanları daha yüksek bulundu, bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p:0,019$; $p:0,032$; $p<0,05$). Evli olan hastalarda İTUÖ toplam puanları daha yüksek bulundu, bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p:0,028$; $p<0,05$). İlaç kullanımına yardımcı kişi olan katılımcılarda İTUÖ toplam puanları daha yüksek bulundu, bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p:0,012$; $p<0,05$). Gelir düzeylerine göre toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüş olup yüksek gelire sahip olanların puanı geliri giden düşük olanlardan anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p:0,026$; $p<0,05$).

Katılımcıların klinik özellikleri ve İTUÖ toplam puanları ile değerlendirmeleri Tablo 3'de gösterildi. Katılımcıların böbrek yetmezliği hastalık süresi $8,97\pm 10,72$, nakil sonrası geçen süre ise $3,63\pm 4,12$ yıl olarak saptandı. Katılımcıların ortalama $3,89\pm 4,92$ yıldır ve %53,4'ünün diyaliz tedavisi gördüğü, çoğunluğunun %80,5 canlıdan nakil olduğu ve

böbrek nakli olma nedeninin diyabetik nefropati (% 27,6) olduğu görüldü. İmmünoşüpresif ilaçlar dışında sürekli kullandığı başka ilaç alma durumuna bakıldığında %60,9 oranında olup, bir günde kullanılan ilaç adedinin ortalama $7,20\pm 3,80$, ilaç kullanımına yönelik eğitim alma durumunun ise %60,9 olduğu belirlendi. Böbrek yetmezliği hastalık süresi, nakil sonrası geçen süre, donör tipi, böbrek nakli olma nedeni ile İTUÖ toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Diyaliz tedavisi görme ve diyaliz tedavisi görme süreleri ile İTUÖ toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). İTUÖ toplam puanları ile bir günde kullanılan ilaç adedi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlendi ($p=0,012$; $r=-0,007$). Bir günde kullanılan ilaç adedi arttıkça katılımcıların İTUÖ puanlarının azaldığı saptandı. İlaç kullanımına yönelik eğitim alanlarda İTUÖ toplam puanları daha yüksek bulundu, bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p:0,004$; $p<0,05$). İmmünoşüpresif ilaçların yan etkileri olmayan katılımcılarda İTUÖ toplam puanları var olan katılımcılara göre daha yüksek bulundu, bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p:0,012$; $p<0,05$). İlaç kullanımına yönelik eğitim alanlarda İTUÖ toplam puanları daha yüksek bulundu, bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p:0,004$; $p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri ve İmmünoşüpresif Tedaviye Uyum Ölçeği toplam puanları ile değerlendirmeleri.

		n (%)	İTUÖ Puanı	p
Böbrek yetmezliği hastalık süresi (yıl)	Min-Mak (Medyan)	0,3-52	r 0,009	0,742
	Ort±Ss	8,97 ±10,72		
Nakil sonrası geçen süre (yıl)	Min-Mak (Medyan)	1-6	r 0,008	0,851
	Ort±Ss	3,63±4,12		
Diyaliz tedavisi görme durumu	Evet	110(53,4)	10,16±1,03	°0,521
	Hayır	100 (47,6)	11,21±0,91	
Diyaliz tedavisi görme süresi (yıl)	Min-Mak(Medyan)	01-23	r 0,069	0,712
	Ort±Ss	3,89±4,92		
Donör tipi	Canlı	169(80,5)	11,25±0,83	°0,166
	Kadavra	41(19,5)	11,12±0,02	
	Hayır	207 (98,5)	11,21±0,89	
İmmünoşüpresif ilaçlar dışında sürekli kullandığı başka ilaç olma durumu	Evet	183 (87,1)	11,25±0,83	°0,632
	Hayır	27 (12,9)	11,12±0,02	
Bir günde kullanılan ilaç adedi	Min-Mak (Medyan)	3-12	r -0,007	0,012*
	$\bar{x} \pm SS$	7,20±3,80		
Böbrek nakli olma nedeni	Diyabetik nefropati	58 (27,6)	11,16±0,82	°0,386
	Hipertansiyon	52 (24,8)	11,22±0,77	
	Glomerulonefrit	43 (20,5)	11,75±0,93	
	Diğer nedenler	57(27,1)	11,42±0,84	
İlaç kullanımına yönelik eğitim alma durumu	Evet	128 (60,9)	11,88±0,56	°0,532
	Hayır	82 (39,1)	10,02±0,48	0,004*
Yan etki	Var	132	10,12±0,77	°0,762
	Yok	78	11,76±0,18	0,012*

r: Spearman korelasyon katsayısı; °: Mann Whitney U test; °: Kruskal Wallis test; *: $p<0,05$.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İmmüno-supresif ilaçlara uyum greft sağlığının korunmasında ve rejeksiyonun önüne geçmede çok önemlidir. Araştırma sosyo-demografik ve klinik özelliklerin immüno-supresif uyumuna etkisini değerlendirmek amacıyla tek merkezli olarak kesitsel tanımlayıcı olarak yapıldı. Çalışmada katılımcıların ilaç uyumu/uyumsuzluğu İTUÖ kullanılarak değerlendirilmiş ve %41,9'unun immüno-supresif ilaç kullanımına çok iyi uyum gösterdiği, %22'sinin ise uyumunun çok düşük olduğu saptandı (Tablo 1). Yapılan çalışmalarda immüno-supresif tedaviye uyumsuzluk oranının %15-%55 arasında değiştiği belirlenmiştir.¹⁴ Chisom Burns ve ark.'nın yaptıkları çalışmada araştırmamızla benzer şekilde ilaç uyumlu olan hastalar uyumsuz olanlara (%34,5) göre daha yüksek orandadır.¹² Ganjali ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak Asyalı böbrek nakli hastalarının ilaç uyumu (%54,5) olarak bulunmuştur.¹⁵ Oranlardaki bu farklılığın nedeni ilaç uyumsuzluğunun risk faktörlerinin toplumlar arasında farklılık göstermesi, sağlık kuruluşları, hastaların immüno-supresif ilaç uyumunu artırmayı amaçlayan etkili müdahaleler tasarlama konusunda farklı yaklaşımlarıyla açıklanabilir.¹⁶

Literatür incelendiği zaman ilaç kullanımına uyumu etkileyen faktörler ile ilgili farklı görüşler vardır. İlaç uyumunun hasta, sağlık profesyoneli ve sağlık sistemi kaynaklı faktörlerden etkilenebileceği belirtilmektedir.¹⁷ MacLaughlin ve ark. ilaç tedavisine uyumu etkileyen faktörleri sıralamışlardır. Bunlar demografik faktörlerden cinsiyet, yaş, ırk, sağlık bilgisi, eğitim düzeyi olarak belirtilmiştir. Tedaviye ilişkin olanlar ilacın tipi, dozu, yan etkilerin varlığı, başka ilaç varlığı, ilaç temini, ilaç kutusu gibi uyuma yardımcı bir yöntemin kullanılması olarak ifade edilmiştir. Tıbbi faktörler hastalığın süresi, tipi, şiddeti, komorbid durumlar, hastaneden ve sağlık hizmetlerinden yararlanma sıklığı ve memnuniyet durumu ayrıca verilen bakımın kalitesi olarak açıklanmıştır. Davranış ile ilgili değişkenler ise hekim- hasta etkileşimi, hastanın bilgi düzeyi, kavrama durumu, hastalığı ve tedavisi ile ilgili inanışları, bakım vericinin bilgi düzeyi ve inanışları, ekonomik faktörler ise sosyo-ekonomik durum, sağlık sigortası, ilaç ve tedavinin maliyeti, hastanın geliri olarak belirlenmiştir.¹⁸

Çalışmamızda hastaların yaşları ile İTUÖ toplam puanları arasında negatif yönde zayıf ilişki belirlendi (Tablo 2). Literatüre baktığımızda yaşla immüno-supresif ilaç uyumu arasında farklı sonuçlar mevcuttur. Bu durum örnek gruplarına dahil edilen hastaların sosyodemografik özelliklerinin varyasyonlarından kaynaklanmış olabilir. Chisholm ve ark.'nın çalışmasında 18-29 yaş arası böbrek nakli alıcılarının 46-64 yaş arasındaki alıcılara göre daha uyumsuz olduğunu belirlemişlerdir.¹² Gorevski ve ark.'nın

ve Weng ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise yaşla ilaç uyumu arasında ilişki bulunmamıştır.^{6,19}

Chilsom ve ark.'nın ve Russel ve ark.'nın yaptığı çalışmada şekilde cinsiyet ve immüno-supresif ilaç uyumu arasında ilişki bulunmamıştır.^{1,12} Bu çalışmada da benzer şekilde cinsiyet, çocuk, çocuk sayısı açısından İTUÖ toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 2). Çalışmamızdan farklı olarak Belaiche ve ark.'nın yaptığı 37 çalışmanın sistematik incelemesinin sonuçlarında kadın hastaların uyumu daha yüksek bulunurken ve Julia ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise cinsiyetin immüno-supresif uyumuyla ilişkisi olmadığı belirtilmiştir.^{20,21} Cinsiyetle ilgili farklı sonuçların nedeni değişik çalışma dizaynları ve örneklem popülasyonundaki farklılıklar olabilir. Liu ve ark. yaptıkları çalışmada çalışmamızdan farklı olarak çocuklu hastalarda immüno-supresif ilaç uyumu daha kötü olduğu belirlenmiştir. Bu sonucun nedeninin çocuklara bakmaktan ve ilaç almayı unutmaktan olduğu düşünülmüştür.²²

Çalışmamızda eğitim durumu üniversite olanlarda eğitim durumu ilkökul ve altı olanlara göre ve çalışan katılımcılarda çalışmayanlara göre İTUÖ toplam puanları daha yüksek bulundu (Tablo 2). Bunun nedeni ise bireyin öngörülen tedavi yöntemini ve kendini değerlendirmesinin yüksek olması ile açıklanabilir. Blaich ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde eğitim düzeyi yükseldikçe ilaç uyumunun arttığı bulunmuştur.²⁰ Liu ve ark. yaptıkları çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak eğitim ve çalışma durumu ile immüno-supresif uyumu arasında ilişki bulunmamıştır.²²

Carolina ve ark.'nın yaptıkları çalışmada aile üyelerinin desteğinin immüno-supresif uyumunun artmasında önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir.²⁴ Bu çalışmada da benzer şekilde evli olan ve ilaç kullanımına yardımcı kişi olan katılımcılarda İTUÖ toplam puanları daha yüksek bulundu (Tablo 2). Bunun nedeni evde başka birinin varlığının ilaç kullanımında hatırlatıcı, motive edici, destek verici etkisiyle açıklanabilir. Çalışmamızdan farklı olarak Gonçalves ve ark.'nın yaptığı çalışmada evli ve evde biri ile birlikte yaşayan kişilerin tedavi uyumlarının daha düşük olduğu saptanmıştır.⁸

Gelir düzeylerine göre İTUÖ toplam puanlarına bakıldığında yüksek gelire sahip olanların puanı, geliri giderden düşük olanlardan anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu (Tablo 2). Bunun nedeni, her ne kadar ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından ilaç ücretleri karşılanırsa da sosyo-ekonomik düzeyi düşük bireylerin genelde şehir merkezinden uzak ya da kırsal kesimde ikamet etmesi nedeniyle, ilacı yazdırma (3 ayda bir) ve temin etme amaçlı sağlık hizmetlerine ulaşmalarının güç olması olabilir. Bunun yanında ekonomik zorlukların bireyin yapması gereken önceliklerinin sırasını değiştirebilmesi ayrıca

yoğun ve zor çalışma şartlarını beraberinde getirmesi de etken olarak düşünülebilir. Weng ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ülkelerin ilaçların sağlık sistemi tarafından karşılanmaması ya da bir kısmının karşılanmasından dolayı hastaların ilaçların bazı dozlarını almama eğiliminde oldukları bu durumun da ekonomik yönden zayıf hastalarda immünosupresif ilaç uyumsuzluğuna neden olduğu belirlenmiştir.¹⁹ Yapılan bazı çalışmalarda da bu çalışmadan farklı olarak ekonomik durumun immünosupresif ilaç uyumuna etkisi olmadığı belirlenmiştir.^{9,22}

Böbrek yetmezliği hastalık süresi, nakil sonrası geçen süre, donör tipi, böbrek nakli olma nedeni, diyaliz tedavisi görme ve diyaliz tedavisi görme süreleri ile İTUÖ toplam puanları arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 3). Sonuç, literatürdeki çalışma sonuçlarına benzerlik göstermekle birlikte yapılan bazı çalışmalarda canlıdan bazıları da kadavradan yapılan nakillerde uyumun daha yüksek olduğu bulunmuştur.^{9,22,25} Çalışma sonuçlarındaki değişiklik örnekleme alınan hastaların sosyokültürel özelliklerinin çeşitliliğinden ve sağlık bakım sistemindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

İTUÖ toplam puanları ile bir günde kullanılan ilaç adedi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlendi Bir günde kullanılan ilaç adedi arttıkça katılımcıların İTUÖ puanlarının azaldığı saptandı (Tablo 3). Böbrek nakli hastalarında eşlik eden kronik hastalık oranı genelde yüksektir. Bu nedenle nakil hastalarının immünosupresiflerin yanında sürekli kullandıkları farklı ilaçları vardır. Literatürde bir günde kullanılan ilaç adedi arttıkça (>5) immünosupresif uyumunun azaldığı belirlenmiştir.²⁶ Bunun nedeni kullanılan ilaç adedi arttıkça bilgi düzeyinin artmasına karşın motivasyonun düşmesi gösterilmektedir. Bunun yanında bu durum ilaç yönetiminin karmaşıklaşması, ilaçlar arasındaki etkileşimin ve yan etki görülme olasılığının artması ile de açıklanabilir. İmmünosupresif ilaçların yan etkileri olmayan katılımcılarda İTUÖ toplam puanları var olan katılımcılara göre ise daha yüksek bulundu (Tablo 3). Bunun nedeni yan etkilerin varlığının hastaların ilaç alımını ertelemeye ve dozları azaltmaya teşvik etmesiyle açıklanabilir. Vankova ve ark.'nın yaptıkları çalışmada immünosupresif yan etkileri nedeniyle ortaya çıkan endişenin ilaç uyumunu olumsuz etkilediği belirtilmiştir.²⁷

Literatürde hastaların nakil sonrası sürece uyumlarını artırma, ortaya çıkabilecek riskleri en aza indirme, hastanın bilgi eksikliğinin giderilmesi ve yanlışlarının düzeltilmesini sağlamada hasta eğitiminin önemini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur.^{28,29,30} Bu çalışmadaki bulguların da literatürle uyumlu olduğu görüldü. İlaç kullanımına yönelik eğitim alanlarda İTUÖ toplam puanları daha yüksek bulundu (Tablo 3).

Bu araştırmanın sınırlılıkları; Araştırmanın örneklem

grubunu sadece özel bir hastanede böbrek nakli olan hastaların oluşturması, kamu hastanelerinde ve diğer özel hastanelerde böbrek nakli olan hastaların araştırma kapsamına alınmaması, araştırma sonuçlarının bütün hastalara genellenememesidir.

Sonuç olarak; Böbrek nakli yapılan hastalarda ilaç uyum oranlarının ve uyumsuzluğu etkileyen sosyodemografik, hastalığa, tedaviye ve bakım prosedürlerine ilişkin faktörlerin bilinmesi bakım standartlarına rehber olmasına, doğru yaklaşım türlerinin geliştirilmesine, sağlık hizmeti sağlayıcılarının engelleri kaldırarak, immünosupresif uyumunun artmasına ve ayrıca greft reddi ile ilişkili maliyetleri düşürmesine olanak sağlayacaktır. Böbrek nakli yapılan merkezlerde hastaların immünosupresif ilaç uyumlarının düzenli olarak kontrol edilmesi, uyumsuzluğa etki eden faktörlerin belirlenerek uyumu artırıcı doğru yaklaşım yöntemlerinin geliştirilmesi, yaygınlaşması, süreklilik kazanması bunun hastane protokollerine eklenmesi ve ilaç uyumunu değerlendirme de kullanılan yöntemlerin geliştirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Tüm nakil çeşitlerini içeren, adölesanların da içinde olduğu daha büyük örneklem grubunu kapsayan çok merkezli çalışmalar yapılması önerilir.

Etik Komite Onayı: Bu araştırma Fenerbahçe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 26.11.2020, karar no: FBU/2020-29).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir – NA; Denetleme – SA; Malzemeler – NA; Veri toplanması ve/veya işleme NA, SA; Analiz ve/veya yorum –NA, SA; Yazıyı yazan – NA.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

KAYNAKLAR

1. Russell C, Conn V, Ashbaugh C, ve ark. Taking immunosuppressive medications effectively (TIMELink): a pilot randomized controlled trial in adult kidney transplant recipients. *Clinical Transplant*. 2011;25(6):864-870.
2. Taber JD, Fleming NJ, Fominaya EC, ve ark. The impact of health care appointment nonadherence on graft outcomes in kidney transplantation. *Am J Nephrol*. 2017;45:91-98. doi:10.1159/000453554
3. Williams FA, Manias E, Gaskin CJ, Crawford K. Medicine non-adherence in kidney transplantation. *Journal of Renal Care*. 2014;40(2):107-116. doi:10.1111/jorc.12063
4. Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, Kesselheim AS. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(12):1237-1247. doi:10.1001/jama.2014.10059

5. Blaseer DL, Matteson M, Dobbels F, Russel C, Geest DS. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: A systematic review. *Transplant International*. 2009;22(8):780-797. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00881.x
6. Gorevski E, Succop P, Sachdeva J, ve ark. There an association between immunosuppressant therapy medication adherence and depression, quality of life and personality traits in the kidney and liver transplant population. *Patient Preference and Adherence*. 2013;7:301-307. doi:10.2147/PPA.S34945
7. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Rehfeld R, ve ark. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9:497-2504. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02793.x
8. Gonçalves PRC, Reveles AF, Martins HIF, Rodrigues IL, Rodrigues SMM. Adherence to immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: integrative literature review. *Revista de Enfermagem Referência*. *Journal of Nursing Referência*. 2016;4(8):121-130. doi:10.1111/jorc.12181
9. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs. A rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):858-873. doi:10.1097/01.tp.0000258599.65257.a6
10. De Geest S, Schafer KP, Denhaerynck K, Thannberger N, Köfer S, Bock A. Supporting medication adherence in renal transplantation (SMART): A pilot RCT to improve adherence to immunosuppressive regimens. *Clintransplant*. 2006;20:359-368.
11. Garcia MF, Bravin AM, Garcia PD, Contti MM, Nga HS, Takase HM. Behavioral measures to reduce non-adherence in renal transplant recipients: a prospective randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47(11):1899-1905. doi:10.1007/s11255-015-1104-z
12. Chisholm-Burns MA, Pinsky B, Parker G, Johnson P, Arcona S, Buzinec P. Factor related to immunosuppressant medication adherence in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012;26:706-713. doi:10.1111/j.1399-0012.2011.01589.x
13. Bayhan B. Organ nakli hastalarında immünsupresif tedaviye uyum ölçęęi'nin Türkiye'de geçerlik güvenilirliği. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*. İzmir, Türkiye. 2014.
14. Zhu Y, Zhou Y, Zhang L, Zhang J, Lin J. Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: A meta-analysis and systematic review. *J Investig Med*. 2017; 65(7):1049-1056. doi:10.1136/jim-2016-000265
15. Ganjali R, Sabbagh MG, Nazemiyan F, Mamdouhi F, Aval BS, Taherzadeh Z. Factors associated with adherence to immunosuppressive therapy and barriers in asian kidney transplant recipients. *Immunotargets Ther*. 2019;8:53. doi:10.2147/2FITT.S212760
16. Gokoel SRM, Handoko KBG, Zwart TC, Paul JM, Moes DJAR, Fijter JW. Medication non-adherence after kidney transplantation: A critical appraisal and systematic review. *Transplant Review*. 2020;34(1):100511. doi:10.1016/j.trre.2019.100511
17. Özdemir Z, Talas MS. Solid organ transplantasyonu sonrası immünsupresif ilaç kullanımına uyum. *Anadolu Hem Sağ Bil Derg*, 2017;20(4):304-310.
18. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, Sterling TL, Zoller DP, Bond C. Assessing medication adherence in the elderly. which tools to use in clinical practice? *Drug Aging*. 2005;22(3):231-55. doi:10.2165/00002512-200522030-00005
19. Weng F, Sheenu C, Kurtyka KM, Zacker C, Chisholm-Burns M, Demissie K. Prevalence and correlates of medication non-adherence among kidney transplant recipients more than 6 months post-transplant: a cross-sectional study. *BMC Nephrology*. 2013;14:261. doi:10.1186/1471-2369-14-261
20. Belaiche S, Décaudin B, Dharancy S, Noel C, Odou P, Hazzan M. Factors relevant to medication non-adherence in kidney transplant: a systematic review. *Int. J. Clin. Pharm*. 2017;39(3):582-593. doi:10.1007/s11096-017-0436-4
21. Julia B, Pai ALH, Dharnidharka VR, ve ark. Gender differences in medication adherence among adolescent and young adult kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2019;103(4):798-806. doi:10.1097/TP.0000000000002359
22. Liu J, Zhu X, Yan J, ve ark. Association between regulatory emotional self-efficacy and immunosuppressive medication adherence in renal transplant recipients: does medication belief act as a mediator? *Front. Pharmacol*. 2021;12:559368. doi:10.3389/fphar.2021.559368
23. Low KL, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrology Dialysis*. 2015;30(5):752-61. doi:10.1093/ndt/gfu204
24. Caroline S, Campos RN, Gustavo F, ve ark. Immunosuppressive adherence after kidney transplantation in adult patients treated at an outpatient clinic: a better practice implementation project. *JBI Evid Implement*. 2021;19:306-314. doi:10.1097/XEB.0000000000000262

25. Chisholm MA, Lance C, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Education and Counseling*. 2004;59(2005):13-20.
26. Oh CK, BaeBang J, Kim SJ, HaHuh K. Improvement of medication adherence with simplified once-daily immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: A prospective cohort study. *Asian Journal of Surgery*. 2020;43(6):660-667. doi:10.1016/j.asjsur.2019.07.011
27. Vankova B, Ladova KM, Kubena AA, Maly J, Sulkova SD. Immunosuppressive therapy related adherence, beliefs and self-management in kidney transplant outpatients. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:2605-2613. doi:10.2147/PPA.S184166
28. Daniela MS, Laura LR, Curtis M, ve ark. Transplant regimen adherence for kidney recipients by engaging information technologies (TAKE IT): Rationale and methods for a randomized controlled trial of a strategy to promote medication adherence among transplant recipients. *Contemporary Clinical Trials*. 2021;103:1551-7144. doi:10.1016/j.cct.2021.106294
29. Gustavsen MT, Midtvedt K, Lonning K, ve ark. Evaluation of tools for annual capture of adherence to immunosuppressive medications after renal transplantation – a single-centre open prospective trial. *Transplant International*. 2019;32:614-625. doi:10.1111/tri.13412
30. Ahran Han A, Min Sİ, Ahn, S, ve ark. Mobile medication manager application to improve adherence with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2019;14(11):e0224595. doi:10.1371/journal.pone.0224595

Baş-Boyun Skuamöz Hücreli Karsinomlarında EGFR, P16 ve Ki67 Ekspresyonunun Prognoz Etkisi

The Effect of EGFR, P16 and Ki67 Expression on Prognosis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

¹Sevil KARABAĞ, ¹Ayşegül İSAL ARSLAN, ²Tolga ERSÖZLÜ

¹Tekirdağ Namık Kemal University Medical Faculty, Pathology Department, Tekirdağ/TURKEY

²Tekirdağ Namık Kemal University Medical Faculty, Ear, Nose & Throat Department, Tekirdağ/TURKEY

Sevil Karabağ: <https://orcid.org/0000-0002-8855-3798>

Ayşegül İsal Arslan: <https://orcid.org/0000-0001-8558-6378>

Tolga Ersözlü: <https://orcid.org/0000-0001-8629-6022>

ÖZ

Amaç: EGFR ve HPV pozitif baş-boyun kanserlerinin, negatif olanlara kıyasla oldukça farklı klinik ve demografik özelliklerinden dolayı HPV ve EGFR ekspresyon durumu bağımsız prognostik faktör olarak kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı baş-boyun skuamöz hücreli karsinom vakalarında EGFR, p16 ve ki67 ekspresyonlarının yaşam süresi ile ilişkisini saptamaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya baş-boyun yerleşimli 47 orta derecede diferansiye skuamöz hücreli karsinom olgusu alındı. Olgulara immünohistokimya ile EGFR, p16 ve ki67 çalışıldı. Bu belirteçlerin yaşam süresiyle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 14'ü (%29,7) EGFR ekspresyonu göstermiş, 33'ünde (%70,3) boyanma görülmemiştir. Olguların 21'inde (%44,6) p16 ile boyanma görülmüş, 26'sında (%55,4) p16 ekspresyonu görülmemiştir. Hastaların ortalama takip süresi 32 aydır. 47 hastanın 15'i hastalık sebebiyle ex olmuştur. Yaşayan ve ex olan hastaların ki67 proliferasyon indeksi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,037). EGFR pozitif olan hastaların yaşam süresi, negatif olanlara göre anlamlı olarak daha kısadır (p=0,037). Ortalama sağkalım p16 pozitif 20 hastada 30 ay, p16 negatif hastalarda 33.5 ay idi (p=0,847).

Sonuç: Çalışmamız EGFR ve ki67'nin baş-boyun skuamöz hücreli karsinom hastalarında prognoz ve sağkalımı öngörmek için önemli bir belirteç olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Baş-boyun skuamöz hücreli karsinom, EGFR, ki67, p16, prognoz

ABSTRACT

Objective: HPV and EGFR expression status may be utilized as an independent prognostic factor owing to the different clinical and demographic characteristics head and neck cancers. In the study, it was aimed to investigate the association between EGFR, p16 and ki67 expression and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma (SCC).

Materials and Methods: A total of 43 patients with SCC of the head and neck region were included in the study. EGFR, p16 and Ki67 were examined by means of immunohistochemistry. The association between these markers and survival was investigated.

Results: EGFR expression was detected in 14 cases (32.5%), Staining with p16 was positive in 20 cases (46.5%). Mean duration of follow up was 32 months. There was a statistically significant difference between ki67 proliferation indices of patients who survived and those who died (p=0.037). Survival was significantly shorter in EGFR positive patients compared to those negative for EGFR expressions (p=0.037). Mean survival was 30 months in the 20 p16 positive patients and 33.5 months in p16 negative patients (p=0.847).

Conclusion: This study supports that EGFR and Ki67 may be important markers to predict prognosis and survival in patients with head and neck SCC.

Keywords: Head and neck squamous cell carcinoma, EGFR, Ki67, p16, prognosis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Sevil Karabağ
Tekirdağ Namık Kemal University, Medical Faculty, Pathology
Department Tekirdağ/TURKEY
Tel: +90532 1792484
E-mail: eesevil-krbg@hotmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 06/10/2021
Kabul Tarihi/ Accepted: 28/02/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

INTRODUCTION

Head and neck squamous cell carcinoma (SCC) is the sixth most common malignancy worldwide and is associated with high morbidity and mortality.^{1,2} Tobacco, alcohol and human papillomavirus (HPV) infection are known to be involved in the etiology of this carcinoma.³ Despite the addition of chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) to surgical treatment, the five year survival rate remains at 50-66% in these patients.⁴

Activation of epidermal growth factor receptor (EGFR), a cell surface receptor member of the ErbB family, causes downregulation in PI3K-PTEN-AKT, MAPK, ERK and JAK/STAT pathways, triggering a phosphorylation cascade mediated by tyrosine kinases, thereby increasing cellular proliferation, invasion, angiogenesis and metastatic spread.^{5,6}

Studies on EGFR expression and HPV analysis in head and neck SCC have shown that EGFR expression is higher in HPV positive cases than that in HPV negative cases, suggesting that viral oncoproteins may be associated with disruption of growth and differentiation signals.⁷ The relationship of head and neck SCC with the EGFR pathway has increased the curative and palliative use of a monoclonal anti EGFR agent (cetuximab) as well as increasing research on other drugs that target EGFR, such as panitumumab, zalutumumab and nimotuzumab.⁸⁻¹⁰

Another poor prognosis factor in head and neck cancers, ki67, is a nuclear nonhistone protein that can be detected in actively proliferating normal and neoplastic cells. This protein reflects the growth rate of the tumor.^{11,12}

The present study aims to determine EGFR, p16 and ki67 expression in cases with head and neck SCC, investigate survival in these patients and analyze the effect of these markers on survival and life expectancy. Thus, the aim is to identify more successful parameters in predicting the prognosis of patients and shed light on developing individualized treatment modalities.

MATERIALS AND METHODS

Ethical Status: The study was approved by the Tekirdag Namık Kemal University NonInterventional Clinical Trials Ethics Committee (Date: 20.04.2020, decision no:15). The study was carried out in accordance with international declaration, guideline.

A total of 43 cases diagnosed with SCC of the head and neck were enrolled in this study. Gender, age and tumor localization of the patients were recorded. Paraffin embedded tissues were retrieved from the archive, sections were taken samples were then introduced to a BenchMark XT device. Antibodies for

EGFR (Ventana, RTU), p16 (ABM,1:100) and Ki67 (Ventana, RTU) were applied and staining was performed. Results were evaluated with an Olympus CX41 microscope by two pathologists.

Immunohistochemistry Evaluation: To evaluate EGFR, membranous staining pattern was scored on a scale of 0-3 as follows; 0: no staining, 1: weak incomplete staining in more than 10% of the tumor cells, 2: moderate staining in more than 10% of the tumor cells, 3: complete membranous staining in more than 10% of the tumor cells. Staining scores of 1, 2 and 3 were accepted as positive and 0 as negative during the statistical analysis.¹³ To evaluate p16, strong and scattered brown staining in the nucleus and cytoplasm of 70% of the tumor cells was accepted as a p16 expression positive result.¹⁴ Immunohistochemistry of ki67 was examined at x40 magnification. At least 1000 cells were counted, and percentage was calculated for each case.

Patients were followed up for a mean duration of 32 months in the MERNIS (Central Population Registration System) database for the survival analysis.

Statistical analysis: Patient demographics and data were analyzed using the SPSS 24 program (IBM, Chicago, Illinois, USA). Variables were expressed as frequency, percentage, mean (arithmetic mean, median), standard deviation (min-max), tables and graphs. Chi-square test was used to compare patient related variables in both groups, and Kaplan-Meier test was used for the survival analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

All patients enrolled in this study were moderately differentiated SCC cases. Of the 43 patients, 28 were male and 15 were female. Mean age of the patients was 68.7 years (min: 41, max: 89). The tumor location was the lip in 14 cases, tongue in 13, oral mucosa in seven, nasopharynx in seven and tonsillar in two. Patients other than nasopharyngeal cancer underwent primary resection, lateral neck dissection including 1 and 4 levels, and / or elective neck dissection. Nasopharyngeal cancers were treated with stage 1 and 2 radiotherapy, while stage 3 cases were treated with chemoradiotherapy. The stages and localization of the cases and the treatments are presented in Table 1.

EGFR expression was detected in 14 cases (32.5%) while no staining was observed in 29 cases (67.5%). Since all cases with EGFR expression were either 2+ or 3+, they were evaluated together as positive cases during the statistical analysis.

Mean duration of follow up was 32 months (min: 4 months, max: 96 months). Of the 43 patients, 12 died because of their disease (min: 4 months, max: 72 months). Mean ki67 proliferation index was

43.6% in cases who died and 37.7% in survivors. There was a statistically significant difference between ki67 proliferation indices of patients who survived and those who died ($p=0.037$).

Mean survival was 36.1 months (± 4.5) in EGFR negative patients and 22.1 months (± 4.6) in EGFR positive patients. The difference between these figures was significant ($p=0.037$). The graph of EGFR and survival is presented in Figure 1a.

Staining with p16 was positive in 20 cases (46.5%) whereas there was no p16 expression in 23 (53.5%). Six cases showed staining both with p16 and EGFR while 18 were negative for EGFR and p16. There

was no significant relationship between EGFR and p16 expressions ($p=0.564$).

Mean survival was 30 months (± 5.9) in the 20 p16 positive patients and 33.5 months (± 4.3) in p16 negative patients. The difference between these figures was not significant ($p=0.847$). The graph of p16 and survival is presented in Figure 1b.

p16 and EGFR analysis of the cases by gender is presented in Table 2. There was no significant difference between p16 and EGFR expressions according to localization of the tumors ($p=0.739$ and $p=0.279$).

Table 1. The stages and localization of the cases and the treatments.

Localization	Case Number	Stage	Treatment
Lip	14	I-II	Primer resection + elective neck dissection
Oral Tongue	13	I-II	Hemiglossectomy + lateral neck dissection (level1-4)
Floor of Mouth and Buccal Mucosa	7	I-II	Intraoral resection + lateral neck dissection (level1-4)
Tonsillar Fossae	2	I-II	Tonsillectomy + Ipsilateral elective neck dissection
Nasopharynx	7	I-III	Concurrent chemotherapy + Radiation

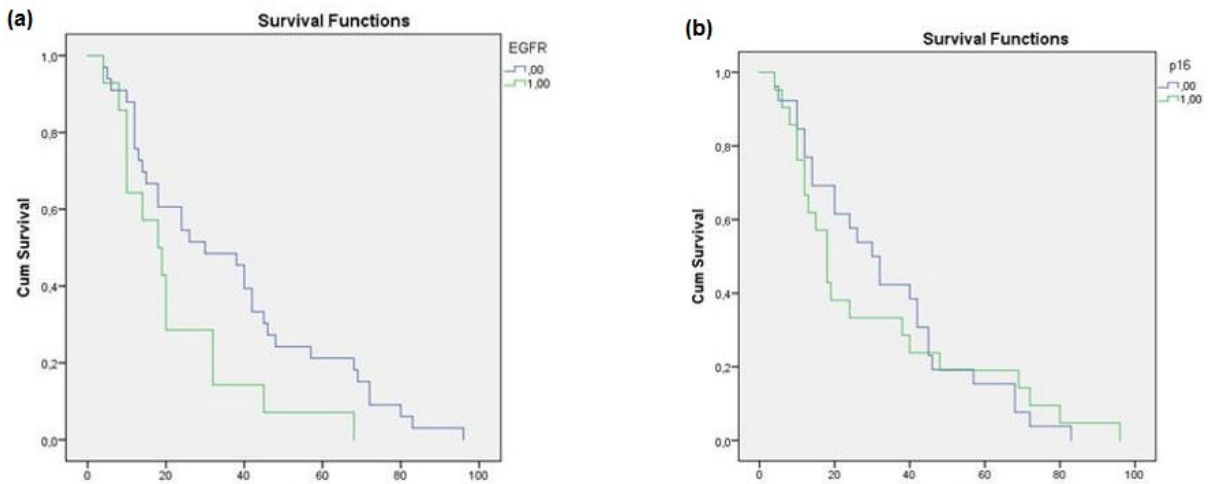


Figure 1. a, b. Association of EGFR (a) and p16 (b) expression and survival time (months).

Table 2. p16 and EGFR analysis of the cases by gender.

		Male	Female	p value
p16	negative	15	8	0.549
	positive	13	7	
EGFR	negative	20	9	0.238
	positive	8	6	

EGFR: Epidermal growth factor receptor; Chi-square test was used.

DISCUSSION AND CONCLUSION

EGFR expression, known to be involved in carcinomas such as lung and breast cancer, has also been investigated in various studies in head and neck SCC. Compared to normal mucosa, an increase in EGFR expression has been observed in dysplastic lesions and SCC.^{13,15} In these cases, p53^{6,16} and HPV¹⁷ are the most studied biomarkers with known prognostic value. Studies support that p16 may be utilized as a clinical prognostic marker since p16 positive cases are associated with better response to treatment compared to p16 negative cases. Extensive HPV studies have paved the way for individualized therapeutic strategies.⁶

A study by Liu et al. investigating somatic mutations by means of cancer genome atlas analysis in 11314 patients across 32 different tumor types revealed an EGFR incidence of approximately 5% in head and neck SCC (10% of cases); however, most of these were identified as mutations of uncertain significance and only a minority were found to be pathogenic.¹⁸

In another study, Nagalakshimi et al were found the overall mutation rate of 75.19% in 129 head and neck SCC cases and 46% in 150 controls by PCR and single stranded confirmatory polymorphism techniques.¹⁹

In the present study, IHC revealed an EGFR expression rate of 32.5%. The data on the subject in the literature are quite controversial however, we believe this should be investigated further by means of more sensitive methods such as next generation sequencing and it should be elucidated to what extent these alterations are actually pathogenic.

Bossi et al. reviewed all relevant studies in the literature on EGFR protein expression, protein activation, gene copy numbers, polymorphism, mutation, EGFRvIII expression and EGFR ligand expression using cytogenetic, molecular and IHC methods in head and neck SCC. Based on the common conclusion of the studies included in this review, the authors concluded that EGFR expression detected by IHC would offer prognostic and predictive value and EGFR activation status may be used as a prognostic factor in patients undergoing surgery+ RT+ CT. For the other methods, they either found discordance across the studies or could not find sufficient data.⁶

Consistent with the literature, we identified a significant relationship between EGFR expression and survival in the present study and we believe EGFR may be utilized as a marker of poor prognosis in patients with head and neck SCC.

In a study where Kontic et al. investigated EGFR expression by means of IHC and HPV DNA by PCR in 196 cases, EGFR expression was identified particularly in subjects infected with low risk HPV. Longest survival durations were observed in subjects

without HPV DNA and EGFR expression while shortest survival durations were in those who were positive both for HPV DNA and EGFR expression. Therefore, their study supports the notion that EGFR expression is a marker of poor prognosis.¹³ Our study also confirms that EGFR expression is associated with poor prognosis, similar to the Kontic et al study.

There are several comparative studies in the literature investigating p16 and HPV PCR, which show that p16 is a reliable marker to detect HPV. These studies support a more favorable prognosis in HPV positive patients compared to negative cases due to the better response to treatment seen in the former group.²⁰

Wang et al. applied p16 IHC in 93 cases with oropharyngeal SCC and 95 cases with oral SCC, revealing that the positivity rate of p16 was 25.8% and 9.5% in patients with oropharyngeal SCC and oral SCC, respectively. Overall survival in HPV positive patients with oropharyngeal SCC undergoing surgery or surgery + RT + CT was found to be significantly longer compared to HPV negative patients with oropharyngeal SCC (p=0.004). On the contrary, there was no statistically significant difference in survival of the patients with oral SCC (p=0.343). The authors showed that p16 status is a factor that affects prognosis in patients with oropharyngeal SCC while smoking index had an affect on prognosis in those with oral SCC, without an effect of p16 status on survival (p=0.237). They suggested that p16 may be used as a reliable marker to identify the HPV status.²¹

In our study, we applied p16 IHC to detect HPV. We observed p16 positivity in 46.5% of the cases included in the study. There was no significant association between p16 and survival. As a result, evaluating SCC in all localizations of the head and neck region, we observed no significant association between p16 expression and survival. We think that we can explain this situation with the small number of our cases and the inclusion of all head and neck tumors in the study instead of a specific region.

Maebayashi et al. investigated ki67 and p16 expression in terms of their association with treatment and prognosis, suggesting that the combination of ki67 expression and p16 analysis may provide a more reliable prognosis estimation compared to p16 expression status alone.¹² In the present study, we found a significant relationship between ki67 proliferation index and survival. This marker, which shows the growth rate of a tumor, may be used to estimate prognosis; however, we believe cut off values need to be determined through further detailed studies on this subject matter. The changes in tumor differentiation correlate with changes in ki67 proliferation index and the prognosis. We enrolled pa-

tients diagnosed with moderately differentiated SCC in order to rule out the differences in differentiation across tumors.

In conclusion we believe combined IHC analyses for ki67 and EGFR may be useful to predict the prognosis more successfully in patients with head and neck SCC. This study is the first in the literature to evaluate the relationship between p16, ki67 and EGFR IHC analysis to prognosis. The present study supports that EGFR and ki67 may be important markers in predicting the prognosis and survival as well as contributing to treatment guidance in patients with SCC of the head and neck. Moreover, we believe antiEGFR treatment may improve prognosis in these patients. Our study serves as a basis for further studies to be conducted on this subject.

Our study is limited because the sample size is small. We did not include larynx tumors because their HPV status and prognosis are quite different from other head and neck tumors. Our cases cover the head and neck SCC of the single center, excluding the larynx. Since the number of high and well-differentiated cases in our clinic is very low, only moderately differentiated cases were included in the study, and the relationship between tumor grade and markers could not be evaluated. We did not find a significant relationship between p16 negative and p16 positive patients in their mean survival time. This may be related to the fact that the study population did not explicitly include oropharyngeal cases but covered cases involving any location of the head and neck region.

Ethics Committee Approval: Our study was approved by the Tekirdag Namık Kemal University NonInterventional Clinical Trials Ethics Committee (Date: 20.04.2020, decision no:15). The study was carried out in accordance with international declaration, guideline.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – SK, AA; Supervision – SK, AA, TE; Materials – SK, AA; Data Collection and/or Processing –SK, AA, TE; Analysis and/ or Interpretation – SK, TE; Writing –SK, AA, TE.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-2917.
2. Argyris PP, Slama Z, Malz C, et al. Intracellular calprotectin (S100A8/A9) controls epithelial differentiation and caspase-mediated cleavage of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2019;95:1-10.
3. Sivasithamparam J, Visk CA, Cohen EE, King AC. Modifiable risk behaviors in patients with head and neck cancer. *Cancer*. 2013;119:2419-2426.
4. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:271-289.
5. Maxwell SA, Sacks PG, Gutterman JU, Gallick GE. Epidermal growth factor receptor protein-tyrosine kinase activity in human cell lines established from squamous carcinomas of the head and neck. *Cancer Res*. 1989;49(5):1130-1137.
6. Bossi P, Resteghini C, Paielli N, Licitra L, Pilotti S, Perrone F. Prognostic and predictive value of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(45):74362-74379.
7. Almadori G, Cadoni G, Cattani P, et al. Human papillomavirus infection and epidermal growth factor receptor expression in primary laryngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2001;7:3988-3993.
8. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1116-1127.
9. Mesia R, Henke M, Fortin A, et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:208-220.
10. Giralt J, Trigo J, Nuyts S, et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:221-232.
11. Gioacchini FM, Alicandri-Ciuffelli M, Magliulo G, Rubini C, Presutti L, Re M. The clinical relevance of Ki-67 expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:1569-1576.
12. Maebayashi T, Ishibashi N, Aizawa T, et al. Roles of Ki-67 and p16 as biomarkers for unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276:1221-1229.
13. Kontic M, Colovic Z, Paladin I, Mirko Gabelica, Baric A, Pesutic-Pisac V. Association between EGFR expression and clinical outcome of laryngeal HPV squamous cell carcinoma. *Acta Oto-Laryngologica*. 2019;139(10):913-917.
14. Oguejiofor KK, Hall JS, Mani N, et al. The prognostic significance of the biomarker p16 in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *clinical on-*

- cology. 2013;25:630-638.
15. Kontic M, Milovanovic J, Colovic Z, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:401-405.
 16. Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA, et al. TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2007;357:2552-2561.
 17. Perrone F, Suardi S, Pastore E, et al. Molecular and cytogenetic subgroups of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6643-6651.
 18. Liu H, Zhang B, Sun Z. Spectrum of EGFR aberrations and potential clinical implications: insights from integrative pan-cancer analysis. *Cancer Communications.* 2020;40:43-59.
 19. Nagalakshmi K, Jamil K, Rani PU. Polymorphism in EGFR gene and its association in head and neck cancer patients with tobacco and alcohol consuming habits. *New Frontiers in Medicine and Medical Research.* 2021;9:152-161.
 20. Stanek L, Glendova K, Tesarova P, et al. Molecular and IHC analysis of head and neck carcinomas associated with HPV infection. *Bratisl Med J.* 2019;120(11):832-838.
 21. Wang F, Zhang H, Xue Y, et al. A systematic investigation of the association between HPV and the clinicopathological parameters and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Cancer Medicine.* 2017;6(5):910-917.

Acil Serviste Çalışan Hemşirelerin Aleksitimi ve Depresyon Düzeyleri: Kesitsel Bir Çalışma**Alexithymia and Depression Levels of Nurses Working in the Emergency Department:
A Cross-sectional Study**¹Havva GEZGİN YAZICI, ²Fadime KAHRAMAN, ²Esra KARABULUT¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kütahya, Türkiye
²KSBÜ Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi/Kütahya, TürkiyeHavva Gezin Yazıcı: <https://orcid.org/0000-0001-8422-9686>Fadime Kahraman: <https://orcid.org/0000-0002-0087-6200>Esra Karabulut: <https://orcid.org/0000-0002-3425-1129>**ÖZ**

Amaç: Bu çalışma acil serviste çalışan hemşirelerin aleksitimi ve depresyon düzeyleri ile bunları etkileyen faktörleri incelemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Tanımlayıcı, kesitsel ve ilişki arayıcı tipte yapılan araştırmanın verileri “Kişisel Bilgi Formu”, “Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20)” ve “Beck Depresyon Ölçeği” kullanılarak toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (sayı, ortalama, yüzde dağılımları) t testi, tek yönlü varyans analizi, Scheffe ve Tukey testleri ile Pearson testleri kullanılmıştır. Aleksitiminin depresyon üzerindeki etkisini belirlemek için simple linear regresyon analizi yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan hemşirelerin TAÖ-20 toplam puanı 51,89±10,01 ve Beck Depresyon ölçeği toplam puanı 10,84±8,33 olarak bulunmuştur. Hemşirelerin medeni durumu, eğitim durumu, gelir durumu, acil serviste çalışma memnuniyeti, duygularını ifade edebilme, kronik hastalığın varlığı ve sürekli ilaç kullanma durumları istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (Sırasıyla; p=0,041, p=0,014, p=0,013, p=0,013, p=0,028, p=0,017, p=0,022).

Sonuç: Araştırmaya katılan hemşirelerde hafif düzeyde aleksitimi ve depresyon olduğu görülmektedir. Acil serviste çalışmaktan memnun olmayanların, duygularını ifade edemeyenlerin, kendisinde ve ailesinde kronik hastalığı olmayanların TAÖ-20 toplam puanları daha yüksektir (p<0,05). Aleksitimi ile depresyon puanları arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, aleksitimi, depresyon, hemşire

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to examine the alexithymia and depression levels of nurses working in the emergency department and the factors affecting them.

Materials and Methods: Data from the study, which is of cross-sectional, descriptive and relationship-seeking type, was collected using the “personal data form”, the “Toronto alexithymia scale” and the “Beck Depression Scale”. Descriptive statistics and t test, one way analysis of variance, Scheffe and Tukey tests, Pearson tests were used to evaluate the data.

Results: The TAS-20 total score of the nurses participating in the study was 51.89±10.01 and the Beck Depression Scale total score was 10.84±8.33. Nurses' marital status, education level, income status, satisfaction with working in the emergency department, ability to express their feelings, presence of chronic disease and continuous drug use were found to be statistically significant (respectively P=0.041, p=0.014, p=0.013, p=0.013, p=0.028, p=0.017, p=0.022).

Conclusion: It is observed that nurses participating in the study have light level alexithymia and depression. Alexithymia scale total scores of those who are not satisfied with working in the emergency who cannot express their feelings, and who don't have a chronic disease in themselves or in their family are higher (p<0.05). Positive and significant relationship was found between alexithymia and depression scores.

Keywords: Emergency service, alexithymia, depression, nurse

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Esra Karabulut
KSBÜ Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Kütahya- Türkiye
Tel: +90545 332 76 46
E-mail: esra.karabulut@ogr.ksbu.edu.tr

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 19/11/2021
Kabul Tarihi/ Accepted: 17/03/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

GİRİŞ

Biyopsikososyal bir varlık olarak insan, duygu ve düşüncelerini fark eden, bunları ifade edebilen ve diğer canlılarda olmayan iletişim özelliklerine sahiptir. Kendi duygularını tam olarak tanımlayamayan ve ifade edemeyen bireyler için kullanılan aleksitimi kavramı “duyguları ifade etmek için söz yokluğu” anlamına gelmektedir.¹ Aleksitimik bireylerin başkalarının duygularını tanımda da zorlandıkları ve empati yeteneklerinin sınırlı olduğu görülmektedir.² Aleksitiminin sosyodemografik özelliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Öğrenim düzeyi ile aleksitimi arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Örneğin; Konal Korkmaz ve ark.’nın hemşirelerde aleksitimi düzeyleri ve aleksitiminin tükenmişlik, öfke, somatizasyon üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarında öğrenim düzeyi ile aleksitimi arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.³ Batıgün ve Büyükşahin’in çalışmasında ise öğrenim düzeyi arttıkça aleksitiminin azaldığı belirtilmektedir.⁴ Laloyaux ve ark.’nın yaptığı aleksitimide duyguları bastırma ve yeniden değerlendirme ile ilgili modelleri inceledikleri çalışmada sosyodemografik özelliklerin aleksitimiye etkilemediği fakat duygusal bastırmanın erkeklerde daha fazla olduğu bulunmuştur.⁵

Depresyon, yoğun üzüntülü bir duygu durumu içerisinde olup, bireyin düşünce, konuşma ve hareketlerinde yavaşlama ile birlikte değersizlik, isteksizlik, karamsarlık ve fizyolojik işlevlerde yavaşlamanın görüldüğü bir sendromdur.⁶ Uluslararası Çalışma Örgütüne göre, iş yükünün fazla olması, rol belirsizliği, yoğun stresli çalışma ortamı, terminal dönemdeki hastalara sağlık hizmeti verme ve vardiyalı çalışma koşulları gibi sorunlar hemşirelerin iş ortamında yaşadıkları stres kaynakları olarak belirtilmektedir.⁷ Çalışma ortamında yaşanan bu stres hemşirelerin depresif belirtiler göstermesine neden olmaktadır.⁸ Torrado ve ark.’nın yaptığı çalışmada aleksitiminin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği, aleksitiminin, depresyon ve anksiyete bozukluklarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir.⁹

Hemşirelerin, bakım verdiği bireyleri doğru bir şekilde anlayabilmek ve gereksinimlerini saptayabilmek için etkili iletişim becerilerine sahip olmaları gerekmektedir.¹⁰ Etkili bir iletişim duyguların doğru ifade edilmesi ve karşındaki kişinin duygularının anlaşılması ile sağlanabilir. Literatürde, depresyonun aleksitimi boyutlarıyla ilişkisi incelendiğinde, genelde depresyonun duyguları tanıma ve tanımlamada zorluk yaşanması boyutuyla pozitif yönde ilişkili olduğu belirtilmektedir.⁴ Hemşirelerle ilgili aleksitiminin araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Acil serviste çalışan hemşirelerde aleksitimiye araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Acil servis; hemen müdahale gerektiren akut vakaların tanı ve tedavilerinin yapıldığı, iş

ile ilgili risklerinin en yoğun yaşandığı birimlerdendir.¹¹

Bu çalışma acil serviste çalışan hemşirelerin aleksitimi ve depresyon düzeylerini ve bunları etkileyen faktörleri incelemek amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE METOT

Araştırmanın Etik Yönü: Araştırmanın yürütülebilmesi için Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan Etik kurul onayı (Tarih: 16/12/2020, karar no: 2020/17-21), Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesinden kurum izni ve araştırmaya katılan hemşirelerden sözlü ve yazılı izin alınmıştır. Bu çalışma, Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

Araştırmanın Türü ve Örnekleme: Tanımlayıcı, kesitsel ve ilişki arayıcı tipte yapılan araştırmanın evrenini Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisinde görev yapan hemşireler (n=130) oluşturmaktadır. 17 Aralık 2020-15 Ocak 2021 tarihleri arasında yapılan çalışmada evrenin tümüne ulaşılması hedeflenmiştir. Araştırmaya katılmayı kabul eden, araştırmanın yapıldığı dönemde görevde olan kişiler araştırmanın örneklemini oluşturmuştur ve 124 hemşire ile yürütülmüştür. Acil servis, çalışma ortamında yoğunluğun fazla olduğu bir birim olduğu için, araştırmaya ilişkin formlar, hemşirelerin dinlenme saatlerinde hemşire odasında doldurtulmuştur. Araştırma soruları; a) Hemşirelerin aleksitimi düzeyi nedir? b) Hemşirelerde aleksitimi düzeyini etkileyen sosyodemografik ve mesleki özellikler nelerdir? c) Hemşirelerde aleksitimi ile depresyon ilişkisi var mıdır? şeklinde oluşturulmuştur.

Veri Toplama Araçları: Veriler 23 sorudan oluşan Kişisel Bilgi Formu, 20 sorudan oluşan Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20) ve 21 sorudan oluşan Beck Depresyon ölçeği ile yüz yüze görüşülerek toplanmıştır.

Kişisel Bilgi Formu: Literatür doğrultusunda araştırmacı tarafından hazırlanan form 23 sorudan oluşmaktadır. Hemşirelerin sosyodemografik özelliklerini ve mesleki bilgilerini kapsayan sorular içermektedir.^{3,9,12}

Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20): Taylor ve arkadaşları tarafından geliştirilen form 26 soru olarak geliştirilmiş, günümüzde sık kullanılan 20 soruluk kısaltılmış son hali yeniden düzenlenmiştir (Toronto Aleksitimi Ölçeği-20, TAÖ-20). TAÖ-20’nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik analizleri Köse ve ark. tarafından yapılmıştır. Kişilerden “Hiçbir zaman”, “Nadiren”, “Bazen”, “Sık sık” ve “Her zaman” seçeneklerinden en uygununu işaretlemesi istenen ölçek 5’li likert tipi bir ölçme aracıdır. İçerik olarak; duyguları tanımda güçlük, duyguları

söze dökmede güçlük ve yetersiz imajinasyon yeteneği ile dışa dönük düşünme olarak 3 alt boyutu bulunmaktadır. Bu alt ölçeklerin Cronbach alfa değerleri sırasıyla 0,82; 0,75 ve 0,72'dir. Puanlandırma maddelerin puanlarının toplanmasıyla yapılır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 20, en yüksek puan ise 100'dür. Yüksek puanlar yüksek aleksitimi düzeyini gösterir.¹³

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): 21 belirti kategorisinden oluşan ölçek Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiştir. Ölçeğin her bir belirti kategorisinde bulunan dört seçenek, 0 ile 3 arasında puan alır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Toplam puanın yüksek oluşu depresyon şiddetinin ya da belirti düzeyinin yüksekliğini gösterir. Ölçekten alınan 10-17 puan hafif, 18-29 puan orta, 30-63 puan ciddi düzeyde depresyonu göstermektedir. BDÖ'nün kesme puanı 17 olarak kabul edilmektedir.¹⁴ Ülkemiz için 17 ve üstünde alınan puanların %90 olasılıkla normalin üzerinde depresyon düzeyini gösterdiğini bildirmektedir. Ölçeğin Türkçe formunun Cronbach alfa katsayısı .74 bulunmuştur.

İstatistiksel Analiz: Araştırma verileri Statistical Package for Social Science (SPSS) 22.0 paket programında değerlendirilmiştir. Sosyodemografik verilerin analizinde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Demografik değişkenler ile Toronto Aleksitimi Ölçeği arasındaki ilişkiyi belirlemek için bağımsız örnekler t testi, tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Anlamli çıkan gruplar arasındaki farkı belirlemek için ise Scheffe, Tukey, Pearson testleri kullanılmıştır. Aleksitiminin depresyon üzerindeki etkisini belirlemek için simplelinear regresyon analizi yapılmıştır.

BULGULAR

Sosyodemografik özelliklerine göre TAÖ-20 puan ortalamaları karşılaştırıldığında hemşirelerin medeni durumu, eğitim durumu, gelir durumu, acil serviste çalışma memnuniyeti, duygularını ifade edebilme, kronik hastalığın varlığı ve sürekli ilaç kullanma durumları istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (Sırasıyla; p= 0,041, p=0,014, p=0,013, p=0,013, p=0,028, p=0,017, p=0,022). Diğer sosyodemografik özelliklerine göre TAÖ-20 puan ortalamaları arasın-

Tablo 1. Hemşirelerin sosyodemografik özelliklerine göre TAÖ-20 puan ortalamaları.

Sosyodemografik özellikler	Aleksitimi Ölçeği Toplam Puanı	
	Ort±SS	Test
Cinsiyet		
Kadın	49,89±8,97	t=-2,039
Erkek	53,52±10,57	p=0,40
Medeni durum		
Bekar	51,12±10,81	F=3,28 p= 0,041*
Evli	51,98±8,75	
Boşanmış	66,00±6,08	
Evli olunan süre		
Evli değil	51,22±11,01	F=0,395 p=0,812
1-5 yıl	50,60±9,96	
6-10 yıl	52,37±9,62	
11-15 yıl	54,54±8,00	
16 yıl ve üzeri	52,92±8,68	
Yaşanan yer		
İl	51,89±10,00	t=-0,038 p=0,969
İlçe	51,66±12,50	
Eğitim durumu		
Lise	56,57±13,07	F=4,445 p=0,014*
Üniversite	50,63±9,11	
Lisansüstü	59,20±6,76	
Gelir Durumu		
Gelir Giderden Az	56,66±12,16	F=4,523 p=0,013*
Gelir Gidere Denk	52,34±9,45	
Gelir Giderden Fazla	48,27±8,87	
Meslekte çalışma yılı		
0-5 yıl	51,48±10,87	F=0,550 p=0,699
6-10 yıl	50,81±10,95	
11-15 yıl	52,27±10,41	
16-20 yıl	54,66±5,05	
21 yıl ve üzeri	50,41±10,78	

*: p < 0,05; F: One Way Anova; t: Independent Samples t Test.

Tablo 1. Hemşirelerin sosyodemografik özelliklerine göre TAÖ-20 puan ortalamaları (Devam).

Acil serviste çalışma		
1 yıldan az	50,60±10,18	F=0,357 P=0,839
2-4 yıl	52,58±11,42	
5-10 yıl	52,63±10,21	
11 yıl ve üzeri	52,35±8,51	
Acil serviste çalışma memnuniyeti		
Evet	50,29±9,18	t=-2,515
Hayır	54,93±10,85	p=0,013*
Duyularını ifade edebilme		
Evet	50,43±8,95	t=-2,489
Hayır	55,18±11,53	p=0,028*
Kronik hastalığın varlığı		
Evet	41,14±9,24	t=-3,018
Hayır	52,52±9,71	p=0,017*
Sürekli ilaç kullanma		
Evet	48,97±9,50	t=-2,316
Hayır	53,32±9,99	p=0,022*

*: $p < 0,05$; F: One Way Anova; t: Independent Samples t Test.

da istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 1).

TAÖ-20 ile Beck Depresyon Ölçeği puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($r=0,25$; $p=0,00$) (Tablo 2).

Basit linear regresyon analizinde depresyon puanı değişiminin %7'si aleksitimi değişkeni ile açıklanmaktadır ($R^2=0,07$; $p=0,00$) (Tablo 3).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmaya katılan hemşirelerde hafif düzeyde aleksitimi ($51,89 \pm 10,01$) olduğu saptanmıştır. Aksoy ve Çoban'ın çalışmasında¹² hemşirelik öğrencilerinin aleksitimi düzeylerinin $53,43 \pm 14,12$ olduğu, Karaismailoğlu ve ark.'nın çalışmasında¹⁵ hemşirelerin aleksitimi düzeylerinin $52,94 \pm 6,71$ olduğu, Mersin ve ark.'nın hemşirelik öğrencileri ile yaptığı

çalışmada¹⁶ aleksitimi düzeylerinin $50,09 \pm 8,22$ olduğu görülmektedir. Bu doğrultuda hemşirelerde hafif düzeyde aleksitimi olduğu ve yaygın olarak görüldüğü söylenebilir.

Araştırmada, cinsiyet ile aleksitimi düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan bazı aleksitimi çalışmalarında da benzer sonuçlar olduğu görülmektedir.^{4,16,17,18} Bazı çalışmalarda ise erkeklerin TAÖ-20 puanlarının kadınlardan daha fazla olduğu görülmüştür.^{19,20} Bratis ve ark.'nın hemşireler üzerinde yaptığı çalışmada ise kadınların TAÖ-20 puanları erkeklerden daha yüksek bulunmuştur.²¹ Başka bir çalışmada ise aleksitiminin cinsiyet ile ilişkili olduğu, kadınlarda daha yüksek aleksitimi düzeyleri olduğu bulunmuştur.²² Bu araştırmaya kadın ve erkek hemşirelerin yaklaşık olarak eşit oranda katılım sağlaması, cinsiyet ile aleksitimi arasında ilişki bulunmamış olmasının nedeni olarak

Tablo 2. Toronto Aleksitimi Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeğinin karşılıklı korelasyonları.

Scale	M±SD	Aleksitimi total	Depresyon total
Aleksitimi total	51,89±10,01	-	$r = 0,255^*$ p= 0,00
Depresyon total	10,84±8,33	$r = 0,255^*$ p= 0,00	-

*: Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

Tablo 3. Toronto Aleksitimi Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği regresyon analizi.

	Beck Depresyon Ölçeği				
	R ²	B	β	t	p
Toronto Aleksitimi Ölçeği	0,07	0,21	0,26	2,91	0,00*

R²: Açıklanan varyans; B: regresyon yükü; β: standartlaştırılmış regresyon yükü; t: Independent Samples t Test.

düşünülebilir.

Eğitim durumuna göre TAÖ-20 toplam puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Lise mezunu olan bireylerin TAÖ-20 puanları daha yüksek saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada da eğitim durumu lise ve altında olanların lisans ve lisansüstü eğitime sahip olanlara göre aleksitimi düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.²³ Bazı çalışmalarda da eğitim durumuyla aleksitimi arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur.^{24,25} Eğitim seviyesi arttıkça bireylerin duygularını daha rahat ifade edebildiklerini söyleyebiliriz.

Gelir durumuna göre TAÖ-20 toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. Geliri giderinden az olanların TAÖ-20 toplam puanları daha yüksek bulunmuştur. Çaka ve ark.'nın hemşirelik ve ebeklik öğrencileri ile yaptığı çalışmada geliri giderden az olanların fazla olanlara göre daha yüksek aleksitimi düzeyine sahip olduğu görülmektedir.¹⁷ Düşük gelir düzeyine sahip kişilerde aleksitiminin görülme sıklığının daha fazla olduğu da bilinmektedir.¹⁷ Araştırmanın bulguları literatürle benzerlik göstermektedir.

Medeni duruma göre TAÖ-20 toplam puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. Boşanmış bireylerin aleksitimi düzeyleri evli ve bekar olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, 0-5 yılları arası evli olan bireylerin aleksitimi düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur.²⁶ Karagöl'ün hekimlerle yaptığı bir çalışmada, evli olan hekimlerin bekâr ve boşanmış olanlara göre daha yüksek aleksitimi düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur.²⁷ Boşanmış olan bireylerde, duygularını ve sorunlarını paylaşabilecekleri bir ortamın sağlanamamış olmasının aleksitimi düzeylerinin yüksek olmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışma yılına göre TAÖ-20 toplam puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda meslekte çalışma yılı arttıkça aleksitimi düzeyinin de arttığı sonucuna ulaşılmıştır.^{24,28} Meslekte uzun yıllardır çalışıyor olmak, olaylara karşı alışılmışlığı, tükenmişliği ve beraberinde de depresyonu getirmektedir. Bunları yaşayan hemşire, yaşadığı bir sorunu konuşarak çözemeyeceğini düşünebilir. Bu durum da daha yüksek aleksitimi düzeyine sahip olmasıyla açıklanabilir.

Acil serviste çalışmaktan memnun olmayanların ve duygularını ifade edemeyenlerin TAÖ-20 ölçeği toplam puanları daha yüksektir. Aleksitimi kavramının anlamı açısından bakıldığında (duyguları ifade etmek için sözlerin yokluğu) bu durum, beklenen bir sonuçtur.²

TAÖ-20 ile Beck Depresyon ölçeği toplam puanları arasındaki korelasyona bakıldığında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Aleksitimik özellikleri olan bireylerin aynı zamanda depresyon

da yaşadığı görülmektedir. Depresif özelliklerin artması, bireylerin duygularını tanıma konusunda güçlükler yaşamasına neden olmaktadır.⁴

Hemşireler acil serviste hemen müdahale gerektiren akut vakaların tanı ve tedavilerinin yapılmasında görev almakta, yoğun ve stresli bir ortamda çalışmaktadır. Çalışma ortamında yaşanan bu stres hemşirelerin depresif belirtiler göstermesine neden olmaktadır.⁸ Yoğunluğu ve sirkülasyonu böylesine fazla olan birimlerde çalışan hemşirelerin duygularını tanıması ve ifade edebilmesi, topluma hizmet verebilmesi ve bakımın kalitesinin artırılması açısından önemlidir.

Sonuç olarak, araştırmanın bulguları hemşirelerde hafif düzeyde aleksitimi ve depresyon olduğunu, aleksitimi ile depresyon puanları arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Acil serviste çalışmaktan memnun olmayanların, duygularını ifade edemeyenlerin, kronik hastalığı olmayanların TAÖ-20 ölçeği toplam puanları daha yüksek olarak bulunmuştur. Hemşirelerde aleksitiminin yaygın olduğu görülmektedir. Bu nedenle, acil serviste çalışan hemşirelerin depresyon ve stresin etkileriyle baş edebilmek ve kendilerini ifade edebilmek için gerekli gördüklerinde destek almaları önemlidir. Hemşirelerin aleksitimi ve depresyon ile ilgili sorunlarının erken aşamalarda belirlenmesi ve aleksitiminin olumsuz etkilerini azaltmaya yönelik çözümler bulunmasında çalıştıkları kurumun yöneticilerine de görevler düşmektedir. Aleksitimi olan hemşirelere duygusal farkındalık sağlanması için gerekli olan becerilerin kazandırılması ve onların duygularını doğru bir şekilde ifade edebilmeleri için onları cesaretlendiren psikolojik müdahalelerin tanıtılması önerilmektedir. Araştırmanın bir bölgede ve yalnızca acil servis hemşireleriyle yapılması, çalışmanın sınırlılıklarındandır. Bir diğer sınırlılık da araştırmanın yapıldığı dönemde pandeminin devam ediyor olması nedeniyle, karantinada olan hemşirelerin görevine dönmesini beklemek durumunda kalmak veri toplama sürecinin uzamasına neden olmuştur.

Etik Komite Onayı: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Tarih:16.12.2020, Karar no: 2020/17-21).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir-HYG,EK,FK; Tasarım-HGY; Denetleme / Danışmanlık- HGY; Veri toplanması ve/veya işlemesi- FK, EK; Analiz ve/veya yorum – HGY; Yazıyı yazan- HGY.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Diğer Bilgi: VI. Uluslararası X. Ulusal Psikiyatri Hemşireliği Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Çam O, Engin E. Ruh sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Bakım Sanatı. Birinci Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık; 2014.
2. Aaron RV, Benson TL, Park S. Investigating the Role of alexithymia on the empathic deficits found in schizotypy and autism spectrum traits. *Personality and Individual Differences*. 2015;77(2):15-20.
3. Konal Korkmaz E, Telli S, Kadioglu H, Karaca S. Hemşirelerde aleksitimi ve aleksitiminin tükenmişlik, öfke ve somatizasyon ile ilişkisi. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*. 2020;11(4):284-291.
4. Batıgün A, Büyüksahin A. Aleksitimi: Psikolojik belirtiler ve bağlanma stilleri. *J ClinPsy*. 2008;11(3):105-114.
5. Laloyaux J, Fantini C, Lemaire M, Luminet O, Larøi F. Evidence of contrasting patterns for suppression and reappraisal emotion regulation strategies in alexithymia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2015;203(9):709-717.
6. Ertekin Pınar Ş. ve Tel H. Depresyon tanılı birey ve hemşirelik yaklaşımı. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*. 2012;3(2):86-91.
7. Muşlu C, Baltacı D, Kutanis R, Kara İH. Birinci basamak ve hastanede çalışan hemşirelerde anksiyete, depresyon ve hayat kalitesi. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2012;4(1):17-23.
8. Zengin L, Gümüş F. Hemşirelerde anksiyete, depresif belirti ve ilişkili faktörler. *JAREN*. 2019;5(2):116-122.
9. Torrado M, Silva H, Eusébio S, Fred A, Ouakinin S. Alexithymia, physiological reactivity and cognitive appraisals of emotional stimuli in opiate dependents: A pilot study. *J Neurol Neurophysiol*. 2015;6(1):1-8.
10. Kumcağız H, Yılmaz M, Çelik SB, Aydın Avcı İ. Hemşirelerin iletişim becerileri: Samsun ili örneği. *Dicle Tıp Dergisi*. 2011;38(1): 49-56.
11. Söyük S, Aslan Kurtuluş S. Acil servislerde yaşanan sorunların çalışanlar gözünden değerlendirilmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;6(4):44-56.
12. Aksoy M, Çoban Gİ. Hemşirelik öğrencilerinin aleksitimi düzeylerinin bazı değişkenler açısından incelenmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2017;14(1):45-51.
13. Kose S, Sayar K, Gulec H. ve ark. The Turkish version of the 20-item Toronto alexithymia scale (tas-20): reliability, validity, and factorial structure. *Society Of Biological Psychiatry Symposium*. 2015;19(3):214-220.
14. Savaşır I, Şahin NH. Bilişsel davranışçı terapilerde değerlendirme: Sık kullanılan ölçekler. Birinci Baskı. Ankara, Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 1997.
15. Karaismailoğlu D, Kulakaç N, Çilingir D. Ameliyathane hemşirelerinde aleksitimi düzeyi ve iletişim becerilerine etkisi: Doğu Karadeniz örneği. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;10:81-87.
16. Mersin S, İbrahimoglu Ö, Saray Kılıç H, Bayrak Kahraman B. Social media usage and alexithymia in nursing students. *Perspectives In Psychiatric Care*. 2020;56(2):401-408.
17. Çaka SY, Topal S, Nemut T, Çınar N. Hemşirelik ve ebellek öğrencilerinde aleksitimi ile empati arasındaki ilişki. *Journal of Human Sciences*. 2018;15(2):996-1005.
18. Temiz ZT. Bir sınıflandırma çalışması: aleksitimik belirtiler ve bağlanma örüntüleri. *Medeniyet Araştırmaları Dergisi*. 2018;3(5): 21-42.
19. Fynn DM, Gignac GE, Becerra R., Pestell CF, Weinborn M. The prevalence and characteristics of alexithymia in adults following brain injury: a meta-analysis. *Neuropsychol Rev*. 2021;31(1):722-738.
20. Lala A, Bobırnac G, Tıpa R. Stress levels, alexithymia, type a and type c personality patterns in undergraduate students. *Journal Of Medicine-And Life*. 2010;3(2):200-205.
21. Bratis D, Tselebis A, Sikaras C, ve ark. Alexithymia and its association with burn out, depression and family support among greek nursing staff. *Hum Resour Health*. 2009;7,72. doi.org/10.1186/1478-4491-7-72
22. Saecidi Z, Ebrahimi H, Areshtanab HN, Tabrizi FJ, Mostafazadeh A. Alexithymia and its relationships with job burn out, personality traits, and shift work among hospital nurses: A cross-sectional study. *Nursing and Midwifery Studies*. 2020;9(2):83-89.
23. Güler HK. Yetişkin bireylerde bağlanma biçimleri ile psikososyodemografik değişkenlerin aleksitimi düzeyi üzerindeki etkileri. İstanbul Bilim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Anabilim Dalı, Uygulamalı (Klinik) Psikoloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, Türkiye. 2014.
24. Kalaman S, Orhan H, Kocabay İ. Sosyal medya kullanımı ve aleksitimi: acil serviste çalışan hemşireler üzerine bir araştırma. *Online Academic Journal of Information Technology*. 2019;10(37):45-56.
25. Oktay B, Durak Batıgün A. Aleksitimi: bağlanma, benlik algısı, kişilerarası ilişki tarzları ve öfke. *Türk Psikoloji Yazıları*. 2014;17(33):31-40.
26. Bingöballı E. Evli çiftlerde aleksitimik özelliklerin evlilik doyumuyla ilişkisinin incelenmesi. İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Psikoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, Türkiye. 2020.
27. Karagöl A. Ankara'daki bir doktor popülasyonunun

- da aleksitimi düzeyleri, yaygınlığı ve bunun sosyodemografik bileşenleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2017;18(3):217-223.
28. De Vente W, Kamphuis JH, Emmelkamp PMG. "alexithymia, risk factor or consequence of work related stress?". *Psychother Psychosom*. 2006;75:304-311.

Futbolcularda Uygulanan Kuru Kupa Uygulamasının Bazı Performans Parametrelerine Akut Etkisi

Acute Effects on Some Performance Parameters of The Dry Cupping Therapy by Soccer Players

¹Veysel ULUDAĞ, ²Ayşegül YAPICI ÖKSÜZOĞLU

¹Düzce University, Traditional and Complementary Medicine Center, Düzce, Turkey.

²Pamukkale University, Faculty of Sports Sciences, Denizli, Turkey.

Veysel Uludağ: <https://orcid.org/0000-0002-9911-5961>

Ayşegül Yapıcı Öksüzöğlü: <https://orcid.org/0000-0003-4243-5507>

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, futbolculara hamstring kasına uygulanan kuru kupa uygulamasının esneklik, sıçrama, kuvvet ve eklem hareket açıklığına akut etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya Yukatel Denizlispor kulübünün altyapı takımlarından U-19 futbol takımındaki yaşları ortalaması $18,80 \pm 0,41$ yıl olan 25 erkek sporcu gönüllü olarak katılmıştır. Futbolcularda ilk önce hamstring esnekliği, normal eklem hareket açıklığı, sıçrama ve kas kuvvet testleri bilateral olarak değerlendirildi. Tüm sporcular ilk değerlendirilmelerinden sonra hamstring kasına bilateral olarak kasın insersio ve origo hattı boyunca 10 dakikalık kuru kupa uygulandı. Daha sonra tüm ilk değerlendirmeler tekrar edilip veriler kaydedildi.

Bulgular: Kuru kupa uygulamasının hamstring kasının esneklik parametresinde ve bilateral olarak değerlendirilen diz fleksiyon ve kalça ekstansiyon normal eklem hareketi açıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Kuru kupa uygulamasının sıçrama ve bilateral olarak değerlendirilen diz fleksiyon ve kalça ekstansiyon kuvvet parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$).

Sonuç: Sonuç olarak kuru kupa uygulaması, daha az masrafla non-invaziv bir yöntem olması ve daha kolay uygulanabilen bir tamamlayıcı tıp uygulaması olarak futbolcularda esneklik ve eklem hareket açıklığı parametrelerini arttırmada kullanışlı bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Esneklik, kuru kupa, sportif performans, tamamlayıcı tıp

ABSTRACT

Objective: This study aimed to examine the acute effect of dry cupping therapy applied to the hamstring muscle in footballers on flexibility, jumping, strength and range of motion.

Materials and Methods: 25 male athletes with an average age of 18.80 ± 0.41 in the U-19 football team, one of the infrastructure teams of Yukatel Denizlispor club, voluntarily participated in this study. Soccer players first evaluated flexibility, range of motion, jumping and strength tests bilaterally. All athletes were administered a 10-minute dry cupping along the muscle bilaterally to the hamstring muscle after their initial change. Then all initial assessments were repeated and data recorded.

Results: Dry cupping therapy was found to have a statistically significant effect on the flexibility parameter of the hamstring muscle and bilateral evaluated knee flexion and hip extension range of motion ($p > 0.05$). Dry cupping therapy was found to have no statistically significant effect on the strength parameters of knee flexion and hip extension, which were evaluated bilaterally and jumping parameters ($p > 0.05$).

Conclusion: We concluded that, dry cupping therapy is a useful method as a non-invasive, easy-to-apply and economical complementary medicine application to increase flexibility and range of motion parameters in football players.

Keywords: Complementary medicine, dry cupping, flexibility, sporting performance

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Veysel Uludağ, Lecturer
Traditional and Complementary Medicine Center, Düzce University,
81620, Düzce, Turkey
Tel: +90380 542 14 16 / extension 6854
E-mail: vuludag1365@outlook.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 23/11/2021
Kabul Tarihi/ Accepted: 24/02/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

INTRODUCTION

Interest in Traditional and Complementary Medicine (TCM) applications has increased significantly in the last 50 years, although TCM applications have existed for thousands of years. There are many different reasons for this increasing interest, but one of the main reasons is that it includes more economical and effective methods. In the report published by the World Health Organization (WHO) in 2019, it has been seen that more countries recognize the effects of TCM applications in the health systems of countries and are used officially.¹

In recent years, studies have focused more on treating pain-related diseases and the beneficial effects of cupping, and the evidence in this regard is increasing.² Even increase the well-being of the person, not only the pain, and can be used for sports performance.³⁻⁵ Cupping applications, a negative vacuum effect is applied with cuppings of different shapes and sizes (2.5-7.5 cm), such as balls. While tools such as horn and bamboo have been used in history. Today, they are applied with hard plastic glass or modern pulsative cup technologies.^{6,7}

Dry cupping therapy is the application of the cup to the epidermis surface by creating negative pressure on the skin. This allows the skin to be drawn into the cup. Increasing the regional blood circulation and the flow of the lymphatic system, can reduce pain and improve the person's general well-being.^{8,9} It can be used in the treatment of dysfunctions and disorders in the superficial and deep fascia. It can also be used to increase sportive performance in healthy individuals and athletes in some branches.¹⁰ The effect of dry cupping therapy can also be explained by the activation of the same physiological mechanisms.⁵ For this reason, TCM practitioners sometimes apply cups to acupressure points. The hypotheses proposed to date to explain the analgesic effects of acupuncture, the broadest one is the neural mechanism theorem. It has been proven that acupuncture, in addition to changing the physiological state of the individual, releases morphine-like substances (endorphins, serotonin, cortisol) which reduce pain.¹¹

In this study, we aimed to determine whether the dry cup application applied to the athletes has an acute effect on the performance parameter according to the evaluated parameters and to bring a new perspective to the literature on dry cupping therapy and sportive performance.

MATERIALS AND METHODS

Ethics Committee Approval: The study was carried out in Pamukkale University sports health laboratory in 2020. In order to carry out the study, the ethics committee approval of Pamukkale University Facul-

ty of Medicine "Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee" was obtained (Date: 11/08/2020, decision no: 15).

25 male athletes, 19 years old, in the U19 football team, one of the infrastructure teams of Yukatel Denizlispor club in the Turkish Super League, voluntarily participated in this research. Before the study, each of the subjects was given detailed information about the risks and discomforts that may be encountered in the study. Inclusion criteria from the study, playing in the U19 team, playing in amateur leagues for at least one year, not having any systemic disease. Exclusion criteria, having pain that would prevent cupping therapy, being uninjured in the last six months. Firstly, hamstring flexibility assessment, range of motion, jumping and isometric muscle strength tests were evaluated bilaterally. After the initial evaluation of all subjects, a 10-minute dry cup was applied bilaterally to the hamstring muscle along the insertion and origo line of the hamstring muscle. Afterwards, all initial evaluations were repeated, and the data were recorded. Cupping therapy and measurements; Specially trained and experienced physiotherapist performed this issue.

Anthropometric Measurements: The height was measured in cm while the subject was in the anatomical stance, during the inspiration phase, by placing the head in the frontal plane and the overhead plate touching the vertex point. Body weights and body mass indexes of the subjects participating in the tests were measured with a SECA (Germany) brand stadiometer with a sensitivity of ± 1 mm.

Evaluation of Flexibility: The hamstring flexibility of the athletes was evaluated with the sit-reach test. The measurements were taken 3 times and the average was recorded.¹²

Evaluation of Range of Motion (ROM): ROM measurements were made with a universal goniometer. Knee flexion ROM and hip extension ROM were actively evaluated bilaterally.

Evaluation of Jumping Performance: The iOS application called "My Jump 2" was used in the evaluation of the jumping test. With this application, the jump video of the participants is recorded using the video recording feature of the iPhone.

Isometric Muscle Strength Assessment: Maximum isometric muscle strength was measured using the Powertrak Hand-Held Dynamometer on the hamstring muscles and the gluteus maximus muscles, which are the major muscles responsible for the knee flexion and hip extension movement.

Dry Cupping Therapy: It was applied while the athletes were in the prone position. By creating negative pressure with a manual pump, it is ensured that the cup remains stable on the skin. Care was taken to ensure that the negative pressure would not cause

increased pain and would allow the cup to slide. In the dry cupping application, 10 cups numbered 6 were used (Figure 1). From the hamstring parts; Biceps femoris muscle, semitendinosus muscle and semimembranosus muscle were applied in the direction of origo-insertion. The cups remained continuously for 10 minutes. After the cupping application, natural redness occurred on the skin.



Figure 1. Dry cupping therapy application

Statistical Analysis: Data were analyzed with SPSS 25.0 package program. In the evaluation of the data, besides descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, interquartil range, frequency and percentage distributions), the distribution of

variables was examined with the Shapiro-Wilk normality test. Wilcoxon test was used for pre- and post-application evaluations. The results were evaluated at the significance level of $p < 0,05$.

RESULTS

Demographic characteristics of the group in the study are given in Table 1.

Participants are 25 male elite football players. Average age of the participants was 18.80 ± 0.41 years, average height was 1.74 ± 0.07 m, average weight was 69.00 ± 8.30 kg, average body mass index was 22.70 ± 1.69 kg/cm², weekly training number was 4.96 ± 0.20 , and training age is 10.72 ± 1.14 .

The statistical results of the flexibility and jumping parameters of the athletes who were applied dry cups in the study are show in Table 2.

No statistically significant effect was found in the jumping tests of the athletes before and after the dry cupping therapy ($p > 0,05$). A statistically significant effect was found in the flexibility tests of the athletes before and after the dry cupping therapy ($p < 0,05$).

The statistical results of the knee and hip normal range of motion of the athletes who were applied dry cups in the study are given in Table 3.

Table 1. Descriptive statistics table of the subjects participating in the study (n=25).

	Min-Max	Mean±Standard D.
Age (year)	18.00-19.00	18.80 ± 0.41
Length (m)	1.59-1.85	1.74 ± 0.07
Body Weight (kg)	52.00-85.00	69.00 ±8.30
BMI (kg/m2)	19.37-25.85	22.70 ±1.69
Number of Trainings per Week (piece)	4.00-5.00	4.96 ±0.20
Training Age (year)	8.00-13.00	10.72 ±1.14

BMI: Body Mass Index.

Table 2. Statistics table of flexibility and jumping parameters of dry cupping applied athletes.

	Mean	Standard Deviation	Z	P
Jumping Pretest (cm)	32.16	4.75	-0.48	0.63
Jumping Posttest (cm)	32.40	4.39		
Flexibility Pretest (cm)	5.60	7.26	-4.21	0.001*
Flexibility Posttest (cm)	8.16	6.26		

*: $p < 0.05$.

Table 3. Statistics table of knee flexion and hip extension normal joint movements of athletes who applied dry cupping.

	Mean	Standard Deviation	Z	P
Knee Flexion Right ROM Pretest (degree)	125.72°	4.14°	-3.27	0.001*
Knee Flexion Right ROM Posttest (degree)	127.34°	4.00°		
Knee Flexion Left ROM Pretest (degree)	125.58°	3.85°	-3.97	0.001*
Knee Flexion Left ROM Posttest (degree)	127.26°	4.17°		
Hip Extension Right ROM Pretest (degree)	20.58°	2.79°	-2.44	0.02*
Hip Extension Right ROM Posttest (degree)	21.42°	2.80°		
Hip Extension Left ROM Pretest (degree)	20.56°	2.23°	2.87	0.01*
Hip Extension Left ROM Posttest (degree)	20.98°	2.10°		

ROM: Range of Motion; *: $p < 0.05$.

Table 4. Statistics table of knee flexion and hip extension isometric strengths of dry cup applied athletes.

	Mean	Standard Deviation	Z	P
Knee Flexion Right Isometric strengths Pretest (Newton)	131.36	9.33	-0.33	0.74
Knee Flexion Right Isometric strengths Posttest (Newton)	131.28	8.71		
Knee Flexion Left Isometric strengths Pretest (Newton)	129.80	8.53	-1.31	0.19
Knee Flexion Left Isometric strengths Posttest (Newton)	129.40	8.07		
Hip Extension.Right Isometric strengths Pretest (Newton)	97.40	5.93	-0.43	0.67
Hip Extension.Right Isometric strengthsPosttest (Newton)	97.04	4.76		
Hip Extension Left Isometric strengths Pretest (Newton)	98.12	5.77	-0.46	0.58
Hip Extension Left Isometric strengths Posttest (Newton)	97.04	4.97		

*: p<0.05

It was determined that there was a statistically significant effect on the knee flexion and hip extension normal range of motion of the athletes before and after the dry cupping therapy (p<0,05).

The statistical results of the knee flexion and hip extension strengths of the athletes who were applied dry cups in the study are show in Table 4.

There was no statistically significant effect on the knee flexion and hip extension strengths of the athletes before and after the dry cupping therapy (p<0.05).

DISCUSSION AND CONCLUSION

This study investigated, the acute effect of dry cupping therapy applied in sports rehabilitation in football players on flexibility, range of motion, jumping and strength parameters, which are also sportive performance parameters.

The phenomenon of sportive performance is defined as the level of sportive success that the athlete can reach in the branch he is engaged in. In one thing that is certain in sporting performance, sporting success must fully encompass many parameters (physical, mental, and psychological). Athletes and clubs make serious expenditures for even a small increase in the performance of their athletes. It is important to examine the applications that will reduce these expenditures and cause a positive increase in performance in the light of science. Today, TCM applications are becoming more popular among societies. In addition, its reliability in health services in the community is increasing.¹³ Cupping therapy is one of the TCM methods applied worldwide.³ Although it is stated in the literature that cupping therapy are used in the treatment of many musculoskeletal problems such as facial paralysis, neuralgia, cervical spondylosis, dysmenorrhea, carpal tunnel syndrome, knee osteoarthritis, chronic low back and neck pain has not been found in a study examining the effects of dry cupping therapy on flexibility, range of motion, jumping and strength parameters at the point of sportive performance in football players. It is thought that the study will benefit the scientific literature in this respect and will

change the existing prejudices about cupping therapy.^{4,13,14}

Cupping therapy is used to treat painful conditions of many musculoskeletal systems and for performance in many different sports branches.^{5,15,16}

Studies investigating the physiological effects of dry cupping and its impact on performance are very few and limited in the literature. It is stated that the cupping therapy is especially effective on flexibility, range of motion, pain, functionality, and quality of life. However, studies on sportive performance parameters are much less.^{5,15-19}

In the systematic review study examined in the literature; they also reported that cupping therapy increased the ROM in 498 different branches from 5 different countries, both amateur and professional athletes, and although there were positive results in many muscle parameters, there were different results between studies.¹⁵ They also reported that there is a large bias against the cupping therapy. In the literature, similar results with our study, it was reported that a single session of dry cupping applied to the hamstring muscle of 21 athletes caused a significant increase in knee and hip ROM and flexibility, while it did not cause a significant increase in the strength parameter measured by isokinetic dynamometer.¹⁸ In 2021, myofascial relaxation was aimed with dry cupping and foam roller application applied to the hamstring muscle of 17 athletes in a single session, and it was found that dry cupping therapy was an effective and reliable method in increasing flexibility.¹⁰ In our study, we think that the statistical effect of cupping therapy on flexibility and ROM performance may be related to the high circulation velocity provided by the negative pressure of cupping therapy and the decrease in peripheral sensitization in deep myofascia. Due to this effect, we also think that cupping therapy can be used as a myofascial massage. We think that cup therapy did not have a statistically significant effect on strength and jumping performance in our study, because cupping therapy did not have a procedure that would lead to an increase in the number of intramuscular motor units.

Manual therapy applications such as therapeutic

massage techniques or myofascial relaxation applied to increase performance or in cases of pain due to the musculoskeletal system in clinics and clubs health rooms are a few of the methods used by sports physiotherapists to increase the blood circulation of the problematic tissue and reduce pain, while increasing performance. In sports clubs, doctors, physiotherapists, athletic performance specialists and masseurs work as a multidisciplinary team. The article showed that cups should be practiced and cups should be found in these health rooms.²⁰ It is seen that most of the studies on the dry cupping method are done in team sports. In a study conducted in Korea in 2016; the methods used for the treatment and performance parameters of the athletes in the Korean national volleyball team were classified and they reported that 40.4% used acupuncture, 16% manual therapy, 15.2% physical therapy modalities, 9% taping and 7.2% cupping applications.²¹

The changes in disability, pain, flexibility, ROM, strength, muscle fatigue and quality of daily life are evaluated in studies related to cupping therapy in musculoskeletal problems and sportive performance.¹⁷ Our study is similar to other studies in the literature in terms of investigating whether there is a statistical change in sportive performance in elite football players and their musculoskeletal systems and the evaluations made in this research. Although these results are similar to the literature, studies with larger sample groups and in different branches are needed.

In addition to these applications, with the ease of application of the dry cupping therapy, it can reduce the current workload of the personnel and at the same time provide energy savings to the personnel.²⁰ Dry cupping therapy is thought to be a non-invasive and very low-cost TCM application that can be used by health professionals in athletes to increase hamstring muscle flexibility and joint movement in clinics and health rooms of clubs. One of the limitations of the study is its application to football players and absence of control group. Different performance parameters in different branches can be evaluated.

We concluded that dry cupping is a non-invasive method with less cost and can be used as a complementary medicine application that can be applied more easily to increase flexibility and range of motion parameters in football players.

Ethics Committee Approval: In order to carry out the study, the ethics committee approval of Pamukkale University Faculty of Medicine "Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee" was obtained (Date: 11/08/2020, decision no: 15).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – VU, AYÖ; Super-

vision – VU, AYÖ ; Materials – VU, AYÖ; Data Collection and Processing – VU, AYÖ; Analysis and Interpretation – VU, AYÖ; Writing – VU, AYÖ.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Other Information: Pamukkale University, Institute of Health Sciences, Exercise and Movement Department Master student Veysel Uludağ's master thesis was created.

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. <https://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/-WhoGlobalReportOnTraditionalAndComplementaryMedicine2019.pdf>. Accessed January 27, 2019.
2. Aboushanab TS, AlSanad S. Cupping therapy: An overview from a modern medicine perspective. *J Acupunct Meridian Stud.* 2018;11(3):93-87. doi:10.1016/j.jams.2018.02.001
3. Mehta P, Dhapte V. Cupping therapy: A prudent remedy for a plethora of medical ailments. *J Tradit Complement Med.* 2015;5(3):127-134. doi:10.1016/j.jtcme.2014.11.036
4. Teut M, Kaiser S, Ortiz M, et al. Pulsatile dry cupping in patients with osteoarthritis of the knee - a randomized controlled exploratory trial. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:184. doi:10.1186/1472-6882-12-184
5. Rozenfeld E, Kalichman L. New is the well-forgotten old: The use of dry cupping in musculoskeletal medicine. *J Bodyw Mov Ther.* 2016;20(1):173-178. doi:10.1016/j.jbmt.2015.11.009
6. Okumuş M. Cupping therapy and hijamah. *Ankara Med J.* 2016;16(4):370-382. doi:10.17098/amj.68279
7. Arslan M, Kutlu N, Tepe M, et al. Dry cupping therapy decreases cellulite in women: A pilot study. *IJTK.* 2015;14(3):359-364.
8. Al-Bedah AM, Aboushanab TS, Alqaed MS, et al. Classification of cupping therapy: a tool for modernization and standardization. *JOCAMER.* 2016:1-10. doi:10.9734/jocamr/2016/27222
9. Sultana A, Ur Rahman K, Farzana M, Lone A. Efficacy of hijamat bila shurt (dry cupping) on intensity of pain in dysmenorrhoea-a preliminary study. *Anc Sci Life.* 2010;30(2):47-50.
10. Warren AJ, LaCross Z, Volberding JL, O'Brien MS. Acute outcomes of myofascial decompression (cupping therapy) compared to self-myofascial release on hamstring pathology after a single treatment. *Int J Sports Phys Ther.* 2020;15(4):579-592. doi:10.26603/ijsp20200579
11. Lv Q, Wu F, Gan X, et al. The Involvement of descending pain inhibitory system in electroacu-

- puncture-induced analgesia. *Front Integr Neurosci*. 2019;13:38. doi:10.3389/fnint.2019.00038
12. Simoneau GG. The impact of various anthropometric and flexibility measurements on the sit-and-reach test. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 1998;12(4):232-237.
 13. Ullah K, Younis A, Wali M. An investigation into the effect of cupping therapy as a treatment for anterior knee pain and its potential role in health promotion. *Internet J Altern Med*. 2007;4(1):1-9.
 14. Sultana A, Ur Rahman K, Farzana M, Lone A. Efficacy of hijamat bila shurt (dry cupping) on intensity of pain in dysmenorrhoea-a preliminary study. *Anc Sci Life*. 2010;30(2):47-50.
 15. Bridgett R, Klose P, Duffield R, Mydock S, Lache R. Effects of cupping therapy in amateur and professional athletes: Systematic review of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med*. 2018;24(3):208-219. doi:10.1089/acm.2017.0191
 16. Emerich M, Braeunig M, Clement HW, Lüttke R, Huber R. Mode of action of cupping--local metabolism and pain thresholds in neck pain patients and healthy subjects. *ComplementTherMed*. 2014;22(1):148-158. doi:10.1016/j.ctim.2013.12.013
 17. Chen CL. The effects of cupping therapy on reducing fatigue of upper extremity muscles - a pilot study. *International Conference on Applied Human Factors and Ergonomics*. June 15, 2017, Los Angeles / USA
 18. Murray D, Clarkson C. Effects of moving cupping therapy on hip and knee range of movement and knee flexion power: a preliminary investigation. *J Man Manip Ther*. 2019;27(5):287-294. doi:10.1080/10669817.2019.1600892
 19. Williams JG, Gard HI, Gregory JM, Gibson A, Austin J. The effects of cupping on hamstring flexibility in college soccer players. *J Sport Rehabil*. 2019;28(4):350-353. doi:10.1123/jsr.2017-0199
 20. Statuta S, Pugh K. Training room procedures and use of therapeutic modalities in athletes. *Clin Sports Med*. 2019;38(4):619-638. doi:10.1016/j.csm.2019.06.006
 21. Yang C, Lee E, Hwang EH, Kwon O, Lee JH. Management of sport injuries with korean medicine: A survey of korean national volleyball team. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:8639492. doi:10.1155/2016/8639492

Ortalama ve Maksimum Üreter Duvar Kalınlığı Üreteroskopi Sonuçları için Öngörücü Faktör müdür?

Average, and Maximum Ureteral Wall Thickness are Predictor Factor for Ureteroscopy Outcomes?

¹Murat DEMİR, ²İlyas DÜNDAR, ¹Recep ERYILMAZ, ¹Rahmi ASLAN, ¹Kasım ERTAŞ,
²Fatma DURMAZ, ¹Mehmet SEVİM, ³Kadir KORPE, ¹Kerem TAKEN

¹Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Van, Turkey

²Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Van, Turkey

³Van Training and Research Hospital, Department of Urology, Van, Turkey

Murat Demir: <https://orcid.org/0000-0001-5029-8800>

İlyas DüNDAR: <https://orcid.org/0000-0002-1429-077X>

Recep Eryılmaz: <https://orcid.org/0000-0002-4506-8784>

Rahmi Aslan: <https://orcid.org/0000-0002-4563-0386>

Kasım Ertaş: <https://orcid.org/0000-0003-4300-1399>

Fatma Durmaz: <https://orcid.org/0000-0003-3089-7165>

Mehmet Sevim: <https://orcid.org/0000-0003-0792-1075>

Kadir Körpe: <https://orcid.org/0000-0001-7159-1272>

Kerem Taken: <https://orcid.org/0000-0002-4370-4222>

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı operasyon öncesi bilgisayarlı tomografi ile ölçülen ortalama ve maksimum üreter duvar kalınlıklarının üreteroskopi sonuçları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Bu prospektif çalışma Temmuz-Aralık 2021 tarihleri arasında üreter taşı nedeniyle üreteroskopi yapılan 103 hasta ile yapılmıştır. Kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile üreter taşının olduğu bölgedeki maksimum üreter duvar kalınlığı ve 3-6-9-12 hizalarından ölçülen üreter duvar kalınlıkları ortalaması alındı. Ortalama üreter duvar kalınlığı ve maksimum duvar kalınlığına göre operasyon süresi, rezidü taş ve double j takılma durumu ve intraoperatif komplikasyon durumu incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 103 hastanın 77'si erkek, 26'sı kadındı. Hastaların yaş ortalaması 43,83±15,11 yıl idi. Ortalama taş uzunluğu 10,76±3,84 mm idi. Maksimum üreter duvar kalınlığı 4,9±1,8 mm iken ortalama üreter duvar kalınlığı 3,81±1,24 mm idi. Maksimum ve ortalama üreter duvar kalınlığı artıkça operasyon süresi, rezidü taş ve double j takılma oranı, post üreteroskopik lezyon skala derecesinin arttığı görüldü (p<0,05).

Sonuç: Maksimum ve ortalama üreter duvar kalınlıkları üreteroskopi sonuçlarını öngörmeye prediktif faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Tomografi, üreter duvar kalınlığı, üreter taşı, üreteroskopi

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to investigate the effect of average and maximum ureteral wall thicknesses measured by computed tomography before the operation on ureteroscopy results.

Materials and Methods: This prospective study was conducted with 103 patients who underwent ureteroscopy for ureteral stones between July and December 2021. The maximum ureteral wall thickness in the region of the ureteral stone and the average of the ureteral wall thicknesses measured from the 3-6-9-12 lines were calculated by non-contrast computed tomography. The operation time, residual stone, double j insertion status, and intraoperative complication status were examined according to the average ureteral wall thickness and maximum wall thickness.

Results: Of the 103 patients included in the study, 77 were male, and 26 were female. The mean age of the patients was 43.83±15.11 years. The mean stone length was 10.76±3.84 mm. The average ureteral wall thickness was 3.81±1.24 mm, while the maximum ureteral wall thickness was 4.9±1.8 mm. It was found that as the maximum, and average ureteral wall thickness increased, the operation time, residual stone, double insertion rate, and post-ureteroscopy lesion scale grade increased (p<0.05).

Conclusion: Maximum and average ureteral wall thicknesses are predictive factors for ureteroscopy results.

Keywords: Tomography, ureteral calculi, ureteral wall thickness, ureteroscopy

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Murat Demir

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Van, Türkiye.

Tel: +905426214313

E-mail: urologmurat72@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 18/01/2022

Kabul Tarihi/ Accepted: 13/03/2022

Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

INTRODUCTION

Ureteral stones are one of the most common urological diseases. Its incidence and prevalence are increasing. Although most of these stones are eliminated by spontaneous passage, some require intervention. Many methods such as medical expulsive therapy, extracorporeal shock wave therapy (ESWL), open ureterolithotomy, laparoscopic ureterolithotomy, and ureteroscopy are used for the treatment of ureteral stones. However, the most frequently preferred method is ureteroscopy (URS), a minimally invasive surgery.¹

Although URS is minimally invasive, it is not without complications, and success is uncertain. Many factors affect the success of URS and the development of complications. One of them is the impact of the stone. During the ureteral passage, because of the stone staying in a region of the ureter for a long time, edema, and hypertrophy occur in the ureteral wall through local mediators. The thickened ureteral wall compresses the stone and causes the stone to be impacted. This causes difficulty accessing the stone during URS, more postoperative (post-op) residual stones, more mucosal damage, and bleeding. Therefore, new techniques are needed to understand preoperative (pre-op) impacted stone formation.²⁻⁴

Studies have been reported to predict the success of ESWL and spontaneous stone passage by measuring the wall thickness of the ureter where the stone is shown by computed tomography.^{5,6} In this study, we aimed to study the effect of the maximum wall thickness in the stone region, and the average wall thickness on the success of URS.

MATERIALS AND METHODS

Patients and Ethical Status: This prospective study was conducted between July and December 2021 after obtaining local ethics committee approval by Van Yuzuncu Yil University Interventional Clinical Research ethics committee (Date: 29.04.2021, decision no: 10) . The study was performed following the Helsinki criteria. Written informed consent was obtained from all participating patients. The inclusion criteria of the patients were being older than 18 years of age and having ureteral stones between 7 and 20 mm, while the exclusion criteria were being younger than 18 years of age, having solid kidneys, having more than one ureteral stone, having acute azotemia, being pregnant, with a Double J stent (DJ) or having a nephrostomy, a

history of ESWL or URS, and any ureteral pathology. Of the 124 adult patients examined, 21 were excluded because of acute azotemia, having DJ or nephrostomy catheter, and having a history of ESWL or URS. The study was conducted with a total of 103 patients who met the inclusion criteria. All patients were operated on after pre-op negative urine culture was documented.

Computed Tomography (CT) Technique: Non-contrast CT examination of the urinary tract (stone protocol) has been performed in all patients in our center. The routine CT scan protocols were as follows; CT scans were acquired using the multislice CT device with 16 detectors (Somatom Emotion 16-slice; CT 2012 Siemens AG Berlin, and Munchen-Germany). The patients lay on the CT table in the supine position with their arms raised behind their heads. Initially, a topogram in anteroposterior view was extended from the lower chest to the upper thighs. Then, scans were performed using a slice thickness of 3 mm from the liver dome to the underside of the ischial tuberosity, and images were reconstructed with a slice thickness of 1.5 mm.

Imaging Analysis: A radiologist with eight years experienced in abdominal radiology made CT evaluations without prior knowledge of patient's data. Stone side, stone location, hydronephrosis (HN) levels were recorded in pre-op non-contrast CT of all patients.

Surgical Procedure: All patients were operated on with the same semirigid ureterorenoscope (distal 8 fr proximal 9.8 fr diameter, Wolf brand German ureterorenoscope) after pre-op 2gr prophylactic ceftriaxone intravenous administration. Lithotripsy was performed with Wolf brand holmium laser with a frequency of 2000, and 1200 joules. Complications during the procedure were evaluated with the post-ureteroscopic lesion scale (PULS).⁷ Postureteroscopic lesion scale: Grade 0=No Lesion; Grade 1=Superficial mucosal lesion, and/or significant mucosal edema/hematoma; Grade 2=Sunmucosal lesion; Grade 3=Perforation with less than 50% (partial) transection; Grade 4= More than 50% but less than 100% (partial) transection; Grade 5=Complete transection. To avoid bias, the people who performed the operation and recorded the PULS score were not informed about the pre-op CT measurements. Post-op, residual stone control of all patients was evaluated with kidney-ureter-bladder (KUB) radiography. Patients with <2 mm stones in intra-op and post-op KUB evaluation were

considered stone-free.

Statistical Analysis: Continuous variables are expressed as mean, and Standard Deviation, while categorical variables are expressed as numbers and percentages. One-way analysis of variance was performed to compare group means in terms of continuous variables. Pearson correlation coefficients were calculated to determine the relationship between these variables. The statistical significance level was taken as 5% ($p < 0.05$) in the calculations, and the SPSS statistical package program was used for the analyses.

RESULTS

Of the 103 patients included in the study, 77 (74.7%) were male, and 26 (25.2%) were female. The mean age of these patients was 43.83 ± 15.11 (18-82) years. The mean stone size was 10.76 ± 3.84 mm. The stone was on the left in 59 (57.2%) patients on the right in 44 (42.7%) patients. While the stone was in the proximal ureter in 31 (30%) patients, it was in the middle ureter in 29 (28.1%) patients and the distal ureter in 43 (41.7%) patients. The largest diameter of the stone, the thickest ureteral wall



Figure 1. Ureteral wall thickness measurement on 3-6-9-12 lines in non-contrast computed tomography.

Table 1. PULS level, DJ, and residual stone rate, hydronephrosis degree according to maximum ureteral wall thickness.

		Maximum Ureteral Wall Thickness	p Value
PULS	0	^c 2.66 ± 0.26	0.001
	1	^c 3.26 ± 0.37	
	2	^b 5.22 ± 1.50	
	3	^a 8.52 ± 1.42	
DJ	Yes	5.08 ± 1.91	0.004
	No	3.38 ± 0.69	
Residue Stone	Yes	6.94 ± 1.86	0.001
	No	4.05 ± 1.10	
Hydronephrosis	1	^d 3.09 ± 0.49	0.001
	2	^c 4.76 ± 1.41	
	3	^b 7.02 ± 1.03	
	4	^a 9.33 ± 2.52	

DJ: Double J; PULS: Post Ureteroscopic Lesion Scale; ^{a, b, c, d}. There is a significant difference between groups with different letters.

Table 2. PULS level, DJ, and residual stone rate, hydronephrosis degree according to average ureteral wall thickness.

		Average ureteral wall thickness	p Value
PULS	0	^c 2.30 ± 0.303	0.001
	1	^c 2.76 ± 0.372	
	2	^b 4.08 ± 1.08	
	3	^a 5.63 ± 1.034	
DJ	Yes	3.94 ± 1.23	0.001
	No	2.69 ± 0.49	
Residue Stone	Yes	5.23 ± 1.12	0.001
	No	3.22 ± 0.688	
Hydronephrosis	1	^d 2.55 ± 0.393	0.001
	2	^c 3.67 ± 0.74	
	3	^b 5.52 ± 0.497	
	4	^a 6.99 ± 1.55	

DJ: Double J; PULS: Post Ureteroscopic Lesion Scale; ^{a, b, c, d}. There is a significant difference between groups with different letters.

Table 3. The correlation between stone size, operation duration, maximum ureteral wall thickness, and average ureteral thickness.

	Stone Size (mm)	Operation Duration (min)	Maximum Ureteral Wall Thickness (mm)	Average Ureteral Thickness (mm)
Stone Size (mm)	1			
Operation Duration (min)	0.613	1		
Maximum Ureteral Wall Thickness (mm)	0.554	0.622	1	
Average Ureteral Thickness (mm)	0.593	0.683	0.928	1

p<0.01; mm: milimeter; min: minute.

thickness at the point where the stone was located, and the average of four different thicknesses measured from the points 3-6-9-12 clockwise were taken, and the results were recorded (Figure 1).

The mean of maximum ureteral wall thickness was 4.9 ± 1.8 (2.2-12.3) mm, while the mean of average ureteral wall thickness was 3.81 ± 1.24 (1.91-9.03) mm. The mean operation duration was 52.61 ± 13.83 (20-120) minutes. According to the average, and maximum ureteral wall thickness, PULS level, Dj insertion rate, HN level, and residual stone rate increase significantly (Table 1, 2).

The relationship between average, and maximum wall thickness, stone size, and operation duration is in Table 3.

DISCUSSION AND CONCLUSION

The most frequently preferred minimally invasive method in the surgical treatment of ureteral stones is URS. However, URS is not free from complications and does not promise definitive treatment. URS has complications such as residual stone, retrograde migration of stone, hematuria, mucosal damage, laceration, and ureteral avulsion. Studies have reported that the impact of the stone affects the success of URS, ESWL, and spontaneous passage of the stone.⁶⁻¹⁰ Many definitions have been established for impacted stone. The first is that the distal part of the stone cannot be visualized in intravenous pyelography (IVP). The second is that the stone stays in the same region for more than two months. However, the inability to take IVP in all patients due to allergy or kidney failure, it takes time, and the time when the stone first impacts are not known, limiting these definitions. In addition, in some studies, an impacted stone was defined as the embedding of the stone in the ureteral wall in endoscopic imaging or the inability to send the sensor guide to the proximal part of the stone retrogradely.¹¹⁻¹³ However, we did not use this

definition because both conditions are subjective, evaluate the ureteral wall only internally, and do not provide information about the outer part of the ureteral wall. In addition, in a study to investigate the effect of ureteral wall thickness in predicting impacted stone, and predicting the success of URS, the largest thickness of the ureteral wall was taken.⁸ However, we think that evaluation with a single thickness is not sufficient. Because the ureteral stone is wrapped all around, not from a single point. In addition, the ureteral wall at one point may be wide, while the other walls may be relatively thin due to the focal infectious area. For this reason, in our study, we found it appropriate to study the average of four thicknesses obtained at 90-degree intervals, as well as the widest wall thickness.

The effect of the size of the stone in the spontaneous passage of ureteral stones is known. While stones with a size of <7 mm are expected to fall spontaneously, this expectation is reduced for stones with a diameter of >10 mm. While the passage of large stones in the ureter decreases, the probability of being stuck at one point increases. Due to staying in the same area for a long time, ureteral wall thickness increases due to local inflammation, secreted mediators, and focal infective areas.^{9,14} Studies have reported that stone size is associated with increased ureteral wall thickness.^{11,12} In our study, it was observed that both the maximum wall thickness, and the average wall thickness increased significantly as the stone size increased.

In the literature, it has been shown that the stone-free rate in patients who underwent ESWL decreased with increasing stone size and impact.¹¹ Although the stone-free rate after ESWL varies between 57-96%, this rate drops to 45-60% in the case of impacted stones. It has been reported that long-term embedded stones cause thickening of the ureteral wall, polyps, and mucosal inflammation. Increasing wall thickness allows limited space for

the ureter to expand during stone passage or ureteroscopy. This complicates ureteroscopy, and prevents the passage of post-op residual stones.^{5,11} In addition, it can be predicted that the operation will be more difficult, and take longer in case of increased stone size and thicker ureteral wall thickness. Therefore, it can be thought that the complication rate will increase. However, Takashi Yoshida et al. in their study, did not find a relationship between ureteral wall thickness, and intraoperative (intra-op) complications.⁹ However, this is a result that should be approached with hesitation. Because they considered only ureteral perforation, and avulsion as intra-operative complications in their study. However, URS complications are not limited to these two complications. A scale called PULS has been produced to classify URS complications.^{6,15-17} In our study, we preferred to use PULS to evaluate complications of URS. In our study, we observed that both the maximum wall thickness, and the average wall thickness increased significantly with increasing stone size. In addition, increasing the average, and maximum wall thickness both decreased the stone-free rate, and increased the complication rate.

One of the limitations of our study is the relatively wide range of stone sizes. Studies investigating the effect of ureteral wall thickness independent of stone size on ureteroscopy are needed.

In conclusion, we revealed that ureteric wall thickness is a predictive factor for ureterorenoscopy to predict stone-free, DJ insertion, and complication rates. It can be useful for pre-op surgeons in predicting the perioperative clinical course, and informing their patients.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from Van Yuzuncu Year University Interventional Clinical Research ethics committee (Date: 29.04.2021, decision no: 10). The study was performed following the Helsinki criteria. Written informed consent was obtained from all participating patients.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – MD, İD, FD, KT, KK, MS; Supervision – RA, RE, KE, KT, MD, İD, FD, MS, KK; Materials – MD, KT, RE, RA, KE; Data Collection and/or Processing – RA, RE, KE, KT, MD, İD, FD, MS, KK; Analysis and/ or Interpretation – RA, RE, KE, KT, MD, İD, FD, MS,

KK; Writing – MD, İD.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. Prasad D, Satani Y, Singh S, Gajera D. A prospective comparative study of ureterorenoscopy with and without DJ stenting for the management of ureteric stones. *Int. Surg J.* 2021;8(12):3606-3614. doi:10.18203/2349-2902.isj20214753
2. Okçelik S, Kurul NO, Kiziloğlu H, Temel MC, Yesildal C. Factors affecting success of semi-rigid ureterorenoscopy in proximal ureter stone treatment. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(1):65-69. doi:10.29271/jcsp.2021.01.65
3. Taken, K, Parlak M, Günes et al. The urinary system infections caused by extended-spectrum-B-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *East J Med.* 2016;21(1):31-37.
4. Tran TY, Bamberger JN, Blum KA, et al. Predicting the impacted ureteral stone with computed tomography. *Urology.* 2019;130:43-47. doi:10.1016/j.urology.2019.04.020
5. Sarica K, Kafkaslı A, Yazıcı Ö, et al. Ureteral wall thickness at the impacted ureteral stone site: a critical predictor for success rates after SWL. *Urolithiasis.* 2015;43(1):83-88. doi:10.1007/s00240-014-0724-6
6. Jendeborg J, Geijer H, Alshamari M, Cierznia B, Lidén M. Size matters: The width and location of a ureteral stone accurately predict the chance of spontaneous passage. *Eur Radiol.* 2017;27(11):4775-4785. doi:10.1007/s00330-017-4852-6
7. May M, Schönthaler M, Gilfrich C, et al. Interrater reliability and clinical impact of the Post-Ureteroscopic Lesion Scale (PULS) grading system for ureteral lesions after ureteroscopy: Results of the German prospective multicenter BUSTER project. *Urologe A.* 2018;57(2):172-180. doi:10.1007/s00120-017-0565-3
8. Sarica K, Eryildirim B, Akdere H, Karagoz MA, Karaca Y, Sahan A. Predictive value of ureteral wall thickness (UWT) assessment on the success of internal ureteral stent insertion in cases with obstructing ureteral calculi. *Urolithiasis.* 2021;49(4):359-365. doi:10.1007/s00240-020-01233-3
9. Yoshida T, Inoue T, Taguchi M, Omura N, Kinoshita H, Matsuda T. Ureteral wall thickness as a significant factor in predicting spontaneous passage of ureteral stones of ≤ 10 mm: a preliminary report. *World J Urol.* 2019;37(5):913

- 919. doi:10.1007/s00345-018-2461-x
10. Tonyalı Ş, Yılmaz M, Karaaslan M, Ceylan C, Işıkay L. Prediction of stone-free status after single-session retrograde intrarenal surgery for renal stones. *Turk J Urol.* 2018;44(6):473-477. doi:10.5152/tud.2018.88615
 11. Yamashita S, Kohjimoto Y, Iguchi T, Nishizawa S, Kikkawa K, Hara I. Ureteral wall volume at ureteral stone site is a critical predictor for shock wave lithotripsy outcomes: comparison with ureteral wall thickness and area. *Urolithiasis.* 2020;48(4):361-368. doi:10.1007/s00240-019-01154-w
 12. Dede O, Şener NC, Baş O, Dede G, Bağbancı MŞ. Does morbid obesity influence the success and complication rates of extracorporeal shockwave lithotripsy for upper ureteral stones? *Turk J Urol.* 2015;41(1):20-23. doi:10.5152/tud.2015.94824
 13. Selvi I, Baydilli N, Tokmak TT, Akınsal EC, Basar H. CT-related parameters and Framingham score as predictors of spontaneous passage of ureteral stones ≤ 10 mm: results from a prospective, observational, multicenter study. *Urolithiasis.* 2021;49(3):227-237. doi:10.1007/s00240-020-01214-6
 14. Mugiya S, Ito T, Maruyama S, Hadano S, Nagae H. Endoscopic features of impacted ureteral stones. *J Urol.* 2004;171(1):89-91. doi:10.1097/01.ju.0000100960.08768.81
 15. Ventimiglia E, Godínez AJ, Traxer O, Somani BK. Cost comparison of single-use versus reusable flexible ureteroscope: A systematic review. *Turk J Urol.* 2020;46(Supp. 1):40-45. doi:10.5152/tud.2020.20223
 16. Guzelburc V, Guven S, Boz MY, et al. Intraoperative evaluation of ureteral access sheath-related injuries using post-ureteroscopic lesion scale. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016;26(1):23-26. doi:10.1089/lap.2015.0294
 17. Al-Naimi A, Alobaidy A, Majzoub A, Ibrahim TA. Evaluation of ureteroscopy outcome in a teaching hospital. *Turk J Urol.* 2016;42(3):155-161. doi:10.5152/tud.2016.17037

COVID-19 Pandemisinde Aklımızda Ne Kaldı? Yeni Bir Dalgaya Hazır Mıyız?

What Have We Kept in Mind Throughout COVID-19 Pandemic? Are We Ready for a New Peak?

¹Onur FİKRİ, ²Selma İlkay ŞAHİN, ³Burcu İLERİ FİKRİ

¹Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Onur Fikri: <https://orcid.org/0000-0002-5731-4620>

Selma İlkay Şahin: <https://orcid.org/0000-0002-0934-4024>

Burcu İleri Fikri: <https://orcid.org/0000-0002-9220-5294>

ÖZ

Amaç: COVID-19 pandemi sürecinde farklı uzmanlık branşlarından, farklı hastanelerden hekimlerin katkıları, yaşadıkları zorluklar ve tedavi sürecinde kendilerini ne kadar yeterli hissettikleri, yöneltilen anket sorularıyla gösterilmeye çalışılmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma, 01/11/2021-15/11/2021 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji ve enfeksiyon hastalıkları kliniklerinde oluşturulmuş bir anketin sosyal iletişim ağları kullanılarak ulaşılabilen tüm hekimlere gönderilmesi ve 443 hekimden gelen cevapların değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Katılanların %61,6'sı (n=273) kadın, %38,4'ü (n=170) erkek olmak üzere 443 hekimin %15,3'ü (n=68) 24-30 yaş aralığında, %47'si (n=208) 31-40 yaş aralığında, %24,6'sı (n=109) 41-50 yaş aralığında, %12'si (n=53) 51-60 yaş aralığında, %1,1'i (n=5) 61 yaş ve üzerindedir. Hekimlerin %36,1'i (n=160) COVID-19 pandemi döneminde, hasta takip ve tedavi güncellemelerine dair yüz yüze/cevrimici eğitim almıştır. 51 yaş ve üzeri katılımcıların COVID-19 tanılı bir hastanın tedavi değişikliği kararını verme oranı, 24-30 ve 41-50 yaşa göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,015; p<0,05). Dahili branşlarda uzman hekimlerin COVID-19 tanılı bir hastanın tedavi değişikliği kararını verme oranı, aile hekimliği, cerrahi ve laboratuvar branşlarındaki uzman hekimlere göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Sonuç: Hekimlerimizin pandeminin her alanında özveriyle çalışmakta olduklarını ancak yeterli hizmet içi güncel bilgi ile kendilerini yenileyemediklerini gözlemledik. Tedavi önerilerinin hızlı değiştiği bir salgında, hizmet içi bilgi akışının daha etkin sürdürülmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Anket, COVID-19, hekimler, pandemi

ABSTRACT

Objective: During the COVID-19 pandemic, the contributions of physicians from different specializations, the difficulties and competency they experienced during the treatment process were tried to be shown with the survey.

Materials and Methods: By sending a questionnaire created by the urology and infectious diseases clinics of Taksim Training and Research Hospital between 01/11/2021 and 15/11/2021 to all physicians using social networks, 443 physicians' answers were evaluated.

Results: Participants' 61.6% (n=273) female, 38.4% (n=170) male, 15.3% (n=68) were between the ages of 24-30, 47% (n=208) 31-40, 24.6% (n=109) 41-50, 12% (n=53) 51-60, 1.1% (n=5) 61 years and over. 36.1% (n=160) received face-to-face/online training on treatment updates during their assignment of pandemic. Of the rate of making a treatment change decision, 51 years and older participants were found to be higher than those aged 24-30 and 41-50 (p=0.015; p<0.05). Of the rate of decision to change the treatment by physicians who are specialists in internal medical branches was found to be higher than physicians in family medicine, surgical and laboratory branches (p=0.001; p<0.01).

Conclusion: Physicians are working devotedly in all areas of pandemic, but cannot renew themselves with sufficient updated information. We think that in-service information should be maintained more effectively.

Keywords: COVID-19, doctors, pandemic, questionnaire

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Onur Fikri
Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Katip Mustafa Çelebi, Sıraselviler Cd. No:48, 34433 Beyoğlu/İstanbul.
Tel: +905356018554
E-mail: runo.runo@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 28/01/2022
Kabul Tarihi/ Accepted: 09/03/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2/ SARS-CoV-2) pandemisi, gerek birey olarak gerek sağlık çalışanı olarak hiçbirimizin beklemediği ve hazır olmadığı bir süreç olarak karşımıza çıkmıştır. Bu sürecin halen devam etmesi ile görmekteyiz ki, koruyucu sağlık hizmeti, teşhis konulabilmesi veya sürveyans amaçlı numune alımı, sağlık kurumlarına hasta triyajı, hasta yatış kararları, uygulanacak tedaviler, hasta yakınlarının bilgilendirilmesi gibi salgının tüm alanlarında görevlendirilmemiz hekimler olarak bizlerin üzerinde büyük bir yük ve kaygı yaratmaya devam etmektedir. Salgının başlangıcından itibaren; pratisyen hekimler ve tüm branşlardan hekimler halen pandemi kliniklerinde tüm görevlerde çalışmayı sürdürmektedirler. Sürecin yönetilmesinde, hastaların homojen olmayan klinik seyirlerinin oldukça büyük bir zorlayıcı faktör olduğunu söyleyebiliriz. Diğer taraftan da koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ile ilgili bilgilerimizin ve bilimsel çalışma sonuçlarının sürekli değişmesi nedeniyle güncel literatürü takip etmek de kaçınılmazdır. Literatür taraması ne kadar zorunluluk haline gelmiş olsa da sağlık çalışanlarının sosyal medya tarafından COVID-19 ile ilgili yanlış bilgilendirildikleri çalışmalar ile gösterilmiştir.¹

Hekimlerin pandemi ile savaşta ön sırada olması yanında, hastalık bulaşma riskinin de en yüksek meslek grubu olması, pek çok çalışmaya konu olmuştur.^{2,3} Elbette ki bu durum hekimlerde tükenmişlik başta olmak üzere dayanıklılık kaybı, özgüven kaybı gibi çeşitli psikososyal etkilenimlere sebep olmaktadır.³

Bu çalışma ile farklı uzmanlık branşlarından, farklı yapılanma gösteren hastanelerden hekimlerin pandemi sürecinde katkıları, yaşadıkları zorluklar ve tedavi sürecinde kendilerini ne kadar yeterli hissettikleri, yöneltilen anket soruları ile gösterilmeye çalışılmıştır. Literatürden farklı olabilecek yanı, farklı branşlardan – heterojen bir hekim grubunun yeterlilik ve öz güven süreçlerinin birbirleri ile karşılaştırılması, tedavi tercihleri ve bu sorulara yanıtlarının katılımcıların yaş gruplarına göre birbiri ile karşılaştırılarak sunulmasıdır.

MATERYAL VE METOT

Etik Komite Onayı: Çalışma için Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Tarih: 31/03/2021, karar no: 248). Çalışmamız Helsinki Bildirgesi kuralları esas alınarak tasarlanmıştır.

Çalışma 01/11/2021-15/11/2021 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları kliniklerince oluşturulmuş bir anketin sosyal iletişim ağları kullanılarak ulaşıla-

bilen tüm hekimlere gönderilmesi yoluyla gerçekleştirilmiştir.

Ankete katılan hekimlerin %61,6'sı (n=273) kadın, %38,4'ü (n=170) erkek olup, toplam 443 hekimden katılım sağlanmıştır. Dahil etme kriterleri her aşamada ve branşta hekim olmak; dışlama kriterleri hekim dışı sağlık çalışanı olmak şeklinde belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz: NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanılmıştır. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher-Freeman-Halton exact testleri kullanılmış olup, istatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma, %61,6'sı (n=273) kadın, %38,4'ü (n=170) erkek olmak üzere toplam 443 hekim katılımı ile yapıldı (Tablo 1). Hekimlerin %15,3'ü (n=68) 24-30 yaş aralığında, %47'si (n=208) 31-40 yaş aralığında, %24,6'sı (n=109) 41-50 yaş aralığında, %13,1'i (n=58) ≥51 yaş olduğu görülmekte idi. Hekimlerin uzmanlık alanları incelendiğinde; %5,6'sı (n=25) acil, %9,3'ü (n=41) aile hekimliğinde, %48,3'ü (n=214) dahili branşlarda, %31,2'si (n=138) cerrahi branşlarda ve %5,6'sı (n=25) laboratuvar branşlarında uzmandı. Çalışmaya katılan hekimlerin %2,3'ü (n=10) aile sağlık merkezinde, %24,3'ü (n=108) devlet hastanesinde, %6,5'i (n=29) özel hastanede, %42,9'u (n=190) eğitim araştırma hastanesinde, %16,5'i (n=73) üniversite hastanesinde ve %7,5'i (n=33) pandemi hastanesinde çalışmakta idi. Hekimlerin %14,4'ü (n=64) Akdeniz Bölgesi'nde, %2,7'si (n=12) Doğu Anadolu Bölgesi'nde, %6,8'i (n=30) Ege Bölgesi'nde, %5,6'sı (n=25) Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde, %50'si (n=11,3) İç Anadolu Bölgesi'nde, %10,2'si (n=45) Karadeniz Bölgesi'nde ve %49'u (n=217) Marmara Bölgesi'nde çalışmakta idi. Hekimlerin çalışma süreleri incelendiğinde, %41,3'ünün (n=183) 0-5 yıl aralığında, %20,8'inin (n=92) 6-10 yıl aralığında, %16,3'ünün (n=72) 11-15 yıl aralığında, %6,7'inin (n=30) 16-20 yıl aralığında, %7,9'unun (n=35) 21-25 yıl aralığında, %7'sinin (n=31) 25 yıl ve üzeri olduğu görülmekte idi (Tablo 1).

Hekimlerin %77,4'ü (n=343) daha önce pratisyen hekimlik yapmıştır. Daha önce pratisyen hekimlik yapanların %40,5'i (n=139) 1 yıldan az, %48,1'i (n=165) 1-5 yıl, %8,5'i (n=29) 6-10 yıl, %2,9'u (n=10) 11 yıl ve üzerinde görev yapmıştı (Tablo 1). Hekimlerin %39,5'i (n=175) acil triyajda, %23,02'si (n=102) acil hasta muayenesi-acil servis takibinde, %89,62'si (n=397) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tetkiki için numune alımında, %51,02'si

Tablo 1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	273 (61,6)
	Erkek	170 (38,4)
Yaş	24-30 yaş	68 (15,3)
	31-40 yaş	208 (47)
	41-50 yaş	109 (24,6)
	≥51 yaş	58 (13,1)
Uzmanlık alanı	Acil	25 (5,6)
	Aile hekimliği	41 (9,3)
	Dahili branşlar	214 (48,3)
	Cerrahi branşlar	138 (31,2)
	Laboratuvar branşları	25 (5,6)
Çalıştığı kurumun özelliği	Aile sağlık merkezi	10 (2,3)
	İkinci basamak (kamu)	108 (24,3)
	İkinci basamak (özel)	29 (6,5)
	Üçüncü basamak (EAH)	190 (42,9)
	Üçüncü basamak (Üniversite Hst.)	73 (16,5)
	Pandemi hastanesi	33 (7,5)
Çalıştığı bölge	Akdeniz Bölgesi	64 (14,4)
	Doğu Anadolu Bölgesi	12 (2,7)
	Ege Bölgesi	30 (6,8)
	Güneydoğu Anadolu Bölgesi	25 (5,6)
	İç Anadolu Bölgesi	50 (11,3)
	Karadeniz Bölgesi	45 (10,2)
	Marmara Bölgesi	217 (49)
Uzmanlık süresi	0-5 yıl	183 (41,3)
	6-10 yıl	92 (20,8)
	11-15 yıl	72 (16,3)
	16-20 yıl	30 (6,7)
	21-25 yıl	35 (7,9)
	25 ve üzeri	31 (7)
Daha önce pratisyen hekimlik yapma durumu	Evet	343 (77,4)
	Hayır	100 (22,6)
Görev yapma süresi (n=343)	1 yıldan az	139 (40,5)
	1-5 yıl	165 (48,1)
	6-10 yıl	29 (8,5)
	11 yıl ve üzeri	10 (2,9)

(n=226) serviste primer hasta takibinde, %19,41'i (n=86) takip polikliniği hasta muayenesinde görev almıştı. Hekimlerin "COVID-19 pnömonisi tanısı ile takip ettiğiniz hastalarda pandeminin farklı dönemlerinde önerilmiş olan ilaçlardan hangilerini kullandınız?" sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde; hekimlerin %39,1'inin (n=173) oseltamivir, %2,5'inin (n=11) ribavirin, %97,1'inin (n=430) favipiravir, %82,2'sinin (n=364) hidroksiklorokin, %21,4'ünün (n=95) lopinavir-ritonavir, %21,7'sinin (n=96) remdesivir, %1,6'sının (n=7) ivermektin ve %9,3'ünün (n=41) diğer ilaçları kullandığı görülmekte idi. Hekimlerin "COVID-19 tanılı hasta takibinizde aşağıdaki komplikasyonlardan hangisi/hangileri ile karşılaştınız?" sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde, hekimlerin %95,3'ünün (n=422) ağır pnömöni, %52,8'inin (n=234) makrofaq aktivasyon sendromu, %63'ünün (n=279) pulmoner emboli, %45,2'sinin (n=200) miyokard enfarktüsü, %35,4'ünün (n=157) miyokardit, %41,1'inin (n=182) serebrovasküler olay, %10,4'ünün (n=46) menenjit/ensefalit, %33,4'ünün (n=148) vücutta yaygın dö-

küntü, %77,2'sinin (n=320) karaciğer enzim yüksekliği ve %8,1'inin (n=36) diğer komplikasyonlarla karşılaştığı görülmekte idi. Hekimlerin "COVID-19 tanılı hasta takip ettiğiniz dönemde aşağıdaki destek/antienflamatuvar tedavilerinden hangisini/hangilerini kullandınız?" sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde, hekimlerin %4,7'sinin (n=21) ilaç kullanmadığı, %79'unun (n=350) deksametazon (eşdeğer diğer kortikosteroidler), %80,6'sının (n=357) heparin/enoksaparin vb, %62,8'inin (n=278) asetil salisilik asit kullandığı görülmekte idi. Hekimlerin %54'ünün (n=239) yüksek doz askorbik asit, %56'sının (n=248) D vitamini, %49,7'sinin (n=220) anakinra/tocilizumab (veya farklı bir anti-sitokin tedavisi), %30,7'sinin (n=136) kolşişin kullandığı görülmekte idi (Tablo 2). Hekimlerin %44'ünün (n=195) immün plazma, %7,7'sinin (n=34) kök hücre tedavisi, %10,6'sının (n=47) Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu uygulaması ve %0,7'sinin (n=3) diğer tedavileri kullandığı görülmekte idi. Hekimlerin %66,6'sı (n=295) bu uygulama/destek tedavilerini daha önce farklı endikasyonlarla kullandıklarını belirt-

mişlerdi. Hekimlerin %51,5'i (n=228) kendisini COVID-19 pnömonisi ile takip edilen bir hastanın (gelişebilecek komplikasyon/ilerleme nedeniyle) tedavi değişikliği kararını verebilecek yeterlilikte görmekte idi. Araştırmaya katılan hekimlerin %69,5'i (n=308) kendisini COVID-19 pnömonisi ile takip edilen bir hastanın yoğun bakım ihtiyacını değerlendirebilecek yeterlilikte görmekte idi. Hekimlerin %16,3'ü (n=72) COVID-19 pandemi döneminde görevlendirme öncesinde hastalık ve takip süreci hakkında yüz yüze eğitim almıştı. Hekimlerin %39,7'si (n=176) COVID-19 pandemi döneminde görevlendirme öncesinde hastalık ve takip süreci hakkında çevrimiçi eğitim almıştı. Hekimlerin %36,1'i (n=160) COVID-19 pandemi dönemindeki görevlendirme süresince COVID-19 tanılı hasta takip ve tedavi güncellemelerine dair yüz yüze/çevrimiçi eğitim almıştı. Hekimlerin %90,3'ünün (n=400) COVID-19 tanılı hasta takip ettiği sürece diğer uzmanlık alanlarından destek alma imkanı ol-

muştu. COVID-19 tanılı hasta takip ettiği sürece farklı branşlarla çalışan hekimlerin %25,1'i (n=111) acil serviste hasta başı değerlendirme, %40,4'ü (n=179) COVID-19 servisinde rutin günlük hasta viziti ve değerlendirme (yoğun bakım dahil), %44,9'u (n=199) yoğun bakım endikasyonu konusunda değerlendirme, %37,7'si (n=167) solunum yetmezliği gelişen hastada ileri solunum desteği, %73,4'ü (n=325) komplikasyon gelişen durumlarda ilgili branşlardan konsültasyon, %51,5'i (n=228) COVID-19 hastalığı nedeniyle kullanılan ilaçların kullanım şekli/dozu/süresi, %44,5'i (n=197) COVID-19 ile takip edilen hastada tedavi değişikliği gereği şeklinde destek aldığı görülmekte idi (Tablo 2).

Hekimlerin "Kendiniz; COVID-19 enfeksiyonu olan bir hastanın tedavi değişikliği kararını verebilir misiniz?" ifadesine verdikleri cevapların dağılımları, cinsiyetlere ve uzmanlık sürelerine göre istatistiksel olarak farklılık göstermemekte idi (sırasıyla, p:0,886; 0,056). Hekimlerin "Kendiniz COVID-19 tanılı bir

Tablo 2. Hekimlerin görev şekilleri ve tedavi yaklaşımları.

	n (%)
Pandemi döneminde hangi şekilde görevlendirildiniz?	
COVID-19 Acil Triyaj	175 (39,5)
COVID-19 Acil Hasta Muayenesi-Acil Servis Takibi	102 (23,02)
COVID-19 PCR Tanısı İçin Numune Alımı	397 (89,62)
COVID-19 Servisinde Primer Hasta Takibi (Yoğun bakım dahil)	226 (51,02)
COVID-19 Takip Polikliniğinde Hasta Muayenesi	86 (19,41)
COVID-19 pnömonisi tanısı ile takip ettiğiniz hastalarda pandeminin farklı dönemlerinde önerilmiş olan ilaçlardan hangilerini kullandınız?	
Osaltamivir	173 (39,1)
Ribavirin	11 (2,5)
Favipravir	430 (97,1)
Hidroksiklorokin	364 (82,2)
Lopinavir-Ritonavir	95 (21,4)
Remdesivir	96 (21,7)
İvermektin	7 (1,6)
Diğer	41 (9,3)
COVID-19 tanılı hasta takibinizde aşağıdaki komplikasyonlardan hangisi/hangileri ile karşılaştınız?	
Ağır Pnömoni (Satürasyonu 93 ve altı)	422 (95,3)
Makrofaj Aktivasyon Sendromu	234 (52,8)
Pulmoner Emboli	279 (63)
Miyokard Enfarktüsü	200 (45,2)
Miyokardit	157 (35,4)
Serebrovasküler Olay	182 (41,08)
Menenjit/Ensefalit	46 (10,4)
Vücutta Yaygın Döküntü (COVID-19 için kullanılan ilaçlara bağlı gelişen ilaç reaksiyonu dahil)	148 (33,4)
Karaciğer Enzim Yükseliği	320 (77,2)
Diğer	36 (8,1)
COVID-19 tanılı hasta takip ettiğiniz dönemde aşağıdaki destek/antiinflamatuvar tedavilerinden hangisini/hangilerini kullandınız?	
Kullanmadım	21 (4,7)
Deksametazon (Eşdeğer diğer kortikosteroidler)	350 (79)
Heparin/Enoksaparin vb.	357 (80,6)
Asetil Salisilik Asit	278 (62,8)
Yüksek Doz Askorbik Asit	239 (54)
D Vitamini	248 (56)
Anakinra/Tocilizumab (veya farklı bir anti-sitokin tedavisi)	220 (49,7)
Kolşisin	136 (30,7)
İmmün Plazma	195 (44)
Kök Hücre Tedavisi	34 (7,7)
ECMO Uygulaması	47 (10,6)
Diğer	3 (0,7)

Tablo 2. Hekimlerin görev şekilleri ve tedavi yaklaşımları (Devam).

Bu uygulama/destek tedavilerini daha önce farklı endikasyonlarla hiç kullanmış mıydınız?	
Evet	295 (66,6)
Hayır	148 (33,4)
Kendinizi COVID-19 pnömonisi ile takip edilen bir hastanın (gelişebilecek komplikasyon/ilerleme nedeniyle) tedavi değişikliği kararını verebilecek yeterlilikte görüyor musunuz?	
Evet	228 (51,5)
Hayır	99 (22,3)
Emin Değilim	112 (26,2)
Kendinizi COVID-19 pnömonisi ile takip edilen bir hastanın yoğun bakım ihtiyacını değerlendirebilecek yeterlilikte görüyor musunuz?	
Evet	308 (69,5)
Hayır	95 (21,4)
Emin Değilim	40 (9)
COVID-19 pandemisi döneminde görevlendirme öncesinde hastalık ve takip süreci hakkında yüz yüze eğitim aldınız mı?	
Evet	72 (16,3)
Hayır	371 (83,7)
COVID-19 pandemisi döneminde görevlendirme öncesinde hastalık ve takip süreci hakkında çevrimiçi eğitim aldınız mı?	
Evet	176 (39,7)
Hayır	267 (60,3)
COVID-19 pandemisi döneminde görevlendirilmeniz süresince COVID-19 tanılı hasta takip ve tedavi güncellemelerine dair yüz yüze/çevrimiçi eğitim aldınız mı?	
Evet	160 (36,1)
Hayır	283 (63,9)
COVID-19 tanılı hasta takip ettiğiniz sürece diğer uzmanlık alanlarından destek alma imkanınız oldu mu?	
Evet	400 (90,3)
Hayır	38 (8,6)
Kısmen	5 (1,1)
COVID-19 tanılı hasta takip ettiğiniz sürece eğer farklı branşlarla çalıştıysanız ne şekilde destek aldınız?	
Acil serviste hasta başı değerlendirme	111 (25,1)
COVID-19 servisinde rutin günlük hasta viziti ve değerlendirme (yoğun bakım dahil)	179 (40,4)
Yoğun bakım endikasyonu konusunda değerlendirme	199 (44,9)
Solunum yetmezliği gelişen hastada ileri solunum desteği	167 (37,7)
Komplikasyon gelişen durumlarda ilgili branşlardan konsültasyon	325 (73,4)
COVID-19 hastalığı nedeniyle kullanılan ilaçların kullanım şekli/dozu/süresi hakkında	228 (51,5)
COVID-19 ile takip edilen hastada tedavi değişikliği gereği hakkında	197 (44,5)

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu.

hastanın tedavi değişikliği kararını verebilir misiniz?" ifadesine verdikleri cevapların dağılımları, yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi. 51 yaş ve üzeri katılımcıların COVID-19 tanılı bir hastanın tedavi değişikliği kararını verme oranı, 24-30 yaş ve 41-50 yaş hekimlere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştı (sırasıyla, $p=0,015$; $p<0,05$). Hekimlerin "Kendiniz COVID-19 tanılı bir hastanın tedavi değişikliği kararını verebilir misiniz?" ifadesine verdikleri cevapların dağılımları, uzmanlık alanına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi. Dahili branşlarda uzman olan hekimlerin COVID-19 tanılı bir hastanın tedavi değişikliği kararını verme oranı, aile hekimliği, cerrahi branşlar ve laboratuvar branşlarında uzman hekimlere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştı (sırasıyla, $p=0,001$; $p<0,01$). Acilde uzman olan hekimlerin COVID-19 tanılı bir hastanın tedavi değişikliği kararını verme oranı, laboratuvar branşlarında uzman hekimlere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştı (sırasıyla, $p=0,001$; $p<0,01$). Hekimlerin "Kendiniz COVID-19 tanılı bir hastanın yoğun bakım ihtiyaçlarını giderebilir misiniz?" ifadesine ver-

dikleri cevapların dağılımları, cinsiyetlere, yaş ve uzmanlık sürelerine göre istatistiksel olarak farklılık göstermemekte idi (sırasıyla, $p:0,247$; $0,450$; $0,963$). Hekimlerin "Kendiniz COVID-19 tanılı bir hastanın yoğun bakım ihtiyaçlarını giderebilir misiniz?" ifadesine verdikleri cevapların dağılımları, uzmanlık alanına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte idi (sırasıyla, $p=0,001$; $p<0,01$). Uzmanlık alanı acil olan olguların COVID-19 tanılı bir hastanın yoğun bakım ihtiyaçlarını giderebilme oranı, uzmanlık alanı aile hekimliği, cerrahi branşlar ve laboratuvar branşları olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştı. Laboratuvar branşlarında uzman olan doktorların COVID-19 tanılı bir hastanın yoğun bakım ihtiyaçlarını giderebilme oranı, dahili branşlarda ve cerrahi branşlarda uzman olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştı. Kadın hekimlerin pandemi döneminde hastalık ve takip süreci hakkında yüz yüze eğitim alma oranı, erkek hekimlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştı (sırasıyla, $p=0,005$; $p<0,01$). Hekimlerin "Pandemi döneminde görevlendirme öncesinde hastalık ve takip süreci hakkında yüz yüze eğitim aldınız

mı?” ifadesine verdikleri cevapların dağılımları, yaşa, uzmanlık alanı ve uzmanlık sürelerine göre istatistiksel olarak farklılık göstermemekte idi (sırasıyla, p:0,873; p:0,120; p:0,176). Hekimlerin “Pandemi döneminde görevlendirme öncesinde hastalık ve takip süreci hakkında çevrimiçi eğitim aldınız mı?” ifadesine verdikleri cevapların dağılımları, cinsiyetlere, yaşa ve uzmanlık alanına göre istatistiksel olarak farklılık göstermemekte idi (sırasıyla, p:0,623; 0,176; 0,143). Hekimlerin “Pandemi döneminde görevlendirme öncesinde hastalık ve takip süreci hakkında çevrimiçi eğitim aldınız mı?” ifadesine verdikleri cevapların dağılımları, uzmanlık süresine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte idi. Uzmanlık süresi 25 yıl ve üzeri olan hekimlerin çevrimiçi eğitim alma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştı (sırasıyla, p=0,044; p<0,05). Hekimlerin “Pandemi döneminde görevlendirmeniz süresince COVID-19 tanılı hasta takip ve tedavi güncellemeleri hakkında çevrimiçi/yüz yüze eğitim aldınız mı?” ifadesine verdikleri cevapların dağılımları, cinsiyetlere ve yaşa göre istatistiksel olarak farklılık göstermemekte idi (sırasıyla, p:0,371; 0,224). Hekimlerin “Pandemi döneminde görevlendirmeniz süresince COVID-19 tanılı hasta takip ve

tedavi güncellemeleri hakkında çevrimiçi/yüz yüze eğitim aldınız mı?” ifadesine verdikleri cevapların dağılımları, uzmanlık alanına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte idi. Dahili branşlarda uzman olan hekimlerin pandemi döneminde görevlendirme süresince COVID-19 tanılı hasta takip ve tedavi güncellemeleri hakkında çevrimiçi/yüz yüze eğitim alma oranı, aile hekimi uzmanlarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştı (sırasıyla, p=0,003; p<0,01). Hekimlerin “Pandemi döneminde görevlendirmeniz süresince COVID-19 tanılı hasta takip ve tedavi güncellemeleri hakkında çevrimiçi/yüz yüze eğitim aldınız mı?” ifadesine verdikleri cevapların dağılımları, uzmanlık süresine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte idi. Uzmanlık süresi 25 yıl ve üzeri olan hekimlerin çevrimiçi/yüz yüze eğitim alma oranı, 0-5, 6-10, 11-15, 16-20 yıllık uzmanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştı (sırasıyla, p=0,001; p<0,01) (Tablo 3).

Hekimlerin “COVID-19 tanılı hasta takip ettiğiniz sürece diğer uzmanlık alanlarından destek alma imkânınız oldu mu?” ifadesine verdikleri cevapların dağılımları, cinsiyetlere, yaşa, uzmanlık alanı ve

Tablo 3. Hekimlerin anket sorularına verdikleri cevapların değişkenlere göre karşılaştırılması.

Covidli Bir Hastanın Tedavi Değişikliği Kararını Verebilme Yetkinliğine Sahip Olma					
Değişkenler	Özellikler	Hayır (n:99)	Evet (n:228)	Emin değilim (n:116)	p ^a
Cinsiyet	Erkek	37 (21,8)	90 (52,9)	43 (25,3)	0,886
	Kadın	62 (22,7)	138 (50,5)	73 (26,7)	
Yaş	24-30	17 (25,0)	26 (38,2)	25 (36,8)	0,015*
	31-40	46 (22,1)	114 (54,8)	48 (23,1)	
	41-50	30 (27,5)	49 (45,0)	30 (27,5)	
	≥51	6 (10,3)	39 (67,2)	13 (22,4)	
Uzmanlık alanı	Acil	2 (8,0)	14 (56,0)	9 (36,0)	0,001**
	Aile Hekimliği	14 (34,1)	13 (31,7)	14 (34,1)	
	Dahili branşlar	29 (13,6)	150 (70,1)	35 (16,4)	
	Cerrahi Branşlar	41 (29,7)	48 (34,8)	49 (35,5)	
	Laboratuvar Branşları	13 (52,0)	3 (12,0)	9 (36,0)	
Uzmanlık Süreleri	0-5 yıl	43 (23,5)	89 (48,6)	51 (27,9)	0,056
	6-10 yıl	23 (25,0)	47 (51,1)	22 (23,9)	
	11-15 yıl	19 (26,4)	35 (48,6)	18 (25,0)	
	16-20 yıl	6 (20,0)	13 (43,3)	11 (36,7)	
	21-25 yıl	8 (22,9)	18 (51,4)	9 (25,7)	
	25 ve üzeri	0 (0,0)	26 (83,9)	5 (16,1)	

^a: Pearson Chi-Square Test; *: p<0,05; **: p<0,01.

Tablo 3. Hekimlerin anket sorularına verdikleri cevapların değişkenlere göre karşılaştırılması (Devam).

Covid bir Hastanın Yoğun Bakım İhtiyaçlarını Gidirebilme Durumu					
Değişkenler	Özellikler	Hayır (n:95)	Evet (n:308)	Emin değilim (n:40)	p^a
Cinsiyet	Erkek	30 (17,6)	122 (71,8)	18 (10,6)	0,247
	Kadın	65 (23,8)	186 (68,1)	22 (8,1)	
Yaş	24-30	14 (20,6)	49 (72,1)	5 (7,4)	0,450
	31-40	51 (24,5)	142 (68,3)	15 (7,2)	
	41-50	17 (15,6)	78 (71,6)	14 (12,8)	
	≥51	13 (22,4)	39 (67,2)	6 (10,3)	
Uzmanlık alanı	Acil	1 (4,0)	24 (96,0)	0 (0,0)	0,001**
	Aile Hekimliği	12 (29,3)	26 (63,4)	3 (7,3)	
	Dahili branşlar	40 (18,7)	157 (73,4)	17 (7,9)	
	Cerrahi Branşlar	28 (20,3)	92 (66,7)	18 (13,0)	
	Laboratuvar Branşları	14 (56,0)	9 (36,0)	2 (8,0)	
Uzmanlık Süreleri	0-5 yıl	40 (21,9)	129 (70,5)	14 (7,7)	0,963
	6-10 yıl	21 (22,8)	64 (69,6)	7 (7,6)	
	11-15 yıl	15 (20,8)	49 (68,1)	8 (11,1)	
	16-20 yıl	6 (20,0)	21 (70,0)	3 (10,0)	
	21-25 yıl	6 (17,1)	26 (74,3)	3 (8,6)	
	25 ve üzeri	7 (22,6)	19 (61,3)	5 (16,1)	
Pandemi döneminde görevlendirme öncesinde hastalık ve takip süreci hakkında yüz yüze eğitim alma durumu					
Değişkenler	Özellikler	Hayır (n:371)	Evet (n:72)	Emin değilim	p^a
Cinsiyet	Erkek	153 (90,0)	17 (10,0)	0 (0,0)	0,005**
	Kadın	218 (79,9)	55 (20,1)	0 (0,0)	
Yaş	24-30	58 (85,3)	10 (14,7)	0 (0,0)	0,873
	31-40	171 (82,2)	37 (17,8)	0 (0,0)	
	41-50	93 (85,3)	16 (14,7)	0 (0,0)	
	≥51	49 (84,5)	9 (15,5)	0 (0,0)	
Uzmanlık alanı	Acil	20 (80,0)	5 (20,0)	0 (0,0)	0,120
	Aile Hekimliği	33 (80,5)	8 (19,5)	0 (0,0)	
	Dahili branşlar	172 (80,4)	42 (19,6)	0 (0,0)	
	Cerrahi Branşlar	122 (88,4)	16 (11,6)	0 (0,0)	
	Laboratuvar Branşları	24 (96,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	
Uzmanlık Süreleri	0-5 yıl	152 (83,1)	31 (16,9)	0 (0,0)	0,176
	6-10 yıl	71 (77,2)	21 (22,8)	0 (0,0)	
	11-15 yıl	63 (87,5)	9 (12,5)	0 (0,0)	
	16-20 yıl	27 (90,0)	3 (10,0)	0 (0,0)	
	21-25 yıl	33 (94,3)	2 (5,7)	0 (0,0)	
	25 ve üzeri	25 (80,6)	6 (19,4)	0 (0,0)	
Pandemi döneminde görevlendirme öncesinde hastalık ve takip süreci hakkında çevrimiçi eğitim aldınız mı?					
Değişkenler	Özellikler	Hayır (n:267)	Evet (n:176)	Emin değilim	p^a
Cinsiyet	Erkek	100 (58,8)	70 (41,2)	0 (0,0)	0,623
	Kadın	167 (61,2)	106 (38,8)	0 (0,0)	
Yaş	24-30	42 (61,8)	26 (38,2)	0 (0,0)	0,176
	31-40	135 (64,9)	73 (35,1)	0 (0,0)	
	41-50	60 (55,0)	49 (45,0)	0 (0,0)	
	≥51	30 (51,7)	28 (48,3)	0 (0,0)	
Uzmanlık alanı	Acil	12 (48,0)	13 (52,0)	0 (0,0)	0,143
	Aile Hekimliği	29 (70,7)	12 (29,3)	0 (0,0)	
	Dahili branşlar	120 (56,1)	94 (43,9)	0 (0,0)	
	Cerrahi Branşlar	91 (65,9)	47 (34,1)	0 (0,0)	
	Laboratuvar Branşları	15 (60,0)	10 (40,0)	0 (0,0)	
Uzmanlık Süreleri	0-5 yıl	114 (62,3)	69 (37,0)	0 (0,0)	0,044*
	6-10 yıl	57 (62,0)	35 (38,0)	0 (0,0)	
	11-15 yıl	40 (55,6)	33 (44,4)	0 (0,0)	
	16-20 yıl	20 (66,7)	10 (33,3)	0 (0,0)	
	21-25 yıl	25 (71,4)	10 (28,6)	0 (0,0)	
	25 ve üzeri	11 (35,5)	20 (64,5)	0 (0,0)	

*^a: Pearson Chi-Square Test; *: p<0,05; **: p<0,01.

Tablo 3. Hekimlerin anket sorularına verdikleri cevapların değişkenlere göre karşılaştırılması (Devam).

Pandemi döneminde görevlendirmeniz süresince covid 19 tanılı hasta takip ve tedavi güncellemeleri hakkında çevrimiçi/yüz yüze eğitim alma					
Değişkenler	Özellikler	Hayır (n:283)	Evet (n:160)	Emin değilim	p ^a
Cinsiyet	Erkek	113 (66,5)	57 (33,5)	0 (0,0)	0,371
	Kadın	170 (62,3)	103 (37,7)	0 (0,0)	
Yaş	24-30	48 (70,6)	20 (29,4)	0 (0,0)	0,224
	31-40	136 (65,4)	72 (34,6)	0 (0,0)	
	41-50	68 (62,4)	41 (37,6)	0 (0,0)	
	≥51	31 (53,4)	27 (46,6)	0 (0,0)	
Uzmanlık alanı	Acil	14 (56,0)	11 (44,0)	0 (0,0)	0,003**
	Aile Hekimliği	35 (85,4)	6 (14,6)	0 (0,0)	
	Dahili branşlar	121 (56,5)	93 (43,5)	0 (0,0)	
	Cerrahi Branşlar	95 (68,8)	43 (31,2)	0 (0,0)	
	Laboratuvar Branşları	18 (72,0)	7 (28,0)	0 (0,0)	
Uzmanlık Süreleri	0-5 yıl	121 (66,1)	62 (33,9)	0 (0,0)	0,001**
	6-10 yıl	56 (60,9)	36 (39,1)	0 (0,0)	
	11-15 yıl	51 (70,8)	21 (29,2)	0 (0,0)	
	16-20 yıl	19 (63,3)	11 (36,7)	0 (0,0)	
	21-25 yıl	27 (77,1)	8 (22,9)	0 (0,0)	
	25 ve üzeri	9 (29,0)	22 (71,0)	0 (0,0)	

^a: Pearson Chi-Square Test; *: p<0,05; **: p<0,01.

Tablo 4. Covid 19 tanılı hasta takip sürecinde diğer uzmanlık alanlarından destek alma durumuna göre değerlendirilmesi.

Covid 19 tanılı hasta takip ettiğiniz sürece diğer uzmanlık alanlarından destek alma					
Değişkenler	Özellikler	Hayır (n:38)	Evet (n:400)	Emin değilim (n:5)	p ^b
Cinsiyet	Erkek	18 (10,6)	151 (88,8)	1 (0,6)	0,364
	Kadın	20 (7,3)	249 (91,2)	4 (1,5)	
Yaş	24-30	8 (11,8)	60 (88,2)	0 (0,0)	0,261
	31-40	14 (6,7)	192 (92,3)	2 (1,0)	
	41-50	13 (11,9)	95 (87,2)	1 (0,9)	
	≥51	3 (5,3)	53 (91,4)	2 (3,4)	
Uzmanlık alanı	Acil	1 (4,0)	24 (96,0)	0 (0,0)	0,329
	Aile Hekimliği	3 (7,3)	37 (90,2)	1 (2,4)	
	Dahili branşlar	17 (7,9)	194 (90,7)	3 (1,4)	
	Cerrahi Branşlar	11 (8,0)	126 (91,4)	1 (0,7)	
	Laboratuvar Branşları	6 (24,0)	19 (76,0)	0 (0,0)	
Uzmanlık Süreleri	0-5 yıl	17 (9,3)	164 (86,9)	2 (1,1)	0,126
	6-10 yıl	7 (7,6)	85 (92,4)	0 (0,0)	
	11-15 yıl	5 (6,9)	67 (93,1)	0 (0,0)	
	16-20 yıl	6 (20,0)	23 (76,7)	1 (3,3)	
	21-25 yıl	2 (5,7)	31 (88,6)	2 (5,7)	
	25 ve üzeri	1 (3,2)	30 (96,8)	0 (0,0)	

^b: Fisher Freeman Halton Test..

uzmanlık süresine göre istatistiksel olarak farklılık göstermemekte idi (p>0,05) (Tablo 4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

SARS-CoV-2 ilişkili hastalıklar tüm dünyada ölümcül seyrine devam etmekte olup Dünya Sağlık Örgütü bu durumu “Uluslararası Kamu Sağlığı Acil Durumu” ilan etmiştir. Ülkemiz Sağlık Bakanlığı; Pandemi İnfluenza Ulusal Hazırlık Planında; “şiddeti belirsin ve uzun süreli karmaşık bir acil” olarak tanımla-

nan bu durumla mücadele kapsamında birçok tedbir öngörmüştür. Yayınladığı genelge ile salgın sürecinde tüm hekimlerin, diğer sağlık çalışanlarının ve diğer kurum çalışanlarının branşı ve çalıştığı birim fark etmeksizin, ilgili hastaların görüldüğü birimlere gerekli desteğin sağlanması konusunda kurum yöneticilerinin uygun planlamaları yapması gerektiği belirtilmiştir.⁴

Çalışmanın geneli üç temel üzerine oturtularak yorumlanabilir. Birincisi, hekimlerin pandemide neye

odaklı çalışmak durumunda kaldıklarıdır. İkinci grup sorular daha çok, hekimlerin yeterli hissedip hissetmedikleri, daha çok kimlerden destek aldıkları, konsültasyon sıklığı ve dağılımına yöneliktir. Üçüncü soru grubu ise, daha çok hangi tedavi modalitelerinin kullanıldığına ve yaşanan komplikasyonlara yönelik sorulardan oluşmaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarında; acil triyaj, acil servis takibi, nazo+orofarangeal sürüntü alınması, servis ve yoğun bakım hastası takibi, pandemi polikliniğinde hasta muayenesi olmak üzere farklı sahalarda hekimlerin çalıştığını görmekteyiz. Çalışmaya katılan hekimlerimizin en sık olarak hastanelerde COVID-19 sürüntü örneği almakla görevlendirilmiş olduğunu ve ikinci sırada ise servislerde hasta takip ettiğini görmekteyiz. Ülkemiz hekimlerinin branş gözetmeksizin, pandeminin tüm sahalarında görev aldığını ve tıp fakültesi mezunu olmanın pandeminin tüm sahalarında görevlendirilebilmeyi beraberinde getirdiğini ve dünyada da, benzer görev paylaşımının yapıldığını, Balakumar ve arkadaşlarının genel cerrahi branşı hekimler olarak paylaştıkları tecrübelerden görebilmekteyiz.⁵ Yine bir plastik cerrah olan Taub, eğitimlerinin basamaklarında cerrahi eğitim içerisinde asit baz durumu değerlendirme, mekanik ventilasyon kararı verme gibi yeteneklerin, kendilerine eğitimleri sırasında kazandırıldığını ve plastik cerrah olarak kendilerini bu konularda yetiştirmiş hissettiklerini belirtmektedir.⁶ Çalışmamızda, hekimlik mesleki tecrübesi 0-5 yıl arasında olan grup en fazla sayıda olup, genç doktorların pandemi yönetiminde görev aldığını göstermektedir. Çalışmamıza katılan hekimlerin neredeyse yarısını dahili branş hekimleri oluşturmakta olup, bu durumu COVID-19 ilişkili solunum yetmezliği tablosunu dahili branşların tedavi sürecine daha yatkın olması ile açıklayabiliriz ancak yine yukarıda bahsettiğimiz gibi, pratisyen hekimlerden pre-klinik branşlara kadar her sahadan hekimin tecrübe ve yardımına ihtiyaç duyulan zamanlardayız. Tedavi sürecini yönetebilme ve kendini yeterli hissetme konusunda, çalışmaya katılan hekimlerin % 51,5'i tedavi sürecini yönetmede kendini yeterli hissettiğini belirtmiştir. Cinsiyetin ve uzmanlık süresinin de dahil edildiği parametreler arasında, kendini daha yetkin hisseden hekim grubu 51 yaş ve üzeri hekimler olmuştur. Bu durum meslekte geçirilen yıllara bağlansa da bu hekim grubunun aslında COVID-19 enfeksiyon bulaşı için de nispeten daha riskli bir yaş grubu olduğunu söylemeliyiz. Yine dahili branşların, diğer hekimlik sahalarına kıyaslandığında kendilerini COVID-19 tedavisinde daha yeterli hissettiklerini görmekteyiz. Dahili branş hekimlerinden özellikle iç hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve göğüs hastalıkları daha önce MERS-CoV ve influenza virüs salgınlarında solunum yetmezliği, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis-septik şok ve gelişen çoklu organ yetmezliklerinde

kendilerini tecrübe etme fırsatını bulmuşlardır. Bu tür salgınlarda ve ileri solunum yetmezliği gelişen diğer hastalarda vasopressör gerekliliği, sıvı tedavisi yönetimi, oksijen tedavisinden mekanik ventilatör ve ekstrakorporeal tedavilere kadar süren yolda kendilerini daha tecrübeli hissetmektedirler. Nitekim bu tecrübe COVID-19 pandemisi sürecinde hasta takibinde de özgüvenlerinin daha yüksek olmasının nedenlerinden olabilir.

Soruyu, "COVID-19 hastalarının yoğun bakım ihtiyaçlarını değerlendirebilme konusunda yeterli hissediyor musunuz?" olarak sorduğumuzda, çalışmaya katılan hekimlerin %9,5'inin bu konuda yeterli hissettiğini ancak özellikle acil servis uzmanlarının bu konuda en yüksek seviyede yeterli hissettiklerini görmekteyiz. Pandemi yoğun bakım ünitelerinde yaşanan yer sıkıntısı nedeni ile; acil serviste mekanik ventilatör, sürekli renal replasman tedavisi (CRRT), vasopressör ihtiyacı olan COVID-19 hastaları acil servis hekimleri tarafından acil servislerin birer "acil-yoğun bakım ünitesi"ne (emergence intensive care unit) çevrilmesi ile bu tedavileri başarı ile sürdürdüğünü görebilmekteyiz. Yine bir başka sorumuzda da diğer branşlardan rahatlıkla yardım alabilen uzmanların yine acil servis doktorları olduğunu görmekteyiz. Acil servislerin ve yoğun bakımın pandemi döneminde büyük bir hasta başvurusuna maruz kaldıkları görülmektedir.

COVID-19 pandemisi, tüm branş hekimlerinin tanı ve tedavi sahalarında görevlendirilmesi ile birlikte, pandemiye özgü hizmet içi eğitim ihtiyacını da beraberinde getirmiştir. Pandemi sürecinin etkin yönetilmesi için her aşamada mesleki gelişimin gerekliliği ön plana çıkmakta ve "hizmet içi eğitim" kavramı daha da önem kazanmaktadır.^{7,8} Bu hizmet içi eğitim süreçleri de bir kısmı yüz yüze ancak daha büyük bir kısmı da bireyler arası teması azaltmak hedefi ile tercihen uzaktan eğitim-online eğitim şeklinde gerçekleştirilmektedir. COVID-19'un tanı ve tedavi basamaklarında yaşanan neredeyse "günlük" değişimler, sağlık çalışanlarına profesyonel bir eğitim veren ekip tarafından güncel bilgilerin sunulmasını zorunlu hale getirmektedir. Sağlık Bakanlığı Hizmet İçi Eğitim Yönetmeliği'nde de ilgili çalışanların günün koşullarına uygun olarak yetişmeleri ve görevin gerektirdiği bilgi, beceri ve davranışlara sahip olmalarını sağlamak; etkinlik ve tutumluluk bilinci ile yetiştirilerek verimliliklerini artırmak ve daha üst görevlere hazırlanmaları amaçlanmaktadır.⁹ Bu bağlamda, çalışmaya katılan hekimlerimizin pandemi sahasında görevlendirilmeleri öncesi ve sırasında hizmet içi eğitim alıp almadıkları sorgulanmıştır. Farklı sağlık kurumlarından katılımcıların %87'si pandemiye görevlendirilmeden önce yüz yüze olarak salgın hakkında hizmet içi eğitim almadıklarını söylemişlerdir. Yine ankete katılan hekimlerden %39'u pandemi ile ilgili çevrimiçi uzaktan eğitim almış,

bilgi güncellemesi yapmak adına çevrimiçi eğitim alan hekim oranı da ancak %36 olmuştur. Pandemi sürecinde yüz yüze eğitim başta olmak üzere, eğitici-öğrenenin farklı yerlerde olduğu, istenilen zamanda öğrenme ve öğretme faaliyetlerinin bilgi ve iletişim teknolojileri aracılığıyla gerçekleştiği bir sistem olarak tanımlanan uzaktan eğitim sistemi, sağlık kurumları için de önemli bir öğrenme yöntemi haline gelmektedir.¹⁰⁻¹³ Ancak özellikle bu dönemde görülmüştür ki öncesinde veya pandemi sürecinde hizmet içi eğitim alınamamış olsa da konsültasyon ve tedavi sürecinde hekimler arası işbirliği ile bu açık hekimlerin kendi inisiyatifleriyle giderilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda, hasta yönetimi konusunda çoğu hekimde özgüven ya da bilgi-tecrübe eksikliği izlenmemiş olsa da, pandemi ile ilgili bilgi güncellemelelerinin ve hizmet içi eğitim oranlarının artırılmasının sonuçları daha da iyileştireceği açıktır.

Hekimlerin COVID-19 tedavi yönelimleri ve yaşadıkları komplikasyonları değerlendirecek olursak; ilk olarak hekimlerin en çok hangi tedavi ajanını kullandığı sorusuna alınan cevap %97 ile favipiravir olmuştur. Ribonükleotid analogu ve selektif viral RNA polimeraz enzim inhibitörü olarak favipiravir; RNA virüslerine karşı yaygın antiviral aktiviteye sahip olabilir, böylece viral genomun transkripsiyonunu ve replikasyonunu önleyebilir.¹⁴ Bu etkileri doğrultusunda pek çok ülkede COVID-19 tedavisinde kendine yer bulmuş bir ilaçtır. Ancak; dokuz çalışmanın incelendiği Hassanipour ve arkadaşlarının yayınladığı meta analizde; favipiravirin orta ve ağır hastalarda kullanılmasının mortaliteye anlamlı katkısının olmadığı paylaşılmıştır ve bu durumun muhtemelen COVID-19 tanısı konulduğunda antivirallerin başlanma süresinde gecikilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.¹⁵ Favipiravir, Ekim 2021 tarihine kadar TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi'nde önerilerek, ilk sıra olarak hepimiz tarafından hastalarımızın tedavisinde kullanılmıştır. Son TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 Pandemisi Bilimsel Kurul güncellemesi ile favipiravir kullanma tercihi klinisyene bırakılmıştır.¹⁶ Antiinflamatuvar tedavilerden ya da destek tedavi olarak adlandırabileceğimiz ajanlardan ise hekimlerin en çok düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımına yöneldikleri görülmektedir ki COVID-19'un patofizyolojik açıdan tromboemboliye eğilim yaratan bir endotel hastalığı olduğu görüşünden yola çıkılacak olursa doğru bir uygulama gibi gözükmektedir. Burada dikkatimizi çeken nokta, %4,7 hekimin steroid, DMAH, anti-sitokin tedaviler, asetil salisilik asit gibi herhangi bir ajan kullanmayı tercih etmemiş olmasıdır. Bu hekim grubunda, çalışmamızda sorgulanmamış olsa da, hastalara etkinliği kanıtlanmamış herhangi bir ajan uygulamaktan çekinmiş olabileceklerini düşünmekteyiz. Şunu eklemek isteriz ki, kritik hasta yönetimi söz konusu olduğunda iyi klinik uygulamalar, kesin

tedavisi henüz bulunmayan bu hastalık takibinde etkinliği henüz kanıtlanmamış medikal tedaviler kadar etkin hatta belki daha üstün kabul edilebilir.

Çalışmamızda hekimlerin en sık karşılaştığı COVID-19 ilişkili komplikasyon beklenen ile uyumlu olarak ağır pnömoni olmuştur. Burada ikinci sıklıkta karşılaşılan komplikasyonun pulmoner emboli olması, hipoksik solunum yetmezliği ile seyreden COVID-19 ARDS vakalarında, ARDS ilişkili patofizyoloji yanında vasküler endotelin hasarı ile gelişen muhtemel embolilerin de akla getirilmesi gerektiğini hatırlatmaktadır. COVID-19 hastalarında da inflamasyon, hipoksi, immobilizasyon, endotel hasarı ve yaygın damar içi koagülasyona bağlı koagülopatiler sık görülmektedir ancak bu konuda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.¹⁷ COVID-19 hastalarının %20-30'unda pulmoner vasküler yatakta mikro ve makro trombüsler izlenmiştir.^{18,19} Çalışmamızda, pulmoner emboli tanısı konulma kriterleri veya tanı yöntemi sorgulanmadığı için belirtememekteyiz. Ancak olasılıkla, ARDS ve pulmoner tromboembolizm koincidansı ile hekimlerimiz tarafından sıkça karşılaşıldığı şeklinde yorumlayabiliriz.

Sonuç olarak uyguladığımız üç temel planda anketimizin sonuçlarına baktığımızda, hekimlerimizin pandeminin her alanında özveriyle çalışmakta oldukları, yeterli hizmet içi güncel bilgi ile kendilerini yenileyemediklerini ancak buna rağmen kendilerini sağaltımın her ayağında yeterli hissettiklerini söyleyebiliriz. Özellikle tedavi önerilerinin çok hızlı değiştiği, doğru zannettiğimiz sonuçların bir anda yanlış döndüğü bir salgında, hizmet içi bilgi akışının daha etkin sürdürülmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Tarih: 31/03/2021, karar no: 248).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir - OF; Veri Toplanması - OF, SİŞ, BİF; Analiz ve Yorum - OF, SİŞ; Literatür Taraması - BİF; Makale yazımı - OF, SİŞ, BİF.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

KAYNAKLAR

1. Kouzy R, Abi Jaoude J, Kraitem A, et al. Coronavirus goes viral: Quantifying the COVID-19 misinformation epidemic on Twitter. *Cureus*. 2020;12(3):e7255. doi:10.7759/cureus.7255
2. Doan, QH, Tran, NN, Than, MH, et al. Depression, anxiety and associated factors among front-line hospital healthcare workers in the fourth wave of COVID-19: Empirical findings from Vietnam. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(1):3. doi:10.3390/tropicalmed7010003
3. Uyurdağ N, Eskicioğlu G, Aksu S, Soyata AZ. COVID-19 pandemisi sırasında sağlık çalışanla-

- rında psikososyal etkilenme ile ilişkili risk etkenleri ve koruyucu etkenler: Bir sistematik derleme. *Anadolu Klin.* 2021;26(1):122-140. doi:10.21673/anadoluklin.783596
4. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı-2019. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasicihastaliklar-haberler/ulusal-pandemi-hazirlik-plani.html> . Erişim tarihi 2019.
 5. Balakumar C, Montauban P, Rait J, et al. Surgeons' response to COVID-19 - Preparing from the sideline. *Br J Surg.* 2020;107(7):e192. doi:10.1002/bjs.11647
 6. Taub PJ. Plastic surgeons in the time of a pandemic: Thoughts from the front line. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(2):458-459. doi:10.1097/PRS.00000000000007119
 7. Gürer A, Gemlik HN. COVID-19 pandemisi sürecinde sahada olan sağlık çalışanlarının yaşadıkları sorunlar ve çözüm önerileri üzerine nitel bir araştırma. *Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi.* 2020;4(2):45-52. doi:10.29228/JOHSE.3
 8. Vatan F, Ünsal Avdal E, Yağcan H, Şanlı D. COVID-19 pandemisi ve hemşirelik eğitimi derneği faaliyetleri. *HEAD.* 2020;17(4):369-373.
 9. Sağlık Bakanlığı. Hizmet İçi Eğitim Yönetmeliği. <https://shgm.saglik.gov.tr/TR,9838/yonetmelik.html> . Erişim Tarihi 12 Kasım 2020.
 10. Duygulu S, Başaran Açıl S, Kuruca Özdemir E, Erdat Y. COVID-19 salgını: Yönetici hemşirelerin rol ve sorumlulukları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi.* 2020;7(Özel Sayı):34-46.
 11. İşman A. Uzaktan Eğitim. Geliştirilmiş 4. Baskı. Ankara: Pegem Akademi; 2011.
 12. Fidan M. Distance education students' attitudes towards distance education and their epistemological beliefs. *HU Journal of Education.* 2016;31(3):536-550. doi:10.16986/HUJE.2016016666
 13. Kaçan A, Gelen İ. Türkiye'deki uzaktan eğitim programlarına bir bakış. *Uluslararası Eğitim Bilim ve Teknoloji Dergisi.* 2020;6(1):1-21.
 14. Pérez-García, A, Alma VO, Hernández-Medel, M, et al. A randomized, controlled study on the safety and efficacy of maraviroc and/or favipiravir vs currently used therapy in severe covid-19 adults. *COMVIVIR” Trial.* 2020;PREPRINT (Version 1). doi:10.21203/rs.3.rs-136884/v1
 15. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani, B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of favipiravir in treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep.* 2021;26(11):11022. doi:10.1038/s41598-021-90551-6
 16. TC. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması 20 Aralık 2021, Ankara.
 17. Tamburello A, Bruno G, Marando M. COVID-19 and pulmonary embolism: Not a coincidence. *EJCRIM.* 2020;7(6):00192. doi:10.12890/2020_001692
 18. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1421-1424. doi:10.1111/jth.14830
 19. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013

Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hipertiroidili Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğunun DEXA ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Bone Mineral Density with DEXA in Hyperthyroid Patients Treated with Radioactive Iodine Treatment

¹Huri Tilla ILCE

¹Sakarya University Faculty of Medicine Department of Nuclear Medicine, Sakarya Turkey

Huri Tilla Ilce: <https://orcid.org/0000-0002-8672-707X>

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada hipertiroidili hastalarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve radyoaktifiyot (RAI) tedavisinin araştırılması ve RAI tedavisinin KMY üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Sonuçlar güncel literatürle gözden geçirildi.

Materyal ve Metot: Hipertiroidi nedeniyle RAI uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası, tiroid sintigrafileri, tiroid fonksiyonları ve kemik dansitometresi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 58,4±11,1 olan 46 hasta (31 kadın, 15 erkek) incelendi. Hastaların 3'ü (%7) Graves' hastalığı (GH), 24'ü (%52) toksik adenom (TA), 19'u (%41) toksik multi nodüler guatr (TMNG) idi. RAI öncesi ortalama değerler; TSH 0,005 IU/mL, sT3 12,33 pmol/L, sT4 17,38 pmol/L, vertebra T skoru (-)1,15, Z skoru 0,33, KMY 0,99g/cm², femur T Skoru (-)1,30, Z Skoru 0, KMY 0,83g/cm² idi. RAI tedavisinden bir yıl sonra ortalama değerler; TSH 1,19 IU/mL, sT3 3,44 pmol/L, sT4 11,33 pmol/mL, vertebra T skoru (-) 0,85, Z skoru 0,04, KMY 1,03g/cm², femur T Skoru (-)1,0, Z Skoru 0,30, KMY 0,87 g/cm² idi.

Sonuç: Seçilmiş hipertiroidili hastalarda RAI başarı ile uygulanabilir. Hipertiroidi sırasında oluşan KMY'deki azalma RAI sonrası düzelmektedir. Sonuçlar güncel literatürle uyumludur.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, kemik mineral yoğunluğu, radyoaktif iyot

ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate bone mineral density (BMD) and radioactive iodine (RAI) treatment in patients with hyperthyroidism and to evaluate the effects of RAI treatment on BMD. The results were reviewed with current literature.

Materials and Methods: Thyroid scintigraphy, thyroid functions, DEXA results of patients were evaluated before and after RAI.

Results: Forty-six patients (31 female, 15 male) with a mean age of 58.4±11.1 were studied. Three (7%) patients had Graves' disease (GH), 24 (52%) toxic adenomas (TA), 19 (41%) toxic multinodular goiters (TMNG). Mean values before RAI; TSH 0.005 IU/mL, fT3 12.33 pmol/L, fT4 17.38 pmol/L, vertebral T score (-)1.15, Z score 0.33, BMD 0.99g/cm², femur T-Score (-)1.30, Z-Score 0, BMD 0.83 was g/cm². Mean values after RAI; TSH 1.19 IU/mL, fT3 3.44 pmol/L, fT4 11.33 pmol/mL, vertebral T score (-) 0.85, Z score 0.04, BMD 1.03g/cm², femur T-Score (-) 1.0, Z-Score 0.30, BMD 0.87 was g/cm².

Conclusion: RAI can be successfully used in selected patients with hyperthyroidism. The decrease in BMD improves after RAI. The results are consistent with current literature.

Keywords: Bone mineral density, hyperthyroidism, radioactive iodine

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Huri Tilla Ilce
Sakarya University School of Medicine Department of Nuclear
Medicine Sakarya Turkey
Tel: +905336214910
E-mail: hilce@sakarya.edu.tr

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 22/02/2022
Kabul Tarihi/ Accepted: 16/03/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

Atf / Cited: Ilce HT. Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hipertiroidili Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Dexa ile Değerlendirilmesi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2022;7(2):232-238. doi: 10.26453/otjhs.1077111

INTRODUCTION

The primary causes of hyperthyroidism in adults are Graves' disease (GD), toxic adenoma (TA), and toxic multinodular goiter (TMNG). Hyperthyroidism is characterized by increased levels of free triiodothyronine (fT₃), free thyroxine (fT₄), and suppression of thyroid-stimulating hormone (TSH). The term thyrotoxicosis is a clinical syndrome characterized by an increase in the level of fT₃, fT₄, and/or both, and the acceleration of body metabolism because of suppression of TSH. While most patients with thyrotoxicosis have hyperthyroidism, in some patients' thyrotoxicosis depends on thyroiditis and intake of exogenous thyroid hormones.¹

The primary treatment options for hyperthyroidism are antithyroid drugs, radioactive iodine (RAI) therapy, and surgery. The use of treatment options varies according to thyroid centers. Although antithyroid drugs are generally selected as the initial treatment, the permanent cure rate is low, and the recurrence rate is high when the treatment is stopped. Furthermore, there are side effects of drugs, and problems encountered with patient compliance with regular medication intake.² Surgery is another option. The rate of complete treatment is high but serious complications such as recurrent laryngeal nerve injury, hypoparathyroidism, and temporary or permanent hoarseness may be encountered. Considering these negative consequences, RAI has been increasingly used to treat hyperthyroidism for many years because it has fewer complications. RAI improves hyperthyroidism by causing diffuse radiation thyroiditis in the gland-associated chronic inflammatory response, fibrosis, and atrophy. Mostly, it performs this with a single dose of treatment.^{3,4}

Physiological levels of thyroid hormones are essential for the healthy development of bone. Hyperthyroidism accelerates bone turnover and increases cortical bone porosity; it reduces cortical and trabecular bone mass and is more pronounced in cortical bone.⁵ There are not enough studies about the effects of RAI treatment on bone metabolism in hyperthyroid patients. Nevertheless, in our study, patients who received RAI treatment because of GD, TA, and TMNG were evaluated. It was aimed to evaluate the effects of improvement on bone metabolism with BMD measurements while hyperthyroidism was improving with RAI treatment and the results were reviewed with the current literature.

MATERIALS AND METHODS

Ethics Committee Approval: This study was designed by the Declaration of Helsinki Principles and approved by Sakarya University Faculty of Medicine Ethics Committee (Date: 03.01.2022, decision no: 560).

Forty-six patients who received RAI therapy for hyperthyroidism between 2007-2008 were included in this study. The hyperthyroidism diagnosis was made by clinical investigation, ultrasonography, thyroid function tests, and scintigraphy.

Basal TSH, fT₃, fT₄, and bone mineral densities of patients were measured before receiving RAI treatment.

Thyroid function tests were evaluated using the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method with Roche E170 device (Roche diagnostic immunoassay analyzers, Mannheim, Germany). Accordingly, reference intervals were fT₃: 3.1-6.8 pmol/L, fT₄: 12-20 pmol/L, TSH: 0.27-4.2 IU/mL.

BMD was evaluated by bone densitometry (DEXA). T-score of total vertebrae, Z-score of total vertebrae, BMD values of vertebrae, T-score of total femur, Z-score of total femur, BMD values of femur were measured by densitometry. Patients without osteoporosis were included in this study. We excluded patients with significant ophthalmopathy, thyroid malignancy, mental illness in this study.

The RAI treatment was administered in fixed doses. Treatment doses were 15 mCi for GD, 20 mCi for TA, and 25 mCi for TMNG. Fixed-dose application was preferred as there was no uptake device in our department.

The antithyroid drugs that the patients were taking were stopped ten days before the treatment. It was ensured that patients did not consume foods containing iodine. On the day of treatment, the patient was asked to fast to increase the RAI absorption. Before the application, the patient was informed by the physician about the necessary warnings, the success of the treatment, and possible complications. The routine rules that the patient should pay attention to before and after RAI treatment were explained and the precautions that the patient should follow after the treatment to protect from the side effects of RAI were explained.

TSH, fT₃, fT₄, and BMD levels of patients were measured in the first year after RAI treatment. Thyroid function tests were also performed at the third and sixth months to evaluate the patients' response to treatment.

Statistical Evaluation: Statistical evaluations were made using SPSS 24.0. Numerical data were evaluated by Kolmogorov-Smirnov, and Shapiro-Wilk tests to determine whether it fits the normal distribution. The difference before and after the RAI treatment was evaluated with the paired sample T-Test for normally distributed data, and the Wilcoxon signed ranks test for non-normally distributed data considering the symmetry assumption. Independent sample t-test or Mann-Whitney U test was used to compare numerical data between men and women

considering the distribution. Descriptive statistics of normally distributed data were given as mean±SD, and data with non-normal distribution were given as median, minimum and maximum values. The statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

To detect alterations in BMD in patients who were received RAI, thyroid function tests and BMD measurements before and after treatment were performed in 46 patients with hyperthyroidism for 1 year. Note that 31 (67%) of the patients were female and 15 (33%) were male. The mean age of women was 58.2±12.2, the mean age of men was 58.8±8.8, and the mean age of all patients was 58.4±11.1. Three of the patients (7%) were GD, 24 (52%) were TA, and 19 (41%) were TMNG. When the thyroid function values, the total vertebrae, and femur BMD values

of the patients before and after RAI treatment were compared, the results were found to be statistically significant. The results are summarized in Table 1.

It is observed that post-treatment levels of TSH increased, fT_3 and fT_4 decreased. There is an increase in BMD values except the vertebrae Z-score. The changes observed in thyroid functions and BMD levels were statistically significant ($p < 0.05$) (Table 1).

Table 2 shows the comparative thyroid function values of male and female patients before and after radioactive iodine treatment.

Table 3 shows comparative total vertebrae BMD values and the comparative total femur BMD values of female and male patients before RAI treatment.

Table 4 shows the comparative total vertebrae BMD values and the comparative total femur BMD values of female and male patients after RAI treatment.

Table 1. Thyroid function tests and bone mineral density average values before and after radioactive iodine treatment.

Parameters	Before RAI	After RAI	p-value
TSH IU/mL	0.005 [0.002–1.01]	1.19 [0.02–75]	<0.01
fT_3 pmol/L	12.33±5.80	3.44±0.95	<0.01
fT_4 pmol/L	17.38 [10.58–73.49]	11.33 [3.43–21.20]	<0.01
Total vertebrae T score	(-) 1.15 [(-)2.5–2.5]	(-) 0.85 [(-)2.5–2.5]	=0.03
Total vertebrae Z score	0.33 ±1.33	0.04±1.28	<0.01
Total Vertebrae BMD (g/cm ²)	0.99 [0.64–1.43]	1.03 [0.77–1.43]	<0.01
Total femur T score	(-) 1.30 [(-)2.5–1.0]	(-) 1.0 [(-)2.5–1.4]	<0.01
Total femur Z score	0 [(-)2.1–1.5]	0.30 [(-)1–1.8]	<0.01
Femur BMD (g/cm ²)	0.83 [0.56–1.09]	0.87 [0.59–1.13]	<0.01

TSH; Thyroid-stimulating hormone; fT_3 ; Free triiodothyronine; fT_4 ; free thyroxine; BMD: Bone mineral density; RAI: Radioactive iodine.

Table 2. Thyroid function tests before and after radioactive iodine treatment.

Before RAI	Female	Male	p
TSH IU/mL	0.005 (0.004–1.01)	0.005 (0.002–0.015)	NS
fT_3 pmol/L	11.31±5.32	14.42±6.37	NS
fT_4 pmol/L	19.13 (11.45–73.49)	15.69 (10.58–41.93)	NS
After RAI	Female	Male	P
TSH IU/mL	1.22 (0.05–35.4)	1.03 (0.02–75)	NS
fT_3 pmol/L	3.42 ±0.94	3.48±1	NS
fT_4 pmol/L	11.32 (3.43–21.20)	11.40 (10.25–18.79)	NS

TSH; Thyroid-stimulating hormone; fT_3 ; Free triiodothyronine; fT_4 ; free thyroxine; RAI: Radioactive iodine; NS: Nonsignificant.

Table 3. Total vertebrae bone mineral density and total femur bone mineral density values before radioactive iodine treatment.

Before RAI	Female	Male	p
Total vertebrae T score	(-) 1.40 [(-)2.5–2.5]	(-) 0.60 [(-)2.5–1.5]	NS
Total vertebrae Z score	(-) 0.29±1.37	(-) 0.41±1.26	NS
Total vertebrae BMD (g/cm ²)	0.96 [0.64–1.43]	1.08 [0.86–1.34]	NS
Total femur T score	(-) 1.20 [(-)2.5–1.00]	(-) 1.80 [(-)2.5–(-)0.5]	NS
Total femur Z score	0.30 [(-)2.10–1.50]	(-) 0.34 ±0.70	NS
Total femur BMD (g/cm ²)	0.83 [0.56–1.09]	0.84 (0.69–1.01)	NS

BMD: Bone mineral density; RAI: Radioactive iodine; NS: Nonsignificant.

Table 4. Total comparative vertebrae BMD and femur BMD values after RAI treatment.

After RAI	Female	Male	p
Total vertebrae T score	(-) 1.80 [(-)2.5–2.5]	(-) 0.1 [(-)2.3–1.8]	NS
Total vertebrae Z score	(-)0.05±1.29	(-)0.04 ±1.29	NS
Total vertebrae BMD (g/cm ²)	0.97 [0.76–1.43]	1.16 [0.89–1.37]	NS
Total femur T score	(-) 0.90 [(-)2.5–1.4]	(-) 1.30 [(-)2.4– 0.10]	NS
Total femur Z score	0.40 [(-)1–1.8]	(-) 0.4 [(-)1–0.9]	NS
Total femur BMD (g/cm ²)	0.86 [0.59–1.13]	0.93 [0.73–1.09]	NS

BMD: Bone mineral density; NS: Nonsignificant.

DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, we evaluated the effects of RAI treatment on BMD by DEXA in hyperthyroid patients. The most common causes of hyperthyroidism are GD, TMNG, and TA.⁶ Of the patients included in our study, 3 (7%) were GD, 24 (52%) were TA, 19 (41%) were TMNG. Note that there were more cases with nodular goiter in our study. We think that this is related to iodine deficiency in our region.

Hyperthyroidism affects many systems in the body. One of the systems that it seriously affects is bone structures. Patients with hyperthyroidism have increased bone turnover and are at risk for osteoporosis. Increased bone turnover causes bone formation and destruction. Normalization of thyroid function is associated with a decrease in bone turnover following an increase in BMD. This condition is caused by the direct effect of thyroid hormones on bone cells.⁷ In addition to histological changes in the bone cortex, it has been shown that levels of osteocalcin, alkaline phosphatase, bone specific alkaline phosphatase, urinary collagen pyridinoline, which are biochemical parameters of bone resorption increased, blood calcium levels were increased, and parathyroid hormone (PTH) was suppressed. Moreover, suppressed serum PTH and increased calcium levels had returned to normal levels after the twelfth week of antithyroid treatment.⁸ Biochemical parameters that show the bone metabolism of the patients were not evaluated in our study. However, the clinical complaints of the patients about bone metabolism improved in parallel with the improvement in thyroid hormone levels.

Von Recklinghausen first described hyperthyroidism as an important risk factor for low BMD in 1891. Many studies address this issue from different aspects afterward.^{9,10}

BMD of women with hyperthyroidism in the reproductive period was compared with healthy (non-hyperthyroid) women in the reproductive period after 1-year follow-up; a significant decrease in BMD was found in women with hyperthyroidism compared to the control group.¹¹

In postmenopausal women with hyperthyroidism, bone turnover increases and BMD decreases due to

this increase. It has been shown that BMD increases when hyperthyroidism is treated.¹²

Patients with hyperthyroidism have increased bone turnover, negative calcium and phosphorus balance, and moderate osteopenia.¹³ In studies with hyperthyroid patients showing improvement in the negative mineral balance following antithyroid therapy, a decrease was reported in thyroid function tests and bone mobilization parameters during the first week of treatment, but no significant change was reported in BMD. However, at the end of 1 year, it was found that the patients were euthyroid, bone and urine calcium, phosphorus, alkaline phosphatase values improved, and BMD increased.^{13,14} In parallel with this study, it is worth noting that BMD partially improved in our patients at the end of the 1 year.

In another study in which biochemical parameters were studied; in untreated elderly male patients with GD, it has been shown that, while fT₄, TSH receptor antibodies, and urinary N-terminal-telopeptide levels increase, BMD of the lumbar vertebrae and femur decreases more than in women.¹⁵ Two of our three patients with GD were found to have lower BMD than normal levels.

Treatment of hyperthyroidism should be directly correlated with the cause of the disease. For this purpose, pharmacological treatment, surgical treatment, and radioactive iodine therapy are applied. Pharmacological treatment is not widely accepted because of patient compliance, the long duration of treatment, and the recurrence of the disease with discontinuation of drugs. Although surgical treatment is a widely accepted treatment option, it has serious complications such as recurrent laryngeal nerve injury and permanent hypocalcemia.¹⁶

Some studies measure BMD in patients who underwent surgical treatment. In one of these studies, patients who underwent subtotal thyroidectomy because of GD in the premenopausal period were followed for three years. BMD values of patients in remission and thyrotoxicosis and healthy premenopausal women were compared. Mean lumbar and femoral BMD values were found to be significantly lower in the group with thyrotoxicosis compared to the control group and significantly higher in the remission group compared to the control group.¹⁷

Majima et al. demonstrated a negative correlation between TSH receptor antibodies and BMD in their study on GD. In our study, TSH levels of the patients were evaluated, but TSH receptor antibodies were not examined.¹⁵ In our patient group, it was found to be an improvement in BMD levels except for the total vertebrae Z score while TSH levels came to normal levels. In another study by Majima et al., they divided male patients diagnosed with GD with osteopenia and osteoporosis into two groups receiving antithyroid and risedronate (antiresorptive bisphosphonate) treatment and only receiving antithyroid treatment. At the end of one year, BMD values of the lumbar spine and distal radius were measured, and significant improvement was found in BMD in the first group.¹⁸

Horst-Sikorska et al. showed that there was a negative correlation between low BMD and some of the gene (BsmI, ApaI, TaqI, FokI) polymorphism in young women with GD in their study.¹⁹ We didn't work on the gene.

Studies are showing the relationship between subclinical hyperthyroidism and BMD. Lee et al. investigated the relationship between subclinical thyroid dysfunction and BMD in their study. They compared subclinical hyperthyroidism and euthyroid patients and found a significant decrease in femur BMD, whereas lumbar vertebrae BMD was not different.²⁰

Belaya et al. reported that subclinical hyperthyroidism due to endogenous reasons decreased BMD in postmenopausal patients with subclinical hyperthyroidism, but exogenous subclinical hyperthyroidism had no effect on BMD.²¹ Another remarkable issue in the literature is the studies investigating the effect of thyroxine given in suppressive doses on BMD. In the study by Baldini et al., the effects of thyroxine treatment with suppression dose on BMD were investigated in patients with benign nodular goiter. Patients who received and did not receive thyroxine treatment were compared. There was no significant change in BMD between these two groups. They concluded that there is no significant change in BMD as thyroxine treatment slightly suppresses TSH.²² However, the main purpose of our study is to ensure the normalization of TSH levels.

In some studies; in patients who received antithyroid medication for hyperthyroidism, Safi et al. and Ock et al. found that BMD decreased in patients with active hyperthyroidism and partial improvement was achieved when euthyroidism was achieved with treatment.^{14,23} Obermayer et al. followed patients with hyperthyroidism in the postmenopausal period after RAI treatment for two years in terms of BMD. They reported that initially very low BMD values increased by 6.5% at the end of two years, but initially normal BMD values decreased by 4.3%. At the end of the study, it was thought that there may be

individual differences in bone loss due to increased bone turnover and BMD after RAI treatment in patients with postmenopausal hyperthyroidism.²⁴ Faber et al. evaluated BMD 2 years after RAI treatment in their study on postmenopausal women with nodular goiter and subclinical hyperthyroidism. At the end of two years, they found an increase in femur BMD and vertebrae BMD and concluded that when serum TSH values return to normal levels with RAI treatment, bone loss can be prevented at least for two years.²⁵ When the BMD values of the patients in our study before and after the RAI treatment were compared; we found that total vertebrae T-score [(-) 1.15 → (-) 0.85], vertebrae BMD (g/cm²) [0.99 → 1.03], total femur T-score [(-) 1.30 → (-) 1.0], total femur Z score [0 → 0.30], femur BMD (g/cm²) [0.83 → 0.87] values increased and total vertebrae Z score [0.33 → 0.04] decreased. These changes were statistically significant (p < 0.05).

In the few studies with RAI treatment, for instance, the study by Aziz et al. it is reported that short-term results of RAI treatment achieved equal success with antithyroid treatment, but hypothyroidism may develop due to RAI treatment in the long term; therefore, long-term follow-up of patients is required. It is claimed that there is no significant difference between antithyroid therapy and RAI treatment in terms of its effects on BMD.²⁶

Pia Nicolaisen et al. compared to a healthy control group, hyperthyroid women had lower volumetric BMD, lower estimated bone strength, and compromised cortical microarchitecture in the radius with high resolution peripheral quantitative computed tomography. After the restoration of euthyroidism, they found significant improvements in volumetric BMD and cortical microarchitecture.²⁷

Dragos Apostu et al. have investigated clinical trials and meta-analyses from 2002 until 2020. And concluded thyroid disorders had an important impact on bone metabolism and fracture risk, such that hyperthyroidism, hypothyroidism, and subclinical hyperthyroidism were associated with a decreased BMD and increased risk of fracture. On the other hand, they also found subclinical hypothyroidism, was not associated with osteoporosis or fragility fractures, and subclinical hyperthyroidism treatment with RAI could improve bone health.²⁸

Pedro Wesley Rosario, in a study in which he studied 36 patients one year after RAI therapy to evaluate ¹³¹I therapy in elderly patients with subclinical hyperthyroidism due to nodular disease, the patients in whom TSH returned to normal, femoral and lumbar spine BMD increased by 1.9% and 1.6%, respectively, in average and found that resolution of subclinical hyperthyroidism has beneficial effects on BMD in postmenopausal women with osteopenia.²⁹

Kansara et al. evaluated the effect of the antithyroid drug and RAI treatment on bone mineral content using DEXA and body composition using the bioimpedance method in hyperthyroid patients. They found bone mineral content at lumbar spine and femoral neck improved with both the therapies similarly at the end of 1 year. The body weight, protein, and fat content also increased after 1 year of observation similar between the two groups. None of the observed parameters showed a difference about the mode of the antithyroid drug.³⁰

However, it is known that the frequency of side effects in patients receiving antithyroid therapy, compliance problems may occur, and close follow-up is required. For these reasons, it should be remembered that treatment may fail. As a result, there is no problem of compliance with the treatment in patients who receive RAI treatment, and their follow-up is done at longer intervals.

The improvement in clinical conditions of the patients in our study and the positive changes in BMD, except for the total vertebrae Z score, are consistent with the literature.

The strengths of our study include robust follow-up at a single center. However, our study has certain limitations, including a small sample size and a limited follow-up period of 1 year. Further long-term studies are needed to confirm the observed findings and prospective and more comprehensive studies are needed to make a clearer decision.

In conclusion, radioactive iodine therapy can be applied successfully in selected patients with hyperthyroidism. The decrease in BMD during hyperthyroidism improves after RAI treatment. The results are consistent with the current literature.

Ethics Committee Approval: This study was designed by the Declaration of Helsinki Principles and the study was approved by Sakarya University Faculty of Medicine Ethics Committee (Date: 03.01.2022, decision no: 560).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – HTI; Supervision – HTI; Materials – HTI; Data Collection and/or Processing – HTI; Analysis and/ or Interpretation – HTI; Writing – HTI.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Other Information: This article was produced from my specialization thesis entitled “Evaluation of bone mineral density by densitometry in hyperthyroid patients treated with radioactive iodine-2009”

REFERENCES

1. Braverman LE UR. Introduction to thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds) Werner and Ingbar's the Thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott –Raven Publisher; 1996:522-524.
2. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The Management of Graves' Disease in Children, with Special Emphasis on Radioiodine Treatment. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(11):3767-3776.
3. Tavintharan S, Sundram F, Chew L. Radioiodine (I-131) therapy and the incidence of hypothyroidism. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 1997;26(1):128-131.
4. Huysmans D, Hermus A, Corstens F, Kloppenborg P. Long-term results of two schedules of radioiodine treatment for toxic multinodular goitre. Eur J Nucl Med. 1993;20(11):1056-1062.
5. Biberoglu S. Sekonder Osteoporoz. Editör: Gökçe Kutsal Y O, Güneş Kitabevi, Ankara; 2005:61-80.
6. Łacka K, Fraczek MM. Podział i etiopatogeneza nadczynności tarczycy [Classification and etiology of hyperthyroidism]. Pol Merkur Lekarski. 2014;36(213):206-211.
7. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. J Clin Med. 2020;9(4):1034. doi:10.3390/jcm9041034
8. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: Biochemistry and variability. Clin Biochem Rev. 2005;26(4):97-122.
9. Von Recklinghausen F. Die fibröse und deformierende Ostitis d'OudOC, in ihren gegenseitigen Beziehungen. In: Festschrift für Rudolf Virchow. Berlin: Georg Reimer; 1891:1-89.
10. Vestergaard, P., & Mosekilde, L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk—a meta-analysis. Thyroid. 2003;13(6), 585-593. doi:10.1089/105072503322238854
11. Ilić J, Kovacev B, Todorović-Dilas L. [Effects of hyperthyroidism on bone mass in women of reproductive age]. Med Pregl. 2004;57(3-4):111-115.
12. Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. Clin Endocrinol (Oxf). 1997;46(3):301-307.
13. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am. 1990;19(1):35-63.
14. Safi S, Hassikou H, Hadri L, Sbihi A, Kadiri A. [Evaluation of bone mineral density in hyperthyroid patients before and after medical therapy]. Annales D'endocrinologie. 2006;67(1):27-31.
15. Majima T, Komatsu Y, Doi K, et al. Negative correlation between bone mineral density and TSH receptor antibodies in male patients with untreated Graves' disease. Osteoporosis International. 2006. doi:10.1007/s00198-006-0091-4
16. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism.

- Gland surgery. Feb 2020;9(1):124-135.
17. Arata N, Momotani N, Maruyama H, et al. Bone mineral density after surgical treatment for Graves' disease. *Thyroid*. 1997;7(4):547-554.
 18. Majima T, Komatsu Y, Doi K, et al. Clinical significance of risedronate for osteoporosis in the initial treatment of male patients with Graves' disease. *J Bone Miner Metab*. 2006;24(2):105-113.
 19. Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, Marcinkowska M, Kaczmarek M, Stajgis M, Slomski R. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density in young women with Graves' disease. *Acta Biochim Pol*. 2008;55(2):371-380.
 20. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *Arch Med Res*. 2006;37(4):511-516.
 21. Belaya ZE, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, et al. Subclinical hyperthyroidism of variable etiology and its influence on bone in postmenopausal women. *Hormones (Athens, Greece)*. 2007;6(1):62-70.
 22. Baldini M, Gallazzi M, Orsatti A, Fossati S, Leonardi P, Cantalamessa L. Treatment of benign nodular goitre with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. *Journal of Internal Medicine*. 2002;251(5):407-414.
 23. Ock SY, Chung YS, Choi YJ. Changes in bone mineral density and trabecular bone score in Graves' disease patients after anti-thyroid therapy. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2016;2(3):175-179.
 24. Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Warnkross H, et al. Variable bone mass recovery in hyperthyroid bone disease after radioiodine therapy in postmenopausal patients. *Maturitas*. 2000;35(2):159-166.
 25. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedüs L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology*. 1998;48(3):285-290.
 26. Azizi F, Abdi H, Cheraghi L, Amouzegar A. Treatment of subclinical hyperthyroidism in the elderly: Comparison of radioiodine and long-term methimazole treatment. *Thyroid*. 2021;31(4):545-551.
 27. Nicolaisen P, Obling ML, Winther KH, et al. Consequences of hyperthyroidism and its treatment for bone microarchitecture assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Thyroid*. 2021;31(2):208-216.
 28. Apostu D, Lucaciu O, Oltean-Dan D, et al. The Influence of Thyroid Pathology on Osteoporosis and Fracture Risk: A Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10(3):149. doi:10.3390/diagnostics10030149
 29. Rosario PW. Radioiodine therapy in elderly patients with subclinical hyperthyroidism due to non-voluminous nodular goiter and its effect on bone metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(2):144-147.
 30. Kansara S, Kotwal N, Kumar KVSH, Singh Y, Upreti V, Nachankar A. Effect of antithyroid therapies on bone and body composition: A prospective, randomized, clinical study comparing antithyroid drugs with radioiodine therapy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(4):531-534. doi: 10.4103/ijem.IJEM_103_17

Şizofreni Hastalarının Ergenlik Dönemindeki Çocuklarının Ruh Sağlığını Etkileyen Etmenler

Evaluation of Mental Health Status of Schizophrenic Patients' Children Who Are in Puberty Age

¹Yakup DÜNDAR, ²Serpil TÜRKLEŞ

¹Adana Dr. Ekrem Tok Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Adana, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Yakup Dündar: <https://orcid.org/0000-0002-1807-7415>

Serpil Türkleş: <https://orcid.org/0000-0002-9259-9975>

ÖZ

Amaç: Bu araştırmanın amacı şizofreni hastası ebeveynine sahip ergenlerin ruhsal durumunun değerlendirilmesi ve ruh sağlığını etkileyen etmenlerin belirlenmesidir.

Materyal ve Metot: Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki araştırmanın örneklemini, bir Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde yatarak tedavi gören en az bir yıldır şizofreni tanısı almış hastaların 15-25 yaş arası çocukları oluşturmaktadır (n=117). Veriler, Anket Formu ve Kısa Semptom Envanteri kullanılarak toplanmıştır.

Bulgular: Ergenlerin, %29,9'unun şizofreni hastası ebeveyninin bakımıyla ilgilendiği, %53,8'inin yakın çevresinden ya da akrabalarından destek görmediği ve %52,2'sinin hasta olan ebeveyni ile toplum içerisinde dışarda görülmekten rahatsızlık duyduğu tespit edilmiştir. Ergenlerin anksiyete puan ortalamaları 6,18±5,11, depresyon 7,27±5,75, olumsuz benlik 5,1±5,5, somatizasyon 2,87±3,46 ve hostilite 3,5±2,65, Rahatsızlık Ciddiyeti İndeksi, Belirti Toplamı İndeksi ve Semptom Rahatsızlık İndeksi puan ortalamaları sırası ile 4,7±3,94, 20,93±12,37 ve 1,16±0,41 bulunmuştur.

Sonuç: Literatürde yakın çalışma sonuçlarıyla karşılaştırıldığında ergenlerin benzer semptom düzeyleri gös-terdikleri belirlenmiştir. Ergenlerin ruhsal durumuyla iliş-kili faktörler olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, ergenlik dönemi, hemşirelik, ruh sağlığı, şizofreni hastası

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was evaluation of mental health status of schizophrenic patients' children who are in puberty age and related factors which affect their mental health.

Materials and Methods: The sample of the descriptive and cross-sectional study consists of children aged 15-25 years of patients who have been diagnosed with schizophrenia for at least one year who have been hospitalized in a Mental Health and Diseases Hospital (n=117). The data has been collected by using Questionnaire Form and Short Symptom Inventory.

Results: It is confirmed that 29% of adolescents are taking care of their parents who are schizophrenic patients, %53.8 of them don't get support from their relatives or acquaintances, %52.2 of them are disturbed to be seen with their mentally ill parents in public and %32.5 of them smoke cigarettes, %12.8 of them use alcohol. The mean scores of scales respectively; anxiety was 6.18±5.11, depression 7.27±5.75, negative self-perception 5.1±5.5, somatization 2.87±3.46, hostility 3.5±2.65, Global Severity Index 4.7±3.94, Positive Symptom Total 20.93±12.37, Positive Symptom Distress Index 1.16±0.41.

Conclusion: When compared with the results of recent studies in the literature, it was determined that adolescents show similar symptom levels. It has been determined that there are factors related to the mental state of adolescents.

Keywords: Children, mental health, nursing, puberty age, schizophrenic patient

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Serpil Türkleş
Mersin Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Çiftlikköy Kampüsü,
Yenişehir, Mersin, Türkiye
Tel: +90324 361 00 01/142 16
E-mail: serpil33@mersin.edu.tr

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 10/02/2021
Kabul Tarihi/ Accepted: 19/04/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

GİRİŞ

Şizofreni, başlıca algılama ve düşünme yetilerinde meydana gelen bozuklukların yol açtığı davranışsal ve toplumsal yaşamda da değişimlere yol açan kronik ruhsal bir bozukluktur. Dünya genelinde şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı %0,4 iken Türkiye’de %0,89 olarak bildirilmiştir.¹ Bu hastalık bireyin duygu, düşünce, davranış, kişilerarası ilişkiler, iş ve sosyal yaşamında ağır bozukluklarla seyretmekte, kronik yeti kaybına neden olmakta, ağır ve uzun sürmektedir.^{1,2} Toplumun genelinde ruhsal bozukluk yaşamayan bireylere göre daha düşük oranda olmakla birlikte şizofreni hastalığı olan bireyler de yüksek öğrenim almakta, çalışmakta ve evlenip çocuk sahibi olmaktadır.³

Şizofreni hastalığı olan ebeveyne sahip olan çocuklar, sağlıklı ailelere sahip çocuklardan daha farklı stresörlere maruz kalmakta ve yaşam koşulları zorlaşmaktadır. Ebeveynlerinde psikopatoloji varlığı çocuklarda genetik eğilimin yanı sıra daha fazla ebeveyn çatışması, daha bozuk anne-baba-çocuk ilişkisi ve daha yoğun strese yol açarak ruhsal bozukluk gelişme riskini arttırdığı ifade edilmektedir.^{1,4} Şizofreni hastası bireylerin çocuklarında, sağlıklı aileler tarafından evlat edinilmiş olsalar bile, şizofreni gelişme olasılığı, genel nüfusa göre 10-15 kat fazladır. Genetik yatkınlığı, yaşadığı sorunlu aile ortamı ile birlikte, şizofreni hastası bireylerin çocukları ruhsal hastalıklarda daha riskli hale gelmektedir.^{5,6}

Ergenlik, çocuklukla yetişkinlik arasında birçok biyolojik ve sosyal değişimin gözlemlendiği, bir geçiş dönemidir.⁴ Bu dönemde, bedensel ve cinsel gelişimin yanı sıra sosyal, duygusal ve düşünsel gelişim, kişilik bütünlüğü ve benlik bilinci kazanılır.^{4,5} Yaşadığı her dönemde şizofreni anne babaya sahip olmanın zorluğunu yaşayan çocuk, ergenlik döneminde de farklı stresörlere maruz kalabilmektedir. Ergenler, ebeveynlerinin işlevselliklerinin artmasında, olumlu sosyal ilişkiler geliştirebilmelerinde, düzenli ilaç kullanımlarının ve muayenelerinin sağlanmasında rol almaktadırlar. Bütün bunların sonucunda ruhsal sağlığı olumsuz etkilenebilmektedir.^{7,8} Birçok çalışmada, psikiyatri hastası olan bireylerin ergenlik dönemini yaşayan çocuklarının, kişilik bozuklukları, duygu durum bozuklukları ve ruhsal sorunlar yaşadıkları bildirilmektedir.⁹

Literatür incelendiğinde şizofreni hastalarının çocuklarının deneyimleri, hastalığın çocuklar üzerindeki etkisi ve benlik kavramlarının incelendiği çalışmalar yapılmıştır.¹⁰⁻¹² Örneğin, Yazıcı ve ark.¹² çalışmasında şizofrenik ebeveyne sahip ergenlerin aile içindeki ve diğer sorumlulukları almasının daha düşük yaşam kalitesine sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Bununla birlikte, var olan literatür incelendiğinde daha çok şizofreni hastalığı olan bireyin yakınlarında/ailelerinde şizofreniye yönelik tutum, öz etkililik

düzeyi, ruhsal durum, sosyal anksiyete, saldırganlık, bağlanma stili, bakım yükü ve zorluklarını ele alan çalışmalar yer almaktadır.^{13,14}

Şizofreni hastası ebeveyne sahip ergenin ruhsal hastalık riski açısından risk grubunda olması psikiyatri hemşiresinin bu gruba yaklaşımlarında daha dikkatli olmasını gerektirmektedir. Ergenin sosyal çevresinde damgalanmaması, aile içerisinde huzurlu olması, okul ve iş hayatında başarılı olması, rollerini yerine getirebilmesi ve aile içerisinde üstlendiği bakım verici rolü ile tükenmemesi için psikiyatri hemşiresine büyük görevler düşmektedir.

Bu çalışmada şizofreni hastası ebeveyniyle birlikte yaşayan ergenlerin ruhsal durumlarının değerlendirilmesi ve ruh sağlığını tehdit eden etmenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları hemşirelere sorunları belirleme ve bakım sürecinde oldukça önemli katkılar sağlayacaktır.

MATERYAL VE METOT

Araştırmanın Etik Yönü: Araştırmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan (Tarh: 05.01.2012, karar no: 2012/18) ve gerekli kurum izinleri alınmıştır. Araştırmaya katılan bireylerden sözlü onamları alınmıştır.

Araştırmanın Evren ve Örnekleme: Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki araştırmanın evrenini, Adana Dr. Ekrem Tok Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi’nde 16 Ocak-1 Haziran 2012 tarihleri arasında yatarak tedavi gören en az bir yıldır şizofreni tanısı almış hastaların çocukları oluşturmaktadır. Bu süre aralığında hastaneye yatan şizofreni hastası ebeveyne sahip 603 ergen ile görüşülmüş ve araştırmaya uygun 117 ergene ulaşılmıştır. Araştırmanın örneklemini; belirtilen tarihler arasında yatarak tedavi gören ve en az bir yıldır şizofreni tanısı almış hastaların araştırma örneklemine dahil etme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden ergen çocukları oluşturmaktadır. Sonuçta evrenin %19,4’üne ulaşılmış olup herhangi bir örneklem yöntemi kullanılmamıştır (n=117).

Araştırma Örneklemine Alma Kriterleri: Türkçe konuşan ve anlayan, 15-25 yaş arası, herhangi bir psikiyatrik tanı almamış, hasta ile birlikte son bir yıldır aynı evi paylaşan, diğer ebeveyni ya da kardeşlerinde bakım gereksinimi olmayan, bilişsel durumu soruları yanıtlayabilecek durumda olan, çalışmaya katılmaya gönüllü ergenler çalışmaya dahil edilmiştir.

Verilerin Toplanması: Araştırmada veriler, ergenlerin tanıtıcı bilgilerini içeren “Kişisel Bilgi Formu”, genel ruhsal durum değerlendirmesi için “Kısa Semptom Envanteri” kullanılarak toplanmıştır.

Kişisel Bilgi Formu: Kişisel Bilgi Formu, ergenin sosyo-demografik, eğitsel, ailesel, sosyo-kültürel özelliklerine ilişkin 29 adet sorudan oluşmaktadır.

Kısa Semptom Envanteri (KSE): KSE, SCL-90-R ile yapılan çalışmaların sonucundan ortaya çıkan, SCL-90-R'nin kısa formudur. SCL-90-R'nin 9 faktörüne dağılmış olan 90 madde arasından, her faktörde en yüksek yükü almış olan toplam 53 madde seçilmiş ve benzer yapıda kısa bir ölçek elde edilmiştir. KSE'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Şahin ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda ölçek, "anksiyete", "depresyon", "olumsuz benlik", "somatizasyon" ve "hostilite" olarak beş alt ölçek ve 3 global indeksten (Rahatsızlık Ciddiyeti İndeksi, Belirti Toplamı İndeksi ve Pozitif Semptom Rahatsızlık İndeksi) oluşmaktadır. Her bir maddesi için "Hiç yok", "Biraz var", "Orta derecede var", "Epey var" ve "Çok fazla var" seçeneklerinden birinin işaretlenmesi istenmiştir. Her bir madde 0-4 arası puanlanmıştır. KSE'nin en düşük Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0,70 (somatizasyon), en yüksek 0,88 (depresyon) olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Bu çalışmada Cronbach alfa değerleri alt ölçekler için en düşük 0,67 (hostilite) ve en yüksek 0,89 (olumsuz benlik) arasında bulunmuştur.

Veri Toplama Formlarının Uygulanması: Katılımcılar ya da araştırmaya katılan ergen bireyler ile görüşmeler hastane bahçesindeki ziyaret alanlarında gerçekleştirilmiştir. Bireye araştırmanın amacı, yöntemi ve uygulanacak anket ve ölçeklerle ilgili açıklama yapıp sözlü onamları alındıktan sonra veriler araştırmacı veya kendisi tarafından formlar doldurularak toplanmıştır. Araştırmada bilgilerin gizli tutulacağı, mahremiyet ve istediği zaman çalışmadan çekilebileceğine ilişkin bilgi verilmiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi: Verilerin istatistik değerlendirilmesinde profesyonel hizmet alınmıştır. Likert tipi ve geçerlilik çalışmaları yapılmış ölçeklerin toplam puanları süreklilik gösterdiğinden ölçek puan ortalamalarının karşılaştırılmasında parametrik testler kullanılmıştır. Demografik veriler ve ölçek için ortalama, standart sapma ve yüzdelik gibi tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Anket sorularındaki ikiden fazla olan gruplar ve ölçek puanları arasındaki istatistiksel farkın gösterimi için ANOVA uygulanmıştır. Post Hoc Tukey ile bu farklılıkların hangi gruplardan kaynaklandığı gösterilmiştir. Anket sorularındaki ikili gruplarla ölçek puanları arasındaki istatistiksel farkın gösterimi için student t

testi uygulanmış ve anlamlı bulunan fark $p < 0,05$ ile gösterilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılan bireylerin KSE toplam ve alt boyut puan ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Ergenlerin anksiyete puan ortalamaları $6,18 \pm 5,11$, depresyon $7,27 \pm 5,75$, olumsuz benlik $5,1 \pm 5,5$, somatizasyon $2,87 \pm 3,46$ ve hostilite $3,5 \pm 2,65$ bulunmuştur. Katılımcıların RCİ puan ortalaması $0,47 \pm 3,94$ 'dir (Tablo 1).

Araştırmaya katılan ergenlerin %43,6'sı 23-25 yaş arasında, %53,8'inin erkek, %41,9'unun bir örgün eğitim kurumunda öğrenim görmekte ve %23,9'unun lise eğitimine devam ettiği belirlenmiştir. Katılımcıların %55,6'sının geliri giderinden az olup aileyi geçindirenin %64,1 ile baba olduğu belirlenmiştir. Ergenlerin %78,6'sının sosyal güvenceye, %83,8'inin çekirdek aileye ve %46,2'sinin 2-3 kardeşe sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Ergenlerin babalarının %43,8'i 55 yaş ve üzeri, %40,2'si ilkökul mezunu ve %34,8'i emekli olduğu tespit edilmiştir. Araştırmaya katılan ergenlerin annelerinin %63,2'si 45-54 yaşında, %42,1'i ilkökul mezunu ve %93'ü ev hanımı olduğu belirlenmiştir. Ergenlerin %53'ünün hasta olan ebeveyni babasıdır. Ebeveynin 37,6'sının 10-19 yıldır hasta olduğu belirlenmiştir. Ergenlerin %29,9'unun şizofreni hastası ebeveyninin bakımıyla ilgilendiği, %53,8'inin yakın çevresinden ya da akrabalarından destek görmediği ve %52,2'sinin hasta olan ebeveyni ile toplum içerisinde dışarıda görülmekten rahatsızlık duyduğu belirlenmiştir. Ergenin cinsiyetine göre KSE alt ölçekleri puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). KSE Global endeks puan ortalamalarında ise erkeklerin SRİ puan ortalaması kadınlara göre yüksek bulunmuş ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Ergenin aile tipine göre KSE alt ölçekleri ve RCİ ve BTİ puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için tukey testi yapılmış ve farkın "tek ebeveyn" grubundan kaynaklandığı belirlenmiştir ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) (Tablo 2).

Tablo 1. Ergenlerin Kısa Semptom Envanteri puan ortalamaları.

KSE	Alınabilecek Alt ve Üst Değerler	$\bar{X} \pm SS$	Alınan Alt ve Üst Değerler
Anksiyete	0-52	$6,18 \pm 5,11$	0-35
Depresyon	0-48	$7,27 \pm 5,75$	0-43
Olumsuz Benlik	0-48	$5,1 \pm 5,5$	0-39
Somatizasyon	0-36	$2,87 \pm 3,46$	0-19
Hostilite	0-28	$3,5 \pm 2,65$	0-15
Rahatsızlık Ciddiyeti İndeksi	0-4	$0,47 \pm 3,94$	0,04-2,62
Belirti Toplamı İndeksi	0-53	$20,93 \pm 12,37$	2-53
Semptom Rahatsızlık İndeksi	0-4	$1,16 \pm 0,41$	1-3

Ailesini ilgisiz olarak nitelendiren ergenlerin depresyon puan ortalamaları ve SRİ puan ortalamaları en düşük bulunmuştur. Ergenin anne babanın aile içi tutumu durumlarına göre KSE depresyon ve SRİ puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için tukey testi yapılmış ve “baskıcı/disiplinsiz” ve “ilgisiz” grupları arasındaki fark anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Anne babası ara sıra kavga eden ergenlerin depresyon ve BTİ puan ortalamaları en yüksek bulunmuştur. Ergenin anne babanın geçim durumlarına göre KSE depresyon ve BTİ puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$, $p<0,01$). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için tukey testi yapılmış ve “iyi” ve “ara sıra kavga ederler” grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Ergenlerin yaş, cinsiyet ve aile tipi durumlarına göre Kısa Semptom Envanteri puanlarının karşılaştırılması.

Özellikler	n	Anksiyete \bar{X} \pm SS	Depresyon \bar{X} \pm SS	Olumsuz Düşünce \bar{X} \pm SS	Somatizasyon \bar{X} \pm SS	Hostilité \bar{X} \pm SS	RCI \bar{X} \pm SS	BTİ \bar{X} \pm SS	SRI \bar{X} \pm SS
Yaş									
15-18	35	5,20 \pm 3,74	6 \pm 3,57	4,26 \pm 3,55	2,6 \pm 3,07	2,86 \pm 1,87	0,39 \pm 0,27	19,6 \pm 13,7	1,11 \pm 0,32
19-22	31	6,32 \pm 4,16	8,1 \pm 5,15	5,81 \pm 5,09	2,84 \pm 3,53	3,39 \pm 2,6	0,5 \pm 0,36	21,58 \pm 11,18	1,22 \pm 0,5
23-25	51	6,76 \pm 6,29	7,65 \pm 7,1	5,78 \pm 6,93	3,08 \pm 3,72	4 \pm 3,06	0,51 \pm 0,48	21,45 \pm 12,28	1,16 \pm 0,42
P		0,546	0,320	0,291	0,769	0,330	0,381	0,532	0,624
Cinsiyet									
Kadın	54	6,02 \pm 3,34	7,19 \pm 2,78	4,3 \pm 2,87	3,11 \pm 2,89	3,26 \pm 1,62	0,45 \pm 0,22	22,9 \pm 11,15	1,02 \pm 0,14
Erkek	63	6,32 \pm 6,26	7,35 \pm 7,43	5,8 \pm 7	2,67 \pm 3,9	3,7 \pm 3,3	0,49 \pm 0,5	19,24 \pm 13,19	1,29 \pm 0,52
P		0,754	0,871	0,123	0,491	0,352	0,597	0,110	<0,001***
Aile Tipi									
Çekirdek	98	5,64 \pm 3,89 ^a	6,75 \pm 4,27 ^a	4,52 \pm 4,22 ^a	2,46 \pm 3,03 ^a	3,27 \pm 2,5 ^a	0,43 \pm 0,31 ^a	19,65 \pm 11,63 ^a	1,15 \pm 0,39
Geniş	7	5,71 \pm 3,82	5,57 \pm 4,31 ^a	4,86 \pm 3,24	3,57 \pm 2,94	3,29 \pm 1,25	0,43 \pm 0,26	21,86 \pm 14,7	1,14 \pm 0,38
Tek ebeveyn	12	10,83 \pm 10,36	12,58 \pm 11,93	10 \pm 11,30	5,83 \pm 5,42	5,5 \pm 3,68	0,84 \pm 0,77	30,83 \pm 13,45	1,25 \pm 0,62
P		0,003**	0,002**	0,004**	0,005**	0,021*	0,002**	0,011*	0,743

*: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$; ^a: “tek ebeveyn” gruptan farkı istatistiksel olarak anlamlı..

Tablo 3. Ergenlerin anne babanın aile içi tutumu, anne babanın geçim durumları ve hasta ebeveynin evdeki şiddet durumlarına göre Kısa Semptom Envanteri puanlarının karşılaştırılması.

Özellikler	n	Anksiyete \bar{X} \pm SS	Depresyon \bar{X} \pm SS	Olumsuz Düşünce \bar{X} \pm SS	Somatizasyon \bar{X} \pm SS	Hostilité \bar{X} \pm SS	RCI \bar{X} \pm SS	BTİ \bar{X} \pm SS	SRI \bar{X} \pm SS
Anne Babanın Aile İçi Tutumu									
Demokratik	36	6,08 \pm 4,58	6,92 \pm 5,37	5,64 \pm 5,36	3,31 \pm 3,94	3,5 \pm 2,7	0,48 \pm 0,39	21,58 \pm 15,14	1,17 \pm 0,45
Disiplinsiz	15	6,8 \pm 4,89	8,2 \pm 4,04	4,93 \pm 3,31	2,73 \pm 3,08	4,07 \pm 2,87	0,5 \pm 0,32	19,73 \pm 8,07	1,4 \pm 0,51 ^a
Baskıcı	17	8,12 \pm 7,66	10,12 \pm 9,35 ^a	7,59 \pm 9,72	3,47 \pm 2,87	4,53 \pm 3,5	0,63 \pm 0,58	25,53 \pm 11,96	1,23 \pm 0,56
Tutarsız	13	5 \pm 3,19	6,77 \pm 2,24	4,85 \pm 3,31	1,69 \pm 1,8	2,69 \pm 2,29	0,39 \pm 0,21	19,23 \pm 10,99	1,15 \pm 0,38
İlgisiz	28	4,61 \pm 2,79	4,82 \pm 3,04	3,18 \pm 2,25	1,68 \pm 2,02	2,68 \pm 1,42	0,32 \pm 0,18	16,89 \pm 9,53	1 \pm 0,0
P		0,154	0,028*	0,112	0,140	0,117	0,069	0,211	0,046*

*: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ^a: “ilgisiz” gruptan farkı istatistiksel olarak anlamlı, ^b: “ara sıra kavga ederler” gruptan farkı istatistiksel olarak anlamlı.

Babası hasta olan ve evde şiddet uygulayan ergenlerin anksiyete, depresyon ve RCİ puan ortalaması uygulamayanlara göre yüksek bulunmuştur. Ergenlerin hasta olan babanın evdeki şiddet durumuna göre KSE anksiyete, depresyon ve RCİ puan ortala-

malarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Ergenlerin hasta olan annenin evdeki şiddet durumuna göre KSE alt ölçekleri ve global endeks puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 3. Ergenlerin anne babanın aile içi tutumu, anne babanın geçim durumları ve hasta ebeveynin evdeki şiddet durumlarına göre Kısa Semptom Envanteri puanlarının karşılaştırılması (Devam).

Anne Babanın Geçim Durumu										
İyi	23	4,3±3,99	4,43±3,98 ₆	3,83±3,7	1,65±2,77	2,83±2,62	0,32±0,29	13,91±7,84 ^b	1,17±0,39	
Ara sıra kavga ederler	58	6,86±5,41	7,91±6,19	5,47±6,42	2,97±3,23	3,62±2,6	0,51±0,42	23,28±13,52	1,12±0,38	
Kötü	28	5,57±3,65	7,36±4,45	4,64±3,16	2,79±2,92	3,54±2,62	0,45±0,27	20±10,11	1,25±0,52	
p		0,083	0,033*	0,430	0,216	0,455	0,126	0,006**	0,409	
Hasta olan Babanın Evdeki Şiddet Durumu										
Evlet	26	7,77±6,24	9,12±7,0 ₂	7±7,24	4,08±4,87	4,08±3,29	0,6±,52	24,23±15,81	1,35±0,56	
Hayır	36	5,06±3,66	5,58±3,9 ₃	4,14±3,29	2,08±2,91	3,22±2,33	0,38±,27	17,47±9,5	1,1±0,32	
p		0,036*	0,026*	0,069	0,070	0,235	0,049*	0,060	0,062	
Hasta olan Annenin Evdeki Şiddet Durumu										
Evlet	21	7,05±7,24	8,95±8,5 ₂	6,29±8,04	2,86±2,59	3,67±3,53	0,54±0,54	21,67±11,31	1,24±0,54	
Hayır	33	5,45±3,39	6,52±3,2 ₃	3,73±2,94	2,52±2,62	3,12±1,58	0,40±0,23	21,09±12,17	1,03±0,17	
p		0,279	0,142	0,101	0,641	0,510	0,188	0,863	0,101	

*: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ^a: "İlgisiz" gruptan farkı istatistiksel olarak anlamlı, ^b: "ara sıra kavga ederler" gruptan farkı istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 4. Ergenlerin hasta ebeveynin evdeki şiddet durumuna göre kısa semptom envanteri puanlarının karşılaştırılması.

Özellikler	n	Anksiyete \bar{X} ±SS	Depresyon \bar{X} ±SS	Olumsuz Düşün- ce	Somatizasyon \bar{X} ±SS	Hostilité \bar{X} ±SS	RCİ \bar{X} ±SS	BTİ \bar{X} ±SS	SRI \bar{X} ±SS
Hasta olan Babanın Evdeki Şiddet Durumu									
Evlet	26	7,77±6,24	9,12±7,02	7±7,24	4,08±4,87	4,08±3,29	0,6±0,52	24,23±15,81	1,35±0,56
Hayır	36	5,06±3,66	5,58±3,93	4,14±3,29	2,08±2,91	3,22±2,33	0,38±0,27	17,47±9,5	1,1±0,32
p		0,036*	0,026*	0,069	0,070	0,235	0,049*	0,060	0,062
Hasta olan Annenin Evdeki Şiddet Durumu									
Evlet	21	7,05±7,24	8,95±8,52	6,29±8,04	2,86±2,59	3,67±3,53	0,54±0,54	21,67±11,31	1,24±0,54
Hayır	33	5,45±3,39	6,52±3,23	3,73±2,94	2,52±2,62	3,12±1,58	0,40±0,23	21,09±12,17	1,03±0,17
p		0,279	0,142	0,101	0,641	0,510	0,188	0,863	0,101

*: $p<0,05$.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma şizofreni hastası ebeveyne sahip ergenlerin ruhsal durumunun değerlendirilmesi ve ruhsal durumlarını etkileyen etmenlerin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışma sonucunda ergenlerin RCİ puan ortalamasının 1'in altında olup görülen semptomların rahatsızlık düzeyinde olmadığı saptanmıştır. Literatürde şizofreni hastalığı olan ebeveyne sahip ergenlerin ruhsal durumlarını değerlendiren bir çalışma bulunmamıştır. Buna karşın, Şahin ve ark.'nın¹⁵ çalışmasında sağlıklı ergenlerde RCİ 0,75±0,50 bulunmuştur. Özel ve ark.'nın¹⁶ üniversite öğrencilerinin ruhsal durumunu değerlendirdikleri çalışmada RCİ 0,81±0,57'tir. Bu çalışmaya katılan ergenlerin RCİ puan ortalamasının ruhsal bozukluğu olan ebeveyne sahip olmayan ergenlerle benzer düzeyde oldukları görülmektedir. Şizofreni gibi psikiyatrik hastalığı olan ebeveyne sahip çocuklar hastaların bakımında, günlük aktivitelerini yerine getirmede bakım veren rolü üstlenmektedirler.^{6,10,11} Bir çalışmada ergenlerin yaklaşık %33'ünün şizofreni hastası ebeveyninin bakımında hiçbir destek almadığı, %49'unun ebeveyni ile dışarı çıktığında olumsuz deneyimler yaşadığı gösterilmiştir.¹⁷ Psikiyatrik bozukluğu olan hastaya sahip aileler ile yapılan araştırmalarda, hastanın cinsiyeti, yaşı, hastalığın şiddeti, kültürel faktörler, gelir düzeyi ve hastalık bilgisi gibi faktörlerin bakım yükünü arttırdığı bildirilmiştir.^{10,11} Bununla birlikte, De la Serna ve ark.'nın¹⁸ şizofreni ve bipolar bozukluğa sahip ebeveyni olan çocukların ruhsal durumlarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları iki yıllık izlem çalışmasında şizofreni ebeveyni olan çocuklarda psikopatoloji ve komorbidite prevalansının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmaya katılan ergenlerin puan ortalaması düşük olup ergenlerin ruhsal durumlarının iyi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu çalışmaya katılan ergenlerin çoğunluğunun daha ileri yaş ergen olması ve demokratik tutumda aileye sahip olması bu kişilerin ruhsal durumları açısından koruyucu faktörler olabilir.

Bu çalışmaya katılan ergenlerin KSE alt ölçek puan ortalamaları düşük olup anksiyete ve depresyon puanları alt ölçekler arasında görece yüksektir. Sağlıklı ergenlerde yapılan bir çalışmada, anksiyete 14,25±9,89, depresyon 14,58±10,27, olumsuz benlik 5,40±4,99, somatizasyon 3,37±3,73, hostilite 4,94±3,9 bulunmuştur.¹⁹ Sağlıklı ergenlerle yapılan çalışmanın bulguları bu çalışma bulgularıyla paralellik göstermektedir. Sağlık alanında öğrenim gören üniversite öğrencilerinin ruhsal durumları ile sosyal destekleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, anksiyete puan ortalamaları 10,25±8,44, depresyon 125,50±9,13, olumsuz benlik 9,46±8,21, somatizasyon 6,01±5,23 ve hostilite 8,02±5,27 bulunmuştur. Ruhsal belirti sıklığı düşük bulunmuştur.²⁰ Bu durum bize şizofreni hastası ebe-

veyne ile birlikte yaşıyor olmanın ergenlerin ruhsal durumları üzerinde olumsuz bir etkide bulunmadığını düşündürmektedir.

SRİ puan ortalamalarının erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada şizofreni hastalığı olan ebeveyne sahip erkek ergenlerin kadın ergenlere göre daha çok ruhsal semptom gösterdikleri söylenebilir. Çalışma bulgularıyla paralel olarak ruhsal hastalığı olan ebeveynlerin erişkin çocuklarında psikolojik sorunların erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğunu bildirmiştir.²¹

Tek ebeveynli ergenlerin KSE puan ortalamaları çekirdek ve geniş aileye göre yüksek bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (SRİ hariç). Tek ebeveynli ailelerin çocukları, psikiyatrik hastalığı olan ebeveynin duygusal gereksinimleri ve bakım sorumluluklarını üstlenmek zorunda kalacaktır. Ayrıca çocuk evin sorumluluğunu ve kardeşlerin bakımını da üstlenecektir. Sosyal destek alamadığı durumlarda sorumlulukları daha fazla artacaktır. Bu durum, ergenlerin sosyal yaşamlarını, eğitim durumlarını ve kişisel gelişimlerini sınırlayacaktır. Ergenlerin ruh sağlığı da olumsuz etkilenecektir.²²

Ailesini ilgisiz olarak nitelendiren ergenlerin Depresyon ve SRİ puan ortalamaları en düşük, baskıcı ve disiplinsiz olarak nitelendirenlerin ise en yüksek olduğu bulunmuştur. Ergen üzerinde baskıyı arttıran ebeveyn tutumlarının ergenin ruh sağlığını olumsuz etkilediği söylenebilir. Ebeveynin ilgisiz tutumunun da ergen üzerindeki baskıyı azaltan bir etken olabileceği düşünülmektedir. Ebeveyn tutumu ve ergen problemlerinin incelendiği bir çalışmada, anne-baba tutumları ile depresyon ve kaygı arasında anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu, anne-baba tutumları otoriter olan ergenlerin gelişiminde birçok probleme neden olduğu ve daha fazla duygusal ve psikolojik sorunlar yaşadıklarını gösterilmiştir.²³ Ergenlerde yapılan çalışmada otoriter baskıcı tutumun ergenlerin kaygı düzeyini arttırdığı bulunmuştur.²⁴ Literatür de bu çalışma bulguları ile benzerlik göstermektedir. Anne babasının ara sıra kavga ettiklerini belirten ergenlerin Depresyon ve BTİ puan ortalamaları anlamlı olarak en yüksek bulunmuştur. Ergenlik dönemi sorunlarla dolu fırtınalı bir dönemdir. Bu dönemde ergen kendisini ifade edebildiği ve sağlıklı iletişim örüntülerinin sürdürüldüğü bir aile ortamına ihtiyaç duymaktadır. Birlik ve beraberliğin olduğu ailelerde ergenlerin daha mutlu olduğu bildirilmektedir.²⁵ Literatür bu çalışma bulgularını destekler niteliktedir.

Babası hasta olan ve evde şiddet uygulayan ergenlerin anksiyete, depresyon ve RCİ puan ortalaması yüksek bulunmuştur. Babanın uyguladığı şiddetin annenin uyguladığı şiddete göre daha yıkıcı olduğu ve ergen üzerinde ruhsal anlamda daha olumsuz sonuçlar doğurduğu söylenebilir. Literatürde, şiddete

uğrayan çocuklarda sıklıkla sinirlilik, umutsuzluk, kişilik ve davranış bozuklukları, tedirginlik, suçla yönelen davranışlar, iletişim sorunları, psikosomatik sorunlar, yeme problemleri, antisosyal ve saldırgan davranışlar gibi sorunların görüldüğü belirtilmiştir.²⁴
²⁶ Literatürün bu çalışma sonuçları ile paralellik gösterdiği saptanmıştır.

Bu araştırmanın sonucunda; ergenlerin gösterdiği ruhsal semptomların hastalık düzeyinde olmadığı, ergenlerin yaklaşık üçte birinin şizofreni hastası ebeveyninin bakımıyla ilgilendiği, yarıdan fazlasının yakın çevresinden ya da akrabalarından destek görmediği ve hasta olan ebeveyni ile toplum içerisinde dışarda görülmekten rahatsızlık duyduğu belirlenmiştir. Erkek ergenlerin ve tek ebeveynli ergenlerin daha fazla ruhsal semptom gösterdikleri belirlenmiştir. Sadece babası hayatta olan, ailesini baskıcı olarak nitelendiren, anne babasının geçim durumunu “kötü” olarak nitelendiren ve ara sıra kavga ettiklerini belirten, babası hasta olan ve evde şiddet uygulayan ergenlerin daha fazla ruhsal semptom gösterdikleri saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda; şizofreni hastası ebeveyni sahip ergenlere şizofreni hastalığı olan bireyin evde bakımı, damgalanma ile mücadele ve madde bağımlılığından korunma yolları gibi konularda hemşireler tarafından eğitimler düzenlenmesi, hemşirelerin ve öğretmenlerin müdahale ve yaklaşımlarında şizofreni hastası ebeveyni sahip ergenlerin ruh sağlığını olumsuz yönde etkileyen faktörleri göz önünde bulundurmaları ve şizofreni hastası ebeveyni sahip ergenler ile nitel çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 05.01.2012, karar no:2012/18) tarafından onaylandı. Ayrıca çalışma, Helsinki Deklarasyonu 2013 prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir – YD, ST; Denetleme – YD, ST; Malzemeler – YD; Veri toplanması ve/veya işleme – YD; Analiz ve/veya yorum – ST; Yazıyı yazan – YD, ST.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Bilgi: Bu çalışma Mersin Üniversitesi'nde 2016 yılında hazırlanan Yüksek Lisans tezinden üretilmiştir. Ayrıca Ankara Üniversitesi, 5.Uluslararası 16. Ulusal Hemşirelik Kongresi'nde, 5-8 Kasım 2017'de sözel bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Öztürk O, Uluşahin N. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 16. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2020.
- Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Şizofreni: etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2017;26(2):251-267. doi:10.17827/

aktd.303574

- Holm M, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Mitterdorfer-Rutz E. Employment among people with schizophrenia or bipolar disorder: a population-based study using nationwide registers. Acta Psychiatr Scand. 2021;143(1):61-71. doi:10.1111/acps.13254
- Kulaksızoğlu A. Ergenlik psikolojisi. 19. baskı. İstanbul: Remzi Yayınevi; 2015.
- Yavuzer H. Çocuk psikolojisi. 43. baskı. İstanbul: Remzi Kitabevi; 2019.
- Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R (2014) Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. Schizophr Bull. 2014;40(1):28-38. doi:10.1093/schbul/sbt114
- Ong HC, Ibrahim N, Wahab S. Psychological distress, perceived stigma, and coping among caregivers of patients with schizophrenia. Psychol Res Behav Manag. 2016;9:211-218. doi:10.2147/PRBM.S112129
- Wu C, Liu Y, Ma S, ve ark. The mediating roles of coping styles and resilience in the relationship between perceived social support and posttraumatic growth among primary caregivers of schizophrenic patients: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2021;21(1):58. doi:10.1186/s12888-021-03058-9
- Ribé JM, Salamero M, Pérez-Testor C, Mercadal J, Aguilera C, Cleris M. Quality of life in family caregivers of schizophrenia patients in Spain: caregiver characteristics, caregiving burden, family functioning, and social and professional support. Int J Psychiatry Clin Pract. 2018;22(1):25-33. doi:10.1080/13651501.2017.1360500
- Yazıcı E, Karabulut Ü, Yıldız M, ve ark. Burden on Caregivers of Patients with Schizophrenia and Related Factors. Noro Psikiyatri Ars. 2016;53(2):96-101. doi:10.5152/npa.2015.9963
- Kırcalı Yılmaz A. Şizofreni hasta yakınlarında aile yükü, kendini damgalama ve ilişkili etmenler. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi. Kocaeli, Türkiye. 2019.
- Gümüştaş F, Perdahlı NF, Yulaf Y ve ark. Şizofreni açısından yüksek riskli çocuk ve ergenlerde algılanan anne-baba tutumları ve yaşam kalitesi düzeyleri. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2018;19(3):281-289.
- Nergiz Z. Şizofreni hastalarının bakım vericilerinin aile bütünlüğü duygusu ve bakım yükünün belirlenmesi. Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Ordu, Türkiye. 2019.
- Usman R, Haider A, Ramzan Z, Mansoori S. Quality of life satisfaction among caregivers of schizophrenic patients. Annals Abbasi Shaheed Hos-

- pital Karachi Medical & Dental College. 2021;26 (2):84-90.
15. Şahin NH, Batıgün AD, Uğurtaş S. Kısa semptom envanteri (KSE): ergenler için kullanımının geçerlik, güvenilirlik ve faktör yapısı. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(2):125-135.
 16. Özel Y, Türkleş S, Erdoğan S. Üniversite öğrencilerinde ruhsal durumun incelenmesi. *JAREN*. 2020;6(2):220-8. doi:10.5222/jaren.2020.41033
 17. Nilsson S, Gustafsson L, Nolbris MJ. Young adults' childhood experiences of support when living with a parent with a mental illness. *Journal of Child Health Care*. 2015;19(4):444-453.
 18. De la Serna E, Ilzarbe D, Sugranyes G, ve ark. Lifetime psychopathology in child and adolescent offspring of parents diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a 2-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(1):117-129. doi:10.1007/s00787-020-01500-z
 19. Aydın O, Çökmüş FP, Balıkcı K, Ünal Aydın P, Esen Danacı A. Şizofreni hastalarının bakım verenlerinde sosyal anksiyete, saldırganlık ve bağlanma stiline hastalık şiddeti üzerine etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2018;19(3):274-280. doi:10.5455/apd.276919
 20. Aydınoğmuş A. Sağlık alanında öğrenim gören üniversite öğrencilerinin ruhsal durumları ile sosyal destekleri arasındaki ilişki. Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. Lefkoşa, KKTC. 2017.
 21. Gladstone BM, Boydell KM, Seeman MV, Mckeever PD. Children's experiences of parental mental illness: a literature review. *Early Intervention in Psychiatry*. 2011;5:271-289. doi:10.1093 / hsw / 31.2.99
 22. Erdim L. Psikiyatrik hastalığı olan ebeveynle yaşamının çocuklar üzerine etkisi. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*. 2015;2(2):233-240.
 23. Adubale AA. Parenting styles as predictors of anxiety and depression of in-school adolescents in nigeria. *Africa Education Review*. 2017;14(3-4):111-121. doi:10.1080/18146627.2016.1264864
 24. Kaplan Y, Ak T. Ergenlerde psikolojik belirtiler ve problem davranışlarda anne-baba tutumlarının rolü. *Türkiye Bütüncül Psikoterapi Dergisi*. 2018;1(2):154-171.
 25. Balaban OD, Yazar MS, Aydın E, Agachanli R, Yumrukcal H. Posttraumatic growth and its correlates in primary caregivers of schizophrenic patients. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(4):442-450. doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_18_17
 26. Kageyama M, Yokoyama K, Nagata S ve ark. Rate of family violence among patients with schizophrenia in Japan. *Asia Pac J Public Health*. 2015;27(6):652-660.

Ülseratif Kolitli Hastalarda Netrin-1 Düzeyinin Klinik ve Hastalık Aktivitesini Değerlendirmedeki Rolü ve TNF-alfa, IL-6 ile İlişkisi

The Significance of Netrin-1 Level in the Clinical Activity of Ulcerative Colitis, its Association between TNF- α and IL-6

¹Kemal FİDAN, ²Mehmet Zahid KOÇAK, ³Abdullah DOĞAN, ⁴Hüseyin KORKMAZ

¹Department of Internal Medicine, Subdivision of Hematology, Erciyes University, Medical Faculty, Kayseri, Turkey

²Selcuk University Medical School, Department of Internal Medicine, Konya, Turkey

³Department of Internal Medicine, subdivision of Rheumatology, Gulhane Research and Training Hospital, Ankara, Turkey

⁴Selcuk University Medical School, Department of Gastroenterology, Konya, Turkey

Kemal Fidan: <https://orcid.org/0000-0002-2186-4196>

Mehmet Zahid Koçak: <https://orcid.org/0000-0003-4419-409X>

Abdullah Doğan: <https://orcid.org/0000-0001-7721-3707>

Hüseyin Korkmaz: <https://orcid.org/0000-0002-3518-1943>

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada Ülseratif Kolit (ÜK)'de netrin-1 düzeylerinin hastalığın klinik aktivitesindeki önemi ve diğer proinflatuar sitokinlerden IL-6 ve TNF-alfa ile ilişkisini araştırdık.

Materyal ve Metot: Bu çalışma bir vaka kontrol çalışması olup çalışmaya ÜK'li 67 hasta (36'sı aktivasyonlu, 31'i remisyonunda) ve 50 sağlıklı kontrol dahil edildi. ÜK hastaları; "Truelove Witts klinik aktivite indeksi"ne göre hafif aktivasyon (n=21), orta aktivasyon (n=6) ve şiddetli aktivasyon (n=9) gruplarına ayrıldı. Asemptomatik olan 31 hasta Montreal sınıflandırılmasına göre remisyonunda kabul edildi. Plazma örneklerindeki netrin-1, IL-6 ve TNF-alfa ölçümleri, ELİSA test kiti kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hasta grubu ile kontrol grubu arasında; netrin-1, IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,05). Şiddetli aktivasyon grubunda plazma netrin-1 düzeyi hafif şiddetli grup, remisyon grubu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0,05). ÜK grupları arasında TNF-alfa düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p>0,05), IL-6 düzeyi ise gruplar arasında anlamlı bulundu (p<0,05). Ayrıca netrin-1 ile IL-6 arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanırken, netrin-1 ile TNF-alfa arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamız; plazma netrin-1 düzeylerinin, TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlere benzer şekilde ÜK aktivasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: IL-6, netrin-1, TNF-alfa, ülseratif kolit

ABSTRACT

Objective: We investigated the importance of netrin-1 levels in Ulcerative Colitis (UC) in clinical activity of the disease, and its association with other proinflammatory cytokines IL-6 and TNF-alpha.

Materials and Methods: This study was a case-control study and included 67 patients with UC (36 activated, 31 in remission) and 50 healthy controls. UC patients were divided into mild activation (n=21), moderate activation (n=6) and severe activation (n=9) groups according to the "Truelove Witts clinical activity index". 31 asymptomatic patients were considered to be in remission. Netrin-1, IL-6 and TNF-alpha measurements in plasma samples were made using ELISA assay kit.

Results: Between the patient group and the control group; there was a statistically significant difference between netrin-1, IL-6, TNF-alpha, (p<0.05 for all). The plasma netrin-1 mean of UC with severe activation group was statistically significantly higher than that of the mild activation, remission group and control group (p<0.05). Plasma netrin-1 mean of UC with moderate activation group was statistically significantly higher than that of the mild activation and remission group.

Conclusion: We found that plasma netrin-1 levels increase with disease severity in UC, similar to proinflammatory cytokines such as TNF-alpha and IL-6.

Keywords: IL-6, netrin-1, TNF-alpha, ulcerative colitis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Abdullah Doğan

Department of Internal Medicine, subdivision of Rheumatology, Gulhane Research and Training Hospital, Ankara, Turkey

Tel: +905412801055

E-mail: adogandr@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 06/05/2021

Kabul Tarihi/ Accepted: 05/04/2022

Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

Atf / Cited: Fidan K and et al. The Significance of Netrin-1 Level in the Clinical Activity of Ulcerative Colitis, its Association between TNF- α and IL-6. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2022;7(2):247-252. doi: 10.26453/otjhs.931360

INTRODUCTION

Ulcerative colitis (UC) is a nonspecific inflammatory disease with chronic and idiopathic activation (exacerbation, recurrence) and remission episodes. Although the pathogenesis is not completely known, it is characterized by intestinal epithelial cell damage and leukocyte mucosal epithelial infiltration.¹ Interleukin-1 beta (IL-1b), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) released from macrophages have been shown to play a role in the pathogenesis of UC.² These cytokines are normally produced secondary to inflammation, but generally their production is stopped or at best inhibited to maintain tissue damage. Their activity in inflammatory bowel disease (IBD) is not regular, and imbalances between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines arise. Netrin-1 is a laminin-like protein. It promotes spinal cord growth, axonal growth by secretion from neuronal basement membranes. It is also secreted from organs such as kidneys, liver, intestine, lungs and has been found to play a role in tissue morphogenesis, cell development, vascular development and tumorigenesis.³ Many studies have demonstrated that netrin-1 inhibits inflammation in renal ischemic reperfusion injury, intestinal disease, and diabetic nephropathy.⁴ In a study investigating the role of netrin-1 in endothelial cells, it was observed that netrin-1 suppressed TNF-alpha-induced cytokines and blocked the adhesion of monocytes to the endothelium. It was also observed that the cytokine production of netrin-1 from monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha was suppressed.⁵ In studies determined, it has been shown that netrin-1 has an anti-inflammatory effect in many acute and chronic diseases.^{6,7} Increased netrin-1 in the intestinal mucosa was reported to be protective (anti-inflammatory effect) in animal experiments performed. It has been reported that the increase of netrin-1 is affected by inhibiting leukocyte migration and infiltration.⁸⁻¹⁰ In these experimental studies, it was reported that netrin-1 may be a tissue-protective mediator in IBD and increased netrin-1 in the colon mucosa during experimental colitis.⁸

In animal experiments has been reported that netrin-1 reduces neutrophil infiltration, cytokine and chemokine production in the colon mucosa and kidney. Also predicted, this effect was to decrease IL-6 production and activity. Thus, it has been shown that netrin-1 may limit organ damage by suppressing apoptosis and inflammatory mediators.¹¹ It was also found that TNF-alpha released by macrophages stimulates the production of netrin-1, thus TNF-alpha contributes to the anti-apoptotic effect of netrin-1.¹²

In this study, we investigated the importance of ne-

trin-1 levels in UC in the clinical activity of the disease, and its association with other proinflammatory cytokines IL-6 and TNF-alpha.

MATERIALS AND METHODS

Ethics Committee Approval: Written informed consent was obtained from all participants, and the local ethics committee approved the study protocol (Date: 26/05/2015, decision no: 2015/182). This cross-sectional study was carried out according to good clinical practice and the Declaration of Helsinki. This study is a type of case-control study. The study included 67 patients with ulcerative colitis who applied to the Internal Diseases Gastroenterology Clinic or Emergency of Selcuk University Medical Faculty Hospital between 15.05.2015 and 01.01.2016, who had an acute attack and came for routine follow-up after the attack (remission). Fifty volunteer controls who applied to Selcuk University Medical Faculty Hospital Internal Diseases Clinic with nonspecific symptoms and worked in the hospital were included.

UC patients were evaluated according to the "Truelove-Witts (TW) Clinical Activity Index" and were divided into groups; mild activation (n=21), moderate activation (n=6) and severe activation (n=9). Thirty-one asymptomatic patients were considered to be in remission according to the Montreal classification. The ones with a history of cerebrovascular accident, neurological disease, cigarette smokers, with infection, pregnant women, ones with diagnosed liver failure, with previously diagnosed malignancy using anticonvulsant drugs, nephrotoxic drug users, and those with kidney diseases were excluded from the study. The blood samples were taken from the antecubital area and put into ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) tubes. After centrifugation at 2800 rpm and at 4°C for 20 min, plasma samples were placed into the eppendorf tubes and were stored at -80°C until runtime. Netrin-1, IL-6 and TNF-alpha measurements in plasma samples were performed with Rayto-2100C Microplate Reader device using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (MyBioSource, USA). Hemogram, sedimentation and CRP were measured with standard laboratory testing.

Statistical Analysis: SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 statistical software was used. Median (min, max) values are reported for continuous non-normal data, mean \pm SD is reported otherwise. Chi-square tests were used to assess the relationship between control and patient groups with categorical variables. Student's t-test was used to compare the measurements of a particular variable of two separate groups and for normal scattered groups, the Mann-Whitney U test was

used for abnormally distributed groups. Tamhane's T2 test together with the one-way Analysis Of Variance (ANOVA), was used to compare multiple groups. The Kruskal-Wallis test was used for non-normally distributed data to compare multiple groups. Bonforoni correction was used when assessing significance between subgroups. Pearson correlation analysis was used to determine the relationship between numerical variables for normally distributed groups, and Spearman test was used for abnormally distributed groups. Correlation coefficient (r), between 0.000 and 0.249 was considered as weak relation; middle from 0.250 to 0.499, strong from 0.500 to 0.749, and very strong relation between 0.750 and 1.000. P value lower than 0.05 is considered as statistically significant.

RESULTS

Individuals enrolled in the study were divided into two as 67 patients with UC (36 activation, 31 remission) and 50 control group. The individuals study and control group in both groups were equal in terms of age, gender, and BMI. Characteristics of study group were summarized in Table 1.

Laboratory parameters of the patient group and control group were summarized in Table 2. Between the patient group and the control group, there was a statistically significant difference in levels netrin-1, IL-6, TNF-alpha, CRP, ESR, WBC, neutrophil, platelet ($p < 0.05$).

The laboratory parameters of the remission, mild, moderate, severe activation groups and the healthy control group were summarized in Table 3.

Table 1. Similar features of study and control group.

Parameters	Activation n=36	Remission n=31	Control n=50	χ^2/f	p
Age(year)	45.77±13.84	43.83±12.65	42.56±16.64	0.493	0.612
BMI(kg/m ²)	25.67±4.03	26.93±4.28	26.27±3.96	0.799	0.452
Gender					
-Female	12(33.3%)	13(41.9%)	21(42%)	0.780	0.677
-Male	24(66.7%)	18(58.1%)	29(58%)		
Total	36(100%)	31(100%)	50(100%)		

Table 2. Laboratory parameters between patient-control group.

Parameters	Control (n=50)	Patient (n=67)	χ^2/f	p
Netrin-1 (pg/ml)	71.00±35.46	91.87±51.98	10.09	0.011
IL-6 (pg/ml)	4.28±1.45	7.45±12.08	10.501	0.036
TNF-alpha (pg/ml)	7.36±8.88	20.02±9.16	0.886	0.000
ESR(m/h)	16.48±13.29	25.68±18.75	8.54	0.002
CRP(mg/L)	4.72±4.05	9.90±14.93	13.84	0.008
WBC(K/uL)	6.90±1.54	8.18±2.80	13.31	0.002
HGB(g/dL)	13.40±2.40	13.24±1.94	0.689	0.701
PLT(K/uL)	244.11±64.55	286.97±82.97	0.833	0.002
Neutrophil (K/uL)	3.94±1.20	5.31±2.44	16.32	0.000
Lymphocyte K/uL)	2.19±0.58	1.99±0.67	0.455	0.088

TNF-alpha: Tumor necrosis factor-alpha; IL-6: Interleukin 6; HGB: Hemoglobin; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; WBC: White Blood Cell; CRP: C-Reactive Protein.

Table 3. Laboratory parameters of all groups.

Parameters	Remission n=31	Mild activation n=21	Moderate activation n=6	Severe activation n=9	Control n=50	p
Netrin-1 (pg/ml)	75.15±41.15	75.61±48.57	100.35±49.5 ^{a,b,d}	139.21±48.09 ^{a,b,d}	71.00±35.46	0.011
IL-6 (pg/ml)	4.28±1.45	5.51±3.49	6.95±6.95	25.61±26.41 ^{a,b,c,d}	3.59±1.79	0.001
TNF-alpha (pg/ml)	18.47±7.17 ^d	18.67±11.99 ^d	24.86±9.46 ^d	25.27±4.64 ^d	7.36±8.88	0.000
ESR (m/h)	13.12±8.83	27.66±14.62 ^{a,c,d}	46.83±15.35 ^{a,b,d}	50.22±17.10 ^{a,b,d}	16.48±13.29	0.000
CRP (mg/L)	5.06±3.20	6.41±5.64 ^d	13.44±21.37 ^d	32.36±27.15 ^{a,b,c,d}	4.72±4.05	0.000

TNF-alpha: Tumor necrosis factor-alpha; IL-6: Interleukin 6; HGB: Hemoglobin; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; ^a: There was a significant difference between the groups with the remission activation group ($p < 0.05$); ^b: There was a significant difference between the groups with mild activation ($p < 0.05$); ^c: There was a significant difference between the groups with the middle activation group ($p < 0.05$); ^d: There was a significant difference from the control group ($p < 0.05$).

The plasma netrin-1 mean of UC with severe activation group (139.21±48.09) was statistically significantly higher than that of the mild activation (p=0.037), remission group (p=0.001) and control group (p=0.011). The plasma netrin-1 mean of UC with moderate activation group was statistically significantly higher than that of the mild activation (p=0.045) and remission group (p=0.004). There was no statistically significant difference between the severe activation group and the moderate activation group (p=0.054). Additionally, there was a statistically significant difference between the moderate activation group and mild activation (p=0.045), remission (p=0.004) and control groups (p=0.026) of netrin-1. There was no statistically significant difference between the mild activation group of netrin-1 and the remission (p>0.05) and control groups (p=0.096). There was no statistically significant difference between the netrin-1 remission group and the control group (p>0.05). The TNF-alpha mean of control group (7.36±8.88pg/ml) was statistically significantly lower than the remission group of UC (p<0.01). In patients with ulcerative colitis, the mean of TNF-alpha in the severe activation group (25.27±4.64 pg/ml) was not statistically significant compared to those in the mild activation (p=0.640), moderate activation (p>0.05) and remission group (p=0.621). The IL-6 mean of UC with activation group (10.78±15.72pg/ml) was statistically significantly higher than that of the remission group

(p=0.008) and the control group (p=0.003). The IL-6 mean of UC with severe activation group (25.61±26.41 pg/ml) was statistically significantly higher than that of the mild activation (p=0.001), moderate activation group (p<0.01) and remission group (p<0.01).

There was a positive statistically significantly correlation between the clinical activity of the disease and netrin-1 (p=0.008), TNF-alpha (p=0.034) and IL-6 (p<0.01). Besides, there was a positive statistically significantly correlation between IL-6 and netrin-1 (p<0.05) and TNF- alpha (p<0.05). There was no correlation between netrin-1 and TNF-alpha (p>0.05). They were summarized in Table 4.

There was no significant correlation between netrin-1 and ESR and TNF-alpha (p>0.05). A moderately strong positive correlation was found only between netrin-1 and IL-6 and CRP (p<0.05). There was a moderately strong positive correlation between IL-6 and netrin-1 and ESR, a very strong positive correlation with CRP, and a weak positive correlation with TNF-alpha (p<0.05). There was no significant correlation between TNF-alpha and netrin-1, ESR and CRP (p>0.05). A moderately strong positive correlation was found between ESR and IL-6 and CRP (p<0.01). A moderately strong positive correlation was found between CRP and netrin-1 and ESR, and a strong positive correlation was found with IL-6 (p<0.01). They were summarized in Table 5.

Table 4. Examining the correlation between disease activity and laboratory parameters.

Parameters	r
Netrin-1 (pg/ml)	0.320**
IL-6 (pg/ml)	0.550**
TNF-alpha (pg/ml)	0.187*
ESR (m/h)	0.741**
CRP (mg/L)	0.382**

*: p<0.05; **: p<0.01.

Table 5. Investigation of the patient group "continuous variables" correlation coefficients (r).

Parameters	CRP	ESR	TNF-alpha	IL-6
Netrin-1 (pg/ml)	0,400**	0,068	0,118	0,281*
IL-6 (pg/ml)	0,756**	0,442**	0,175*	
TNF-alpha (pg/ml)	0,192	0,229		
ESR (m/h)	0,453**			

*: p<0.05; **: p<0.01.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Netrin-1 is a laminin-like protein that has been shown to play a role in inflammation regulation in IBD.¹³⁻¹⁶ Researchs has shown that netrin-1 can actively attenuate the acute inflammatory response and accelerate pro-resolving mechanisms, which cease the inflammation and help the inflamed tissue to return to homeostasis.^{17,18} In animal studies, it has been shown that netrin-1 increases during inflammation in the intestinal mucosa of colitic mice's epithelial cells and myenteric neurons, and plays a key role in balancing the acute inflammatory (anti-inflammatory) response.^{8,19} Laura Ziegion et al. was reported that netrin-1 expression is both induced and suppressed depending on the stimulus and organ in acute abdominal inflammation (acute pancreatitis, acute peritonitis).²⁰ Xueli Xia et al. stated that netrin-1 has different effects (anti-inflammatory, pro-inflammatory) on various receptors. It has been stated that netrin-1 on UNC5B/Adora2b receptors reduces inflammation by reducing leukocyte migration in multiple acute inflammatory events (such as sepsis, colitis). Moreover, urinary netrin-1 may even be a marker in diabetic nephropathy and acute kidney injury, close stated that netrin-1 may play a role in the clinical diagnosis and treatment of inflammatory diseases in the future.²¹ In another study, immunohistochemically netrin-1 expression was shown in epithelial cells with inflammation in the colonic mucosa of 30 IBD patients and netrin-1 levels in the infected mucosa were higher than normal mucosa.¹⁵ The relationship of netrin-1 to inflammatory cytokines and clinical activity of the disease in IBD is unclear. This study was designed to see the significance of plasma netrin-1 level in the clinical activity of UC and relationship between TNF-alpha and IL-6.

Plasma levels of netrin-1 with in patient's group were significantly higher than in the control group. When we divided the subjects participating in the study into groups as control, remission, and active patients, we determined that netrin-1 was higher in the active patient group than in the other groups, and we found a statistically significant difference between them. Additionally, we classified the patient group as mild, moderate and severe activation group according to the Truelove-Witts Clinical Activity Index. We found that the level of netrin-1 was higher in the severe activation group than in the other groups.

Our study is the first to investigate the relationship between the clinical activity of the disease and the level of netrin-1. In the correlation between the clinical activity of the disease and the netrin-1 level, there was a moderate positive correlation between them. As the clinical severity of the disease increased, the netrin-1 level increased. Although pre-

vious studies have shown that the level of netrin-1 increases only in the disease, no research has been done between the severity of the disease and the level of netrin-1. In this study, we found that there is a direct relationship between disease severity and netrin-1. It is known that the activation of immunocytes in UC secrete inflammatory cytokines.^{2,10,22} Funakoshi et al. showed that the expression of IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha in mucosal lesions in ulcerative colitis increased and these inflammatory cytokines played an important role in the pathogenesis of ulcerative colitis.²

In our study, we found higher TNF-alpha and IL-6 levels in UC patients compared to the control group. In addition, when we divided our study into groups according to clinical activity, we found that IL-6 and TNF-alpha were positively related to disease activation. There are very few studies investigating the relationship of netrin-1 with TNF-alpha and IL-6 in IBD. There was also a positive correlation between netrin-1 and IL-6 in the patient group, but we did not detect any correlation between netrin-1 and TNF-alpha. We found a weak positive correlation between TNF-alpha and IL-6.

Our study has some limitations. First, it was a relatively small study. A prospective study with larger groups of patients should be performed to better show the relations of plasma netrin-1 levels with UC. Second, only plasma netrin-1 level has been investigated, can be displayed better in a study comparing intestinal mucosal netrin-1 levels in the same patients. Our study was the first study to investigate the association of clinical involvement of disease with peripheral netrin-1 in UC with IL-6 and TNF-alpha, which are other proinflammatory factors. Our results reveal that plasma netrin-1 levels are to be associated with disease activation, similar to proinflammatory cytokines such as TNF alpha and IL6, in UC. Further randomized, prospective studies with larger samples are required to support our findings.

Ethics Committee Approval: The approval of Selcuk University Clinical Research Ethics Committee was obtained for our study (Date: 26/05/2015, decision no: 2015/182).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – KF, HK, Supervision – KF, HK, MZK; Materials – KF, HK, AD; Data Collection and/or Processing – KF, HK, AD; Analysis and/or Interpretation – KF, AD, MZK; Writing – AD.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Financial Support: This study was supported by Selcuk University, Scientific Research Projects (Project Number: 15102058).

REFERENCES

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002;347(6):417-429. doi:10.1056/NEJMra020831
2. Funakoshi K, Sugimura K, Anezaki K, et al. Spectrum of cytokine gene expression in intestinal mucosal lesions of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestion.* 1998;59(1):73-78. doi:10.1159/000007470
3. Mehlen P, Furne C. Netrin-1: When a neuronal guidance cue turns out to be a regulator of tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(22):2599-2616. doi:10.1007/s00018-005-5191-3
4. Liu J, Du J, Cheng X, et al. Effect of netrin-1 anti-inflammatory factor on acute lung injury in sepsis rats. *Med Sci Monit.* 2019;25:7928-7935. doi:10.12659/MSM.917279
5. Zhaoheng L, Jing J, Weirong B, Jiao L, Xiyun S. Netrin-1 prevents the attachment of monocytes to endothelial cells via an anti-inflammatory effect, molecular immunology. 2018;103:166-172. doi:10.1016/j.molimm.2018.08.021
6. Scharl M, Rogler G. Inflammatory bowel disease pathogenesis: What is new? *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(4):301-309. doi:10.1097/MOG.0b013e328353e61e
7. Morote-Garcia JC, Rosenberger P, Nivillac NM, et al. Hypoxia-inducible factor-dependent repression of equilibrative nucleoside transporter 2 attenuates mucosal inflammation during intestinal hypoxia. *Gastroenterology.* 2009;136(2):607-618. doi:10.1053/j.gastro.2008.10.037
8. Aherne CM, Collins CB, Masterson JC, et al. Neuronal guidance molecule netrin-1 attenuates inflammatory cell trafficking during acute experimental colitis. *Gut.* 2012;61(5):695-705. doi:10.1136/gutjnl-2011-300012
9. Glover LE, Colgan SP. Hypoxia and metabolic factors that influence inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1748-55. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.056
10. Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot-Moachon L, et al. Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(12):2397-2404. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.00694.x
11. Ranganathan P, Jayakumar C, Santhakumar M, et al. Netrin-1 regulates colon-kidney cross talk through suppression of IL-6 function in a mouse model of DSS-colitis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(9):F1187-1197. doi:10.1152/ajprenal.00702.2012
12. Tadagavadi RK, Wang W, Ramesh G. Netrin-1 regulates Th1/Th2/Th17 cytokine production and inflammation through UNC5B receptor and protects kidney against ischemia-reperfusion injury. *J Immunol.* 2010;185(6):3750-3758. doi:10.4049/jimmunol.1000435
13. Yang Y, Wang X, Moore DR, et al. TNF- α mediates macrophage-induced bystander effects through netrin-1. *Cancer Res.* 2012;72(20):5219-5229. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-1463
14. Collins CB, Aherne CM, Kominsky D, et al. Retinoic acid attenuates ileitis by restoring the balance between T-helper 17 and T regulatory cells. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1821-1831. doi:10.1053/j.gastro.2011.05.049
15. Paradisi A, Maise C, Bernet A, et al. NF-kappaB regulates netrin-1 expression and affects the conditional tumor suppressive activity of the netrin-1 receptors. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1248-1257. doi:10.1053/j.gastro.2008.06.080
16. Rosenberger P, Schwab JM, Mirakaj V, et al. Corrigendum: Hypoxia-inducible factor-dependent induction of netrin-1 dampens inflammation caused by hypoxia. *Nat Immunol.* 2015;16(5):544. doi:10.1038/ni0515-544a
17. Mirakaj V, Dalli J, Granja T, Rosenberger P, & Serhan C. N. Vagus nerve controls resolution and pro-resolving mediators of inflammation. *Journal of Experimental Medicine.* 2014;211(6):1037-1048. doi:10.1084/jem.20132103
18. Schlegel M, Köhler D, Körner A., Granja T, Straub A, Giera M, & Mirakaj V. The neuroimmune guidance cue netrin-1 controls resolution programs and promotes liver regeneration. *Hepatology.* 2014;63(5):1689-1705. doi:10.1002/hep.28347
19. Mirakaj V, Thix CA, Laucher S, et al. Netrin-1 dampens pulmonary inflammation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(8):815-824. doi:10.1164/rccm.200905-0717OC
20. Ziegler L, Schlegel M. Netrin-1: A Modulator of Macrophage Driven Acute and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences,* 2021;23(1):275. doi:10.3390/ijms23010275
21. Xia X, Yin K, Hu Z, et al. Netrin-1: An emerging player in inflammatory diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2022;64(4):46-56. doi:10.1016/j.cytogfr.2022.01.003
22. Goral V, Celenk T, Kaplan A, et al. Plasma cytokine levels in ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology.* 2007;54(76):1130-1133.

Enfektif Endokarditli Hastalar: Üçüncü Basamak Tek Merkez Sevk Hastanesinin Beş Yıllık Deneyimi

Patients with Infective Endocarditis: Experience of a Single-Center and Tertiary Referral Hospital for Five-Years

¹Ahmet Lütfü SERTDEMİR, ¹Yakup ALSANCAK, ²Mustafa DURAN, ¹Hasan KAN, ¹Ahmet Seyfeddin GÜRBÜZ, ¹Abdullah İÇLİ, ¹Muhammed Fatih KALELİ

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
²Konya Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Konya, Türkiye

Ahmet Lütfü Sertdemir: <https://orcid.org/0000-0002-4656-5547>

Yakup Alsancak: <https://orcid.org/0000-0001-5230-2180>

Mustafa Duran: <https://orcid.org/0000-0001-5937-235X>

Hasan Kan: <https://orcid.org/0000-0001-7020-4592>

Ahmet Seyfeddin Gürbüz: <https://orcid.org/0000-0002-9225-925X>

Abdullah İçli: <https://orcid.org/0000-0002-7047-811X>

Muhammed Fatih Kaleli: <https://orcid.org/0000-0001-7649-5503>

ÖZ

Amaç: Enfektif endokardit (EE), kalbin iç yüzeyinden kaynaklanan sistemik bir enfeksiyondur. Hastalığın nadir olması ve büyük randomize klinik çalışmalardan veri bulunmaması nedeniyle, EE'nin önlenmesi, teşhisi ve tedavisi için öneriler hala uzman görüşlerinden ve gözlemsel kohort çalışmalarından elde edilmektedir. Bu çalışmada Türkiye'deki tek bir üçüncü basamak hastanesinde EE'nin epidemiyolojik ve klinik özelliklerini tanımlamayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Kardiyoloji kliniğimize EE nedeniyle başvuran 61 (≥ 18 yaş) hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, mikrobiyolojik bulgular, tedavi yöntemleri, transtorasik ekokardiyografi (TTE) kayıtları ve transözofageal ekokardiyografi (TÖE) tetkikleri ve hastanede yatış sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Verilerimize göre EE'den ölen hastalarda, hayatta kalanlara göre serum beyaz kan hücreleri (WBC), sedimentasyon (ESR), C reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). Ek olarak hastane içi mortalite ile kronik böbrek yetmezliği ve perikardiyal efüzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0,05$). Ayrıca, EE'den ölen hastalarda, hayatta kalanlara göre kapak yetersizliği ve büyük vejetasyon varlığı daha yaygındı ($p < 0,05$).

Sonuç: Verilerimiz, EE'nin farklı bir etiyolojiye, çeşitli klinik belirtilere sahip olduğunu ve sıklıkla farklı terapötik yaklaşımlar gerektirdiğini gösterdi. Komplikasyonları önlemek için dikkatli değerlendirme ve en uygun ameliyat zamanlaması çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Enfektif endokardit, kalp yetmezliği, kapak hastalığı

ABSTRACT

Objective: Infective endocarditis (IE) is a systemic infection which results from the inner surface of the heart. Due to rarity of disease and absence of data from large randomized clinical trials, recommendations for prevention, diagnosis and treatment of IE are still derived from expert opinion and observational cohort studies. In this study to we aimed to describe the epidemiological and clinical features of IE in a single tertiary-care hospital in Turkey.

Materials and Methods: The records of 61 patients aged ≥ 18 who were admitted to our cardiology clinic due to IE were investigated retrospectively. Clinical and demographic characteristics of patients, laboratory values, microbiological findings, treatment modalities, records of transthoracic echocardiography (TTE), and transesophageal echocardiography (TEE) examinations and hospitalization outcomes were evaluated.

Results: According to our data, serum white blood cell (WBC), sedimentation (ESR), C reactive protein (CRP) and procalcitonin levels were significantly higher in patients who died from IE compared to those who survived ($p < 0.05$). In addition, there was a statistically significant association between in hospital mortality and presence of chronic renal failure and pericardial effusion ($p < 0.05$). Furthermore, presence of valvular regurgitation and large vegetations were more prevalent in patients who died from IE compared to those who survived ($p < 0.05$).

Conclusion: Our data showed that IE has a diverse etiology, various clinical manifestations and often requires different therapeutic approaches. In order to prevent complications, careful assessment and optimal timing of surgery is mandatory.

Keywords: Infective endocarditis, heart failure, valvular disease

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ahmet Lütfü Sertdemir
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji
Ana bilim dalı, Meram42090- KONYA/TURKEY
Tel: +905062555406
E-mail: dralsertdemir@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 08/03/2022
Kabul Tarihi/ Accepted: 01/04/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

GİRİŞ

Enfektif endokardit (EE), kalbin endotel yüzeyinin mikrobiyal enfeksiyonu olarak tanımlanır.¹ Gelişmiş tanı ve tedavi olanaklarına rağmen, EE hala yaşamı tehdit eden bir kardiyak durum olmaya devam etmektedir.² Hastalığın rapor edilen yıllık insidansı, yılda 100.000 vakada 1,7 ila 6,2 arasında değişmektedir ve son on yılda kademeli olarak artmıştır.³ Ek olarak, son on yılda tüm nedenlere bağlı ölümler artmıştır, hastane mortalitesinde %20'ye varan oranlarda olmak üzere %21 ila %50 arasında değişmektedir.⁴

Gelişmiş ülkelerde doğal kapak endokarditi (NVE) tüm vakaların %84,5'ini ve protez kapak endokarditi (PVE) tüm vakaların %7-25'ini oluşturur.⁵ Diğer altta yatan koşullarla karşılaştırıldığında, gelişmiş ülkelerde dejeneratif lezyonlar EE için en sık predispozan faktör haline gelirken, gelişmekte olan ülkelerde kronik romatizmal kalp hastalığı önde gelen nedendir. Ayrıca protez kapak varlığı, intravenöz ilaç kötüye kullanımı ve bakteriyemi ile sonuçlanan invaziv prosedürlerin artan kullanımı EE için diğer predispozan faktörlerdir.^{6,7} Son araştırmalara göre streptokoklar, stafilokoklar, enterokoklar ve Gram-negatif kokobasiller de dahil olmak üzere EE'ye neden olan çeşitli organizmalar bulunmaktadır. Diğer nadir nedenler ise mikobakteriler, riketsiya, klamidya ve mantarlardır.¹ Hastalığın nadir olması ve büyük randomize klinik çalışmalardan elde edilen verilerin olmaması nedeniyle, EE'nin önlenmesi, teşhisi ve tedavisi için öneriler hala uzman görüşünden ve gözlemsel kohort çalışmalarından elde edilmektedir. Tedavinin temel dayanağı intravenöz (IV) antibiyotikler olmasına rağmen, EE'li hastaların büyük çoğunluğunda kompanse olmayan kalp yetmezliği, kontrolsüz enfeksiyon ve arteriyel embolizmin önlenmesi amacıyla açık cerrahi gerekir.⁸

Bu çalışmada, Türkiye'de tek bir üçüncü basamak hastanede EE'nin epidemiyolojik özelliklerini ve klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik özelliklerini tanımlamayı amaçladık ve ayrıca hastane içi mortalite ile ilişkili faktörlere odaklandık.

MATERYAL VE METOT

Etik Komite Onayı: Bu çalışmanın etik onayı, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından resmi olarak alınmıştır (Tarih: 16.04.2021, karar no: 2021/3188). Çalışmamız Uluslararası bildirgelerde ön görülen kriterlere göre yapılmıştır.

Çalışma Popülasyonu: Bu çalışmanın etik onayı, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından resmi olarak alınmıştır (Tarih: 16.04.2021, karar no: 2021/3188). Çalışmamız Uluslararası bildirgelerde ön görülen kriterlere göre yapılmıştır. Necmettin Erbakan Üniversitesi

Meram Tıp Fakültesi'nde Ocak 2015 ile Ocak 2020 arasında kesin EE tanısı konan ardışık 61 hasta (≥ 18 yaş) çalışmaya dahil edildi. Tüm EE'li hastalar modifiye Duke kriterlerini⁹ karşıladı ve olası EE'si olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 2015 Avrupa Kardiyo- yoloji Derneği enfektif endokardit kılavuzlarındaki kriterlere göre izole medikal tedavi veya cerrahi artı medikal tedaviyi içeren tedavi modalitesi belirlenmiştir.⁸

Hastaların temel klinik ve demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, endokardit tipi (doğal kapak, protez kapak veya cihazla ilgili), predispozan faktörler, şikayetlerle başvuru, mikrobiyolojik bulgular, tedavi modaliteleri, transtorasik ekokardiyografi (TTE) kayıtları ve transözofageal ekokardiyografi (TEE) muayeneleri ve yatış sonuçları değerlendirildi. Hastanede yatış sırasında ölen hastalar ile hayatta kalanlar demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri ve ekokardiyografik bulguları açısından karşılaştırıldı. EE olgularının tüm kayıtları hastanemiz elektronik veri tabanı kullanılarak geriye dönük olarak değerlendirildi.

Ekokardiyografik Değerlendirme: Tüm hastalara GE Vingmed Vivid 5 ekokardiyografi cihazı (GE Vingmed Ultrason, Horten, Norveç) kullanılarak kapsamlı transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme sırasında parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüleri elde edildi ve M-mode, 2-D, sürekli dalga Doppler, nabız dalga Doppler ve doku Doppler yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca gerektiğinde çok düzlemlili TEE yapıldı. Hastalara planlanan yatıştan 24 saat önce bir vejetasyon, perivalvüler apse, kapak perforasyonu, paravalvüler regürjitasyon ve protez kapağın ayrılması varlığını ekarte etmek için 5 MHz fazlı cihaz (GE Vingmed Ultrason, Horten, Norveç) kullanılarak transözofageal ekokardiyografik muayene yapıldı. TEE inceleme sırasında parasternal uzun eksen ve kısa eksen görüntüleri ve apikal 5 boşluk görünümü değerlendirildi. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği kriterlerine göre yapıldı.¹⁰

Mikrobiyolojik Değerlendirme: Kan kültürü örnekleri, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından hastaneye yatış anında ve tedavi sırasında değerlendirildi, bakteri ve mantar türleri ile antimikrobiyal duyarlılık profillerini belirlemek için standart biyokimyasal yöntemlerle değerlendirildi. Kan kültürleri için her hastadan steril koşullarda en az üç ayrı set 10 cc kan örneği alındı. Mikroorganizmaları izole etmek için ameliyatta alınan doku örnekleri veya kateterler, kalp pili elektrotları veya kalp cihazları gibi yabancı cisim materyalleri kullanıldı. En az üç aerobik ve anaerobik şişe, en az 14 gün süreyle kanla aşılandı.

İstatistiksel Analiz: Veriler, Windows için SPSS yazılım versiyonu 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. Bu çalışmada veriler sürekli değişkenler için ortalama±SD, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov's ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri analiz etmek için χ^2 testi ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student t testi kullanıldı ve değerler ortalama±SD olarak sunuldu. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

36 (%59) erkek ve 25 (%41) kadın olmak üzere top-

lam 61 EE olgusu çalışmaya dahil edildi. Çalışma popülasyonumuzun yaş ortalaması $57,5 \pm 17$ idi. Çalışmaya dahil edilen toplam 61 hastanın 15'inde (%24,5) önceden kronik böbrek yetmezliği öyküsü, 14'ünde (%22,9) hipertansiyon ve 11'inde (%18,0) önceden diyabet öyküsü vardı. Protez kapak hastalığı varlığı en sık predispozan faktör (%24,5) idi, bunu kronik böbrek hastalığı (%14,8) ve vakaların %9,8'ini oluşturan romatizmal kapak hastalığı izledi. Olguların çoğu doğal kapak tutulumu (%67,2), geri kalanı protez kalp kapakçıkları (%24,5), diğer kardiyak tutulumlar (%4,9) ve cihaza bağlı EE (%3,2) ile ilişkiliydi. 38 hastaya (%62,3) izole medikal tedavi, 23 (%37,2) hastaya cerrahi artı medikal tedavi uygulandı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik, laboratuvar, tedavi özellikleri ve predispozan faktörleri.

Değişkenler (n = 61)		
Yaş, Ortalama±SD (Minimum-maksimum)		57,5±17,63 (21-89)
Cinsiyet	Erkek, n (%)	36 (59)
	Kadın, n (%)	41(41)
Diabetes mellitus, n(%)		11 (18)
Hipertansiyon, n(%)		14 (22,9)
Kronik böbrek yetmezliği, n(%)		15 (24,5)
Hemoglobin		10,91±2,15
Beyaz kan hücreleri		19,1±9,65
Kreatinin		1,85±2,08
Albumin		3,21±0,56
Sedimantasyon		81,73±46,9
C-reaktif protein		193±90,5
Prokalsitonin		9,36±15,12
Ejeksiyon fraksiyon		49,41±14,11
Tedavi Seçeneği (n = 61)		
Sadece medikal tedavi, n(%)		38 (62,3)
Cerrahi + medikal tedavi, n(%)		23 (37,7)
Tedavi sonrası taburculuk, n(%)		42 (63,9)
Ölüm (n/%)		19 (36,1)
EE Tipi (n = 61)		
Doğal Kapak, n(%)		41 (67,2)
Prostetik Kapak, n(%)		15 (24,5)
Kardiyak cihaz ilişkili, n(%)		2 (3,2)
Diğer kardiyak yapılar, n(%)		3 (4,9)
Tetikleyici Faktörler (n = 61)		
Romatik kalp kapak hastalığı, n(%)		6 (9,8)
Prostetik kapak, n(%)		15 (24,5)
Endokardit öyküsü, n(%)		1 (1,6)
Konjenital kalp hastalığı, n(%)		4 (6,5)
Biküspit aort kapak, n(%)		1 (1,6)
İntravenöz ilaç kullanımı, n(%)		3 (4,9)
Dental işlemler, n(%)		2 (3,2)
Kronik böbrek yetmezliği, n(%)		9 (14,8)
Bağ dokusu hastalığı, n(%)		4 (6,5)

n(%): Olgu sayısı (Yüzde).

Hastaların en sık başvuru yakınmaları 34 (%55,7) hastada ateş (>38°), 32 (%52,4) hastada çarpıntı ve 22 (%36,1) hastada nefes darlığı idi. Arteriyel embolizasyon, kafa içi kanama ve peteşi kanamaları gibi vasküler olaylar sırasıyla 9 (%14,7), 6 (%9,8) ve 5 (%8,1) hastada gözlemlendi. En sık görülen immünolojik olay glomerulonefrit 2 (%3,2) hastada gözlemlendi. 23 (%37,7) hastada kan kültürü negatifti. Kültür pozitif hastaların 15'inde (%24,5) *Staphylococcus aureus*, 9'unda (%14,7) *Enterococcus faecalis*, 4'ün-

de (%6,6) *Staphylococcus epidermidis*, 2'sinde (%3,2) *Streptococcus viridans*, 2'sinde (%3,2) *Brucella* ve 6'sında (%9,8) diğer nadir bakteriler vardı. Ana ekokardiyografik bulgu vejetasyon varlığıydı (%75,4). Verilerimize göre vejetasyonların ana yerleşim yeri mitral kapak (%36,1) olarak bulundu. Protez kapak EE ile ilgili olarak 9 hastada (%14,8) mitral pozisyonunda ve 6 hastada (%9,8) aort pozisyonunda vejetasyon vardı. 25 hastada (%40,9) tahmini vejetasyon boyutu >15 mm idi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastalara ait semptomlar, bulgular ve vejetasyonların lokalizasyonu.

Semptomlar (n = 61)		
Ateş (> 38 C) , n(%)		34 (55,7)
Miyalji, n(%)		7 (11,5)
Dispne, n(%)		22 (36,1)
Göğüs Ağrısı, n(%)		7 (11,5)
Çarpıntı, n(%)		32 (52,4)
Kilo kaybı, n(%)		5 (8,2)
İnme, n(%)		4 (6,6)
Öksürük, n(%)		9 (14,7)
İştahsızlık, n(%)		6 (9,8)
Spesifik Bulgular (n = 61)		
Arteriyel embolizasyon, n(%)		9 (14,7)
Peteşi ve splinter hemoraji, n(%)		5 (8,1)
Intrakraniyal hemoraji, n(%)		6 (9,8)
Glomerulonefrit/proteinuri, n(%)		2 (3,2)
Romatoid faktör yükselmesi, n(%)		1 (1,6)
Osler nodülü, n(%)		1 (1,6)
Roth spot, n(%)		2 (3,2)
Kan kültürü (n = 61)		
Kültür negatif, n(%)		23 (37,7)
<i>Streptococcus viridans</i> , n(%)		2 (3,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n(%)		15 (24,5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , n(%)		4 (6,6)
<i>Brucella</i> , n(%)		2 (3,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)		1 (1,6)
<i>Erchericia coli</i> , n(%)		1 (1,6)
<i>Serratia marcescens</i> , n(%)		1 (1,6)
<i>Enterococcus faecalis</i> , n(%)		9 (14,7)
Fungal enfeksiyon, n(%)		1 (1,6)
<i>Corynebacterium striatum</i> , n(%)		1 (1,6)
<i>Klebsiella pnömonia</i> , n(%)		1 (1,6)
Enfektif Endokarditli Hastalarda Vejetasyonların Lokalizasyonu (n = 61)		
Aortik kapak, n(%)		9 (14,8)
Mitral kapak, n(%)		22 (36,1)
Aort + mitral kapak, n(%)		4 (6,4)
Tricuspid kapak, n(%)		9 (14,8)
Pulmonary kapak (n(%)		1 (1,6)
Pacemaker lead, n(%)		2 (3,2)
Multivalvuler (> 2 kapak) , n(%)		1 (1,6)
Prostetik kapak	Aortik pozisyon, n(%)	6 (9,8)
	Mitral pozisyon, n(%)	9 (14,8)
Diğer kardiyak yapılar	VSD üzeri vejetasyon, n(%)	2 (6,4)
	Sol atriyal duvar vejetasyonu, n(%)	1 (1,6)
Vejetasyon ölçüsü	<10 mm, n(%)	11 (18)
	10-15 mm, n(%)	25 (40,9)
	>15 mm, n(%)	25 (40,9)

n(%): Olgu sayısı (Yüzde).

23 hastada (%37,7) kapak yetersizliği gelişimi gözlemlendi. Diğer sık görülen komplikasyonlar 9'unda (%14,8) majör arteriyel embolizasyon, 6'sında (%9,8) renal komplikasyonlar ve 6'sında (%9,8) perikardiyal efüzyondu (Tablo 3).

61 hastanın 42'si (%63,9) tamamen iyileştikten sonra taburcu olurken, 19'u (%36,1) EE'den öldü. Verilerimize göre EE'den ölen hastalarda serum beyaz küre (WBC), sedimentasyon (ESR), C reaktif pro-

tein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Ek olarak, EE'den ölen hastalarda, hayatta kalanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek kronik böbrek yetmezliği ve perikardiyal efüzyon prevalansı vardı ($p<0,05$). Ekokardiyografik bulgulara göre kapak yetersizliği ve geniş vejetasyon varlığı EE'den ölen hastalarda yaşayanlara göre daha sıklıkla ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 3. Enfektif endokardite bağlı hasta grubundaki komplikasyonlar.

Değişkenler (n=61)		
Renal komplikasyon, n(%)		6 (9,8)
Pseudoanevrizm, n(%)		1 (1,6)
Abse, n(%)		3 (4,8)
Embolizasyon, n(%)		9 (14,8)
İnme, n(%)		4 (6,6)
Atrioventrikular block EKG'de, n(%)		1 (1,6)
İntrakraniyal hemorajiv		4 (6,6)
Fistül, n(%)		1 (1,6)
Perikardiyal efüzyon, n(%)		6 (9,8)
Konjestif kalp yetmezliği, n(%)		3 (4,8)
Perianüler abse, n(%)		2 (3,2)
Prostetik kapak ayrışması, n(%)		2 (3,2)
Şok, n(%)		2 (3,2)
Kapak yetmezliği	Mitral yetmezliği hafif-orta, n(%)	8 (13)
	Mitral yetmezliği orta-ciddi, n(%)	8 (13)
	Aortic yetmezliği hafif-orta, n(%)	3 (5)
	Aortic yetmezliği orta-ciddi, n(%)	3 (5)
	Trikuspid yetmezliği orta-ciddi, n(%)	1 (1)

n(%): Olgu sayısı (Yüzde).

Tablo 4. Hastanede ölüm olan ve olmayan hasta gruplarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Hastane Dışı Hasta Mortalitesi (n = 42)	Hastane İçi Hasta Mortalitesi (n= 19)	p
Yaş	55,59±19,23	62,31±12,73	0,176
Diabetes mellitus, n(%)	8 (19)	3 (16)	0,614
Hipertansiyon, n(%)	9 (21,4)	5 (26,3)	0,489
Kronik böbrek yetmezliği, n(%)	8 (19)	7 (37)	0,024
Beyaz kan hücreleri	16,26±7,85	25,09±10,65	0,001
Kreatinin	1,59±1,91	2,43±2,36	0,001
Albumin	3,21±0,59	3,21±0,48	0,989
Sedimentasyon	66,37±49,66	85,05±46,34	0,041
C-reaktif protein	118±75,45	203,17±78,13	0,024
Prokalsitonin	6,99±14,23	14,09±18,18	0,001
Ejeksiyon fraksiyonu, n(%)	54,95±5,42	53,45±7,68	0,881
Perikardiyal efüzyon, n(%)	2 (4,7)	4 (21)	0,038
Vejetasyon lokalizasyonu	Aortic kapak, n(%)	4 (21)	0,198
	Mitral kapak, n(%)	16 (38)	
Vejetasyon boyutu	<10 mm, n(%)	4 (21)	0,043
	10-15 mm, n(%)	14 (33)	
	>15 mm, n(%)	13 (30)	
Prostetik kapak	Aortik pozisyon, n(%)	3 (16)	0,267
	Mitral pozisyon, n(%)	6 (14)	
Kapak yetmezliği, n(%)	13 (31)	9 (47)	0,038
Perianüler abse, n(%)	-	2 (11)	-
Prostetik kapak ayrışması, n(%)	-	2 (11)	-

n(%): Olgu sayısı (Yüzde).

TARTIŞMA VE SONUÇ

EE, kalbin iç yüzeyinden kaynaklanan ve çeşitli klinik belirtilerle ilişkili sistemik bir enfeksiyondur. Tanı ve tedavi yaklaşımları alanında önemli gelişmeler olmasına rağmen, son on yılda ne insidans ne de mortalite azalmıştır.¹¹ İnvaziv kardiyak ve kardiyak olmayan prosedürlerin artması, antibiyotik kullanımındaki değişiklikler ve intravenöz ilaç kötüye kullanımının artması nedeniyle EE etiyolojisinde bir kayma olmuştur.¹²⁻¹⁵ Birden fazla komorbiditeye sahip yaşlanan nüfus da bu etiyolojik değişikliklere katkıda bulunmuştur.¹⁶ Yukarıda bahsedilen nedenlerin bir sonucu olarak, gelişmiş ülkelerde stafilocok ve enterokokal endokardit insidansında daha önce bilinen streptokok endokarditine göre dramatik bir artış olmuştur.¹⁷ Çalışma kohortumuzda, kültür negatif EE (%37,7) tüm vakalar arasında en yaygın endokardit tipi idi ve en makul açıklama kan kültürleri öncesi ampirik antibiyotik tedavisi ve ileri serolojik testlerin veya moleküler yöntemlerin olmamasıydı. Kültür negatif EE dışında, stafilocok ve enterokokal endokardit insidansı, son çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak streptokok endokarditinden daha yüksekti.

EE'nin en sık klinik prezentasyonu ateş (%55,7) ve en sık komplikasyon arteriyel embolizasyon (%14,7) idi. Ekokardiyografik ölçümlere göre en sık saptanan komplikasyon kapak yetersizliği (%37,7) ve protez kapak hastalığı en sık predispozan kapak lezyonuydu (%24,5). Ayrıca hastaların %67,2'sinde doğal kapak endokarditi vardı ve en sık etkilenen kapak mitral kapaktı. Bu bulgular önceki çalışmalarla da karşılaştırılabilirdi.⁶⁻¹⁸

Çalışma kohortumuzda en sık gözlenen komorbidite, tüm vakaların %24,5'ini oluşturan kronik böbrek yetmezliği idi. Önceki çalışmalarda EE'li hastalarda hastane içi mortalite oranının %30'a yakın olduğu bildirilmiş olsa da,^{19,20} bizim çalışma grubumuzda daha yüksek hastane içi mortalite insidansı (%36,1) gözlemledik. Çoklu komorbiditeleri olan yaşlı hastaların daha yüksek prevalansının ve daha düşük cerrahi tedavi oranlarının bu sonucun ana nedenleri olduğunu varsayıyoruz. Ne yazık ki önceki raporlara göre daha düşük olan %37,7 hastada cerrahi tedavi uygulandı.^{21,22} Çalışmamızın hastane mortalite oranının daha yüksek olduğu düşünüldüğünde, bu sonuç da erken cerrahi tedavinin koruyucu rolünü desteklemektedir. Öte yandan, bu yaşlı hastalarda cerrahi komplikasyonlarla ilgili endişeleri haklı çıkarabilir. Çalışmamıza göre yüksek enfeksiyon belirteç seviyeleri, kronik böbrek yetmezliği varlığı ve perikardiyal efüzyon varlığı ve >15 mm vejetasyon boyutu hastane içi mortalitenin güçlü belirleyicileriydi. Bu çalışmada, üçüncü basamak bir sevk hastanesinde EE'nin epidemiyolojik, demografik ve klinik özelliklerini araştırdık ve hastane içi mortalite ile ilişkili faktörleri değerlendirdik. Sonuç olarak,

EE'nin farklı bir etiyolojisi, çeşitli klinik belirtileri vardır ve sıklıkla farklı terapötik yaklaşımlar gerektirir. EE'nin risk faktörleri ve epidemiyolojisi son on yılda değişmesine rağmen, hala kötü bir prognoz taşımaktadır ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle komplikasyonları önlemek için dikkatli değerlendirme ve ameliyatın optimal zamanlaması büyük önem taşımaktadır.

Uzun süreli takip süresine rağmen, hastalığın nadir görülmesi nedeniyle nispeten az sayıda hasta ile tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışmadır. Daha büyük hasta popülasyonu ile ileriye dönük çok merkezli çalışmalar, altta yatan mekanizmaları ve terapötik yaklaşımları anlamada ek bilgi sağlayacaktır. Sonuç olarak, bu çalışma öncelikle ekokardiyografik ve mikrobiyolojik bulgulara dayalı olarak EE tanısı alan hastaların değerlendirilmesi için tasarlanmıştır. Ancak bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET), radyoetiketli lökositlerle tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve kardiyak manyetik rezonans (CMR) gibi yeni tanı teknikleri kullanmadık.

Etik Komite Onayı: Bu çalışmanın etik onayı, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından resmi olarak alınmıştır (Tarih: 16.04.2021, karar no: 2021/3188).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir – ALS; Tasarım – ALS, YA; Denetleme – ALS; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – YA, HK, ASG, Aİ, MFK, MD; Analiz ve/veya yorum – ALS; Literatür Taraması – ALS, YA; Yazıyı Yazan – ALS, MD; Eleştirel İnceleme – ALS, YA, MD.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

KAYNAKLAR

1. Kucukates E, Gultekin N, Bagdatli Y. Cases of active infective endocarditis in a university hospital during a 10-year period. J Pak Med Assoc. 2013;63(9):1163-1167.
2. Khan NU, Farman MT, Sial J. A, Achakzai AS, Saghir T, Ishaq M. Changing trends of infective endocarditis. J Pak Med Assoc. 2010;60(1):24-27.
3. Beynon RP, Bahl VK, Prendergast BD. Infective endocarditis. BMJ. 2006;333:334-339. doi:10.1136/bmj.333.7563.334
4. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. Arch Intern Med. 2002;162(1):90-4. doi:10.1001/archinte.162.1.90
5. Nunes MC, Gelape CL, Ferrari TC. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. Int J Infect Dis. 2010;14(5):e394-8. doi:10.1016/

- j.ijid.2009.06.024
6. Elbey MA, Akdağ S, Kalkan ME, et al. A multi-center study on experience of 13 tertiary hospitals in Turkey in patients with infective endocarditis. *Anatol J Cardiol*. 2013;13(6):523-7. doi:10.5152/akd.2013.172
 7. Crawford MH, Durack DT. Clinical presentation of infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003;21(2):159-166. doi:10.1016/s0733-8651(03)00023-7
 8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC). Endorsed by: European association for cardio-thoracic surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
 9. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994;96(3):200-9. doi:10.1016/0002-9343(94)90143-0
 10. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(2):167-84. doi:10.1067/mje.2002.120202
 11. Dąbek J, Majewski M, Michalak-Kolarz M, Gąsior Z. Patients with infective endocarditis: Five-year observation from a single reference center. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(8):1197-1205. doi: 10.17219/acem/64874
 12. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(10):86. doi:10.1007/s11886-018-1043-2
 13. Delahaye F, De Gevigney G. Endocardites infectieuses : Formes particulières (coeur droit, prothèse valvulaire, dispositif électronique intracardiaque) [Infective endocarditis and specific situations: Right heart, valve prosthesis, cardiac implantable electronic device]. *Presse Med (French)*. 2019;48(5):549-555. doi:10.1016/j.lpm.2019.04.006
 14. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(5):982-997. doi:10.1016/j.mayocp.2019.12.008
 15. Lung B. Endocardite infectieuse. *Épidémiologie, physiopathologie et anatomopathologie* [Infective endocarditis. Epidemiology, pathophysiology and histopathology]. *Presse Med (French)*. 2019;48(5):513-521. doi:10.1016/j.lpm.2019.04.009
 16. Menchi-Elanzi M, Ramos-Rincón JM, Merino-Lucas E, et al. Infective endocarditis in elderly and very elderly patients. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1383-1388. doi:10.1007/s40520-019-01314-3
 17. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8(12):e82665. doi:10.1371/journal.pone.0082665
 18. Damasco PV, Correal JCD, Cruz-Campos ACD, et al. Epidemiological and clinical profile of infective endocarditis at a Brazilian tertiary care center: an eight-year prospective study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e2018375. doi:10.1590/0037-8682-0375-2018
 19. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: Prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(10):849-857. doi:10.1080/00365540701393088
 20. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(1):31-35. doi:10.7861/clinmed.cme.20.1.1
 21. Hase R, Otsuka Y, Yoshida K, Hosokawa N. Profile of infective endocarditis at a tertiary-care hospital in Japan over a 14-year period: characteristics, outcome and predictors for in-hospital mortality. *Int J Infect Dis*. 2015;33:62-6. doi:10.1016/j.ijid.2015.01.003
 22. Diab D, Haziza F, Russel S, et al. Endocardites infectieuses opérées : indications chirurgicales, complications, mortalité intrahospitalière et à long terme [Surgical treatment of infective endocarditis: Surgical indications, complications, intrahospital and long-term mortality]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2020;69(6):385-391. doi:10.1016/j.ancard.2020.09.037

İlk Trimester Serum Lipid Profili ile Postterm Gebelik İlişkisi

Relationship Between Postterm Pregnancy and First Trimester Serum Lipid Profile

¹Selim GÜLÜCÜ, ²Samettin ÇELİK, ²Canan SOYER ÇALIŞKAN, ³Sebahattin ÇELİK

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tokat/Türkiye

²Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Samsun/Türkiye

³Balıkesir Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Balıkesir/Türkiye

Selim Gülücü: <https://orcid.org/0000-0001-7494-4045>

Samettin Çelik: <https://orcid.org/0000-0002-6407-1129>

Canan Soyer Çalışkan: <https://orcid.org/0000-0002-9889-5249>

Sebahattin Çelik: <https://orcid.org/0000-0002-2631-1603>

ÖZ

Amaç: Çalışmada ilk trimesterdeki lipid profili ile postterm gebelik (PTG) arasındaki ilişkiyi ve lipid profilinin PTG için bir öngörü kriteri olup olamayacağını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmaya postterm dönemdeki 329 (vaka grubu) ve term dönemdeki 97 (kontrol grubu) gebe dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, doğum şekilleri, ilk trimester lipid profilleri (total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, VLDL-K düzeyleri) ile doğan bebeklerin APGAR skoru ve yenidoğan yoğun bakım (YDYB) kabulü kaydedildi. Çalışmada gruplar arasındaki lipid profil farklılıkları değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, gebelik sayısı, parite ve vücut kitle indeksi (VKI) açısından anlamlı farklılık saptanmazken, ortalama APGAR skorları ($p<0,001$) ve YDYB ihtiyacı ($p<0,001$) açısından anlamlı farklılık tespit edildi. PTG grubunda sezaryen (C/S) olma oranı term gruba göre daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasında lipid profilleri değerlendirildiğinde; total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K ve VLDL-K düzeylerinin PTG grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmada, ilk trimester lipid düzeyi düşüklüğü ile PTG arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Gebede ilk trimesterdeki düşük lipid seviyeleri, PTG'yi öngörmek için bir kriter olarak değerlendirilebilir. Bununla beraber PTG'ye neden olabilecek başka faktörlerde bulunduğu lipid profili ile PTG arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için destekleyici prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İlk trimester, kolesterol, lipid profili, Postterm gebelik, trigliserid

ABSTRACT

Objective: In this study, we investigated the association between first trimester lipid profile and postterm pregnancy (PTG) and whether lipid profile can be a predictive criterion for the development of PTG.

Materials and Methods: 329 pregnant women with postterm delivery and 97 pregnant women with term delivery were included in the study. Demographic data, mode of delivery, first trimester lipid profiles (total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, VLDL-C), APGAR score of the babies born, and whether they required neonatal intensive care. In the study, the lipid profile differences between the groups were evaluated.

Results: While no significant difference was found between the postterm and term pregnancy groups in terms of age, number of pregnancies, parity, and body mass index (BMI), a statistically significant difference was found in terms of mean APGAR score ($p < 0.001$) and YDYB requirement ($p < 0.001$). The rate of cesarean section in PTG group was higher than in term pregnancies and the difference was statistically significant ($p < 0.001$). When the lipid profiles were evaluated between the groups, it was found that the levels of total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C and VLDL-C levels were significantly lower in the PTG group ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, low lipid levels in the first trimester were found to be associated with PTG. Low lipid levels in the first trimester of pregnancy can be considered as a criterion for predicting PTG. However, because there are other factors that may cause PTG, supportive prospective studies are needed to better understand the relationship between lipid profile and PTG.

Keywords: First trimester, cholesterol, lipid profile, postterm pregnancy, triglyceride

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Selim Gülücü
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tokat/Türkiye
Tel: +90 5398422272
E-mail: selim.gulucu@gop.edu.tr

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 09/08/2021
Kabul Tarihi/ Accepted: 10/04/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

GİRİŞ

Postterm gebelik (PTG), son adet tarihinin ilk gününden itibaren 42 hafta (294 gün) veya daha uzun süren gebelik olarak tanımlanır ve gebeliklerin % 4-14'ünde görülür.¹ PTG; neonatal asidemi, makrozomi, mekonyum aspirasyonu, düşük APGAR skorları ve neonatal ölüm dahil olmak üzere artmış perinatal komplikasyonlarla ilişkilidir.^{2,3} Doğum eylemi hormonal, mekanik ve inflamatuvar süreçler arasındaki etkileşimi içerir. PTG genellikle doğum eyleminin başlangıcının bozulması nedeniyle oluşurken, doğum eyleminin nasıl başladığı henüz net olarak bilinmemektedir.³ PTG etiyojisinde; nulliparite, önceki gebelikte PTG öyküsü, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), genetik geçiş, X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren plasental sülfataz eksikliği, anensefali ve fetal cinsiyetin etkili olduğu düşünülmektedir.^{4,5} Gebelikte büyüyen fetüse sürekli besin sağlamak için glikoz ve lipid metabolizmasında fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Erken gebelikte plazma trigliserid, total kolesterol, yüksek dansite lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve düşük dansite lipoprotein kolesterolde (LDL-K) ilk düşüşten sonra ilerleyici bir artış olur.⁶ Gebelikteki serum lipid değişikliklerinin, serum östrojen ve progesteron düzeylerindeki artışlar dahil olmak üzere, hormonal değişikliklerden etkilendiği düşünülmektedir.⁷ Kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) plasental üretimi, gebelik ilerledikçe ve doğum sırasında katlanarak artar. Plasental CRH'nin, doğumun başlangıcında karmaşık bir rolü vardır.⁸ CRH ile estriol (E3) ve progesteron arasındaki ilişkinin doğum başlangıcı ile ilgili olduğu belirtilmiştir.⁹ Bu hormonlarının kolesterolden sentezlenmesi, kolesterol seviyelerinin doğum süresine etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Gebelik sürecinin şekillendiği, plasentanın oluştuğu ilk trimester döneminin PTG için bir öngörü oluşturabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızda ilk trimester lipid profili ile PTG arasında bir ilişki olup olmadığını ve lipid profilinin ilk trimesterden PTG için bir öngörü sağlayıp sağlayamayacağını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Etik Komite Onayı: Çalışma Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 24.03.2021, karar no: GOKA 2021/6/7). Çalışma 2019 ile 2020 tarihleri arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen postterm dönemdeki 329 (vaka grubu) ve term dönemdeki 97 (kontrol grubu) olmak üzere toplamda 426 gebeyle gerçekleştirildi. Bu retrospektif kesitsel vaka-kontrol çalışması ile ilgili veriler hastane kayıtlarından elde edildi.

Çalışmada 41. gebelik haftasını doldurmasına rağmen doğum yapmamış, bilinen ek hastalığı olmayan gebeler PTG grubuna dahil edildi. Çalışmada kontrol grubu, diğer grup ile aynı dönemde başvuru yapan ve bilinen ek hastalığı olmayan, 37.-41. haftalar arasında (term) doğum yapan sağlıklı gebelerden oluşturuldu. Çalışmaya çoğul gebelikler, gebelik öncesi veya sonrasında tanı alan metabolik ve sistemik hastalığı olanlar (hipertansif bozukluk, diabetes mellitus, nefrotik hastalıklar, kronik karaciğer hastalıkları), düşük moleküler ağırlıklı heparin, glukokortikoidler, psikotrop gibi ilaç kullananlar ve alkol tüketimi olan hastalar alınmadı. Gebelik haftası, son adet tarihi (SAT) ilk günü veya SAT'i bilinmeyen hastalarda ilk trimesterde yapılan ultrasonografik ölçümler değerlendirilerek tespit edildi. Hastaların demografik bilgileri, doğum şekilleri, ilk trimester lipid profilleri (total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, VLDL-K) ile yenidoğanların APGAR skorları ve yenidoğan yoğun bakım (YDYB) kabulü kaydedildi. PTG grubu ile term grubu arasında parametreler karşılaştırılarak gruplar arası farklar değerlendirildi.

İstatistiksel Analizler: İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı (kullanıldı). Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov ve grafiksel değerlendirmeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. p<0,05 değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada yaş ortalamaları postterm grubunda (≥ 41 haftada doğum yapanlar) 29 (18-46) ve term grubunda (37-41 hafta arasında doğum yapanlar) 28 (18-40) yıldır. Gravida sayıları PTG grubunda ortalama 2 (1-3) ve kontrol grubunda ortalama 2 (1-7)'ydi. Parite sayıları PTG grubunda ortalama 1 (0-2) ve kontrol grubunda ortalama 1 (0-6)'dır. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Bebeklerin postnatal özelliklerine bakıldığında; APGAR puanları PTG grubunda ortalama 9 (8-9) ve kontrol grubunda ortalama 9 (7-9) idi. PTG grubundaki bebeklerin hiçbirisinde YDYB kabulü olmamıştır. Kontrol grubundaki bebeklerin ise 7'sinde (% 7,2) YDYB kabulü görülmektedir. Bebeklerin postnatal özellikleri Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri.

		Postterm gebe (n:329)	Term gebe (n:97)	p değeri
Yaş		29 (18-46)	28 (18-40)	0,410 ^a
Gravida		2 (1-3)	2,63±1,453 (1-7)	0,053 ^a
Parite		1 (0-2)	1,61±1,418 (0-6)	0,061 ^a
VKI		23,77 (19-46)	23,12 (18-37,77)	0,317 ^a
Doğum şekli	C/S	130 (%39,5)	1 (%1)	<0,001 ^{b*}
	NVD	199 (%60,5)	96 (%99)	

^a:Mann Whitney U Test; ^b: Pearson Ki-kare Test *; p<0,05; VKİ: Vücut kitle indeksinin; C/S: Sezaryen; NVD: Normal Vajinal Doğum.

Tablo 2. Bebeklerin postnatal özellikleri.

		Postterm gebe (n:329)	Term gebe (n:97)	p değeri
APGAR		9 (8-9)	9 (7-9)	<0,001 ^{a*}
YDYB	YOK	329 (%100)	90 (%92,8)	<0,001 ^{b*}
	VAR	0 (%0)	7 (%7,2)	

APGAR: APGAR skoru; YDYB: Yenidoğan yoğun bakım; ^a: Mann Whitney U Test; ^b: Fisher's Exact Test; *; p<0,05.

PTG ve term grupları ortalama lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında PTG grubunda total kolesterol 177,3 (55-331,2) ve term grubunda 234 (123-389) olarak saptandı. Olguların lipid parametreleri Tablo 3'de verilmiştir.

Gruplar arasında olguların yaş, gravida, parite ve BMI ölçümleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Postterm ve term grubundan doğan bebekler ortalama APGAR skorları ve NICU kabulü açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Postterm grubundaki gebelerin sezaryen (C/S) olma oranı, term grubundan daha yüksek idi ve gebelerin doğum şekilleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). Gruplar lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K ve VLDL-K düzeyi PTG grubunda term grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. (sırasıyla p<0,001; p=0,002; p<0,001; p<0,001 ve p<0,001) (Tablo 3).

TARTIŞMA VE SONUÇ

PTG'nin kötü perinatal sonuçlarla olan ilişkisi PTG'yi güncel bir sorun haline getirmektedir. E3 ve progesteronun kolesterolden sentezlenmesi ve bu hormonların doğum başlangıcı ile ilişkili olması,⁹ kolesterolün doğum süresine etkisini düşündürmektedir. Çalışmamız, PTG ile ilk trimester lipid profili arasındaki ilişkiyi değerlendiren bildiğimiz ilk çalışmadır. Çalışmada PTG grubunda ilk trimester total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K ve VLDL-K düzeylerinin term grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Bu durum PTG ile ilk trimester lipid profili arasında bir bağlantı olabileceğine işaret etmektedir. PTG ile lipid profili düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırılan yeterli çalışma yoktur. Vrijkotte ve ark. erken gebelikte trigliserid seviyesindeki artışın hiperglisemi, preeklampsi, gestasyonel yaşa göre büyük fetus ve preterm doğum ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹⁰ Catov ve ark. erken gebelikte yüksek kolesterol veya trigliseritlerin, 34. gebelik haftasından önce erken doğum riskini 2.8 kat, 34 ile 37. haftalar arasında erken doğum riskini 2 kat arttırdığını saptamışlardır.¹¹ Grantz ve ark. 337

Tablo 3. Grupların lipid profilleri.

	Postterm gebe (n:329)	Term gebe (n:97)	p değeri
Total kolesterol	177,3 (55-331,2)	234 (123-389)	0,001 ^{a*}
Trigliserid	134 (44-494)	177 (45-378)	0,002 ^{a*}
HDL-K	59 (33,7-119)	67 (34-99)	0,001 ^{a*}
LDL-K	110 (30-237,5)	123 (66-199)	0,001 ^{a*}
VLDL-K	77 (19-177,3)	98 (23-134)	0,001 ^{a*}

^a:Mann Whitney U Test; *; p<0,05; HDL-K: Yüksek dansite lipoprotein kolesterol; LDL-K: Düşük dansite lipoprotein kolesterol; VLDL-K: Çok düşük dansite lipoprotein kolesterol.

gebenin dahil edildiği randomize bir çalışmada gebelik öncesi ve erken dönem (4. hafta kadar) lipid konsantrasyonlarının erken doğum riskinin artmasıyla ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir.¹² Laughon ve ark.'ı 70 gebenin dahil edildiği lipid düzeyi değişimi ile gebelik kaybı arasındaki ilişkiyi araştırdığı bir çalışmada, gebelik öncesi dönemden gebeliğin yaklaşık 8. haftasına kadar olan dönemdeki düşük trigliserid artışının yüksek kayıp riski (<14. hafta) ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.¹³ Başka bir çalışmada plazma kolesterol düzeyleri daha düşük olan kadınların gestasyonel yaşa göre daha küçük yeni doğan bebekleri olduğu bulunmuş, düşük plazma kolesterolü ile mikrosefali arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir.¹⁴ VKİ'nin gebelik süresi ve doğum zamanlamasını nasıl etkilediği açık değildir ancak obez kadınlarda PTG insidansı, düşük VKİ'li kadınların ise erken doğum insidansı (37. gebelik haftasından önce doğum) daha yüksek tespit edilmiştir.¹⁵ Almeida ve ark. yaptığı bir çalışmada ileri anne yaşı ile PTG arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.¹⁶ Güncel çalışmalarda anne yaşı ile PTG arasında bir ilişki saptanmamıştır.^{17,18} Yaş, serum lipid profilini etkileyebilecek faktörlerden biridir.¹⁹ Çalışmada gruplar arasında yaş, parite, VKİ açısından anlamlı fark olmaması grupların homojen olduğunu göstermektedir. PTG de sezaryen doğum riski artmaktadır.^{4,17,18} Çalışmada literatür ile uyumlu olarak PTG grubunda C/S olma oranının, term grubu göre daha yüksek olduğu görüldü. PTG grubunda beklentimiz dışında yenidoğan APGAR skorları daha yüksek, NICU kabulü daha düşük olarak saptandı. Bu durum term grubundaki sayının düşük olmasına bağlandı. Kırkbir haftayı geçen gebeliklerde mekonyum geçişi, mekonyum aspirasyon sendromu, makrozomi ve dismatürite gibi durumlar fetal morbiditeyi arttırmaktadır. PTG; umbilikal kord düşük pH seviyeleri (neonatal asidemi), düşük 5. dakika APGAR skorları ve yaşamın ilk yılı bebek ölümü için bağımsız bir risk faktörüdür.²⁰ Pradeep ve ark.'nın çalışmasında preterm, term ve postterm dönemde doğan bebeklerin kord kanlarında lipid profili analiz edilmiş, preterm grupta total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K ve VLDL-K düzeylerinin term ile postterm gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.²¹ Kermani ve ark.'da yaptıkları çalışmada preterm grupta total kolesterol, LDL-K, HDL-K düzeylerinin term gruba göre daha yüksek, trigliserid düzeyinin ise term gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmış ve aynı çalışmada düşük doğum ağırlıklı ile normal kilolu yenidoğanların ortalama lipid profilleri arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar gözlenmediği rapor edilmiştir.²² Gupta ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise preterm yenidoğanlarda, terme yakın yenidoğanlara göre total kolesterol, trigliserid, LDL-K düzeylerinin yüksek; HDL-K düzeyinin düşük saptandığı belirtilmiştir.²³ Preterm-

lerde kordon kanı kolesterol düzeyindeki artış, özellikle beyin gibi hayati organlara yeterli enerji sağlama amaçlı metabolik adaptasyonu yansıtabilir.²⁴ Ramy ve ark. yaptığı çalışmada, SGA (gestasyonel yaşa göre küçük) grubu, AGA (gebelik yaşına uygun) grubu ile karşılaştırıldığında SGA grubunda trigliserid ve LDL-K düzeylerinin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır.²⁵ Çalışmanın retrospektif olması, vaka ve kontrol sayısı arasındaki farklılıklar, tek merkez verilerini içermesi, postterm olarak 41 hafta ve üzerinin alınması, son trimester lipid düzeylerinin bakılmamış olması eksik yönlerini oluşturmaktadır. Vaka grubunun sayısının görece yüksek olması, gruplar arasındaki benzer demografik benzerlikler ise çalışmanın güçlü yönleri arasındadır. Sonuç olarak, PTG'de obstetrik komplikasyonları azaltmak için doğum ertelenmemelidir. Çalışmada, ilk trimester lipid düzeyi düşüklüğü ile PTG arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Gebede ilk trimesterdeki düşük lipid seviyeleri, PTG'i öngörmek için bir kriter olarak değerlendirilebilir. Hormon yapımında kullanılan kolesterolün düşük düzeyde olması PTG'ye neden olabileceğinden erken gebelikte serum lipid profilinin bakılması önerilir. Bununla beraber PTG'ye neden olabilecek başka faktörlerde bulunduğundan lipid profili ile PTG arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için destekleyici prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Çalışma Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih:24.03.2021, karar no: GOKA 2021/6/7). Çalışma uluslararası deklarasyona uygun gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir – SG, SÇ; Denetleme-SÇ, SG; Malzemeler – SÇ, SG, CSC, SC; Veri toplaması ve/veya işlemesi- SÇ, CSC, SC; Analiz ve/veya yorum – SG, SÇ, CSC, SC; Yazıyı yazan – SG, SÇ, CSC, SC.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

KAYNAKLAR

1. Lee CP, Lam H, Leung WC, Lao TT. The use of fetal Doppler cerebroplacental blood flow and amniotic fluid volume measurement in the surveillance of postdated pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016;84(9):844-848.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of late-term and postterm pregnancies: ACOG Practice Bulletin Number 146. Obstet Gynecol. 2014;124:390-396.
3. Defrin D, Yerizel E, Suhaimi D, Afriwardi A. The Reactivity Levels of Progesterone, Nitric

- Oxide and Nuclear Factor Kappa-B on the Serum of Term and Post-Term Pregnancy, Clinical Study in Padang, West Sumatera, Indonesia. *Ma-ced J Med Sci.* 2019;7(11):1729-1732.
4. Bayraktar B, Vural T, Gölbaşı C, Gölbaşı H, Bayraktar MG. Fetal gender distribution in post-term pregnancy and intrauterine death: Maternal and neonatal outcomes by fetal sex. *Gülhane Med J.* 2022;64(1):73-78.
 5. Latif S, Aiken C. Prolonged pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2021;31(6):170-174.
 6. Waage CW, Mdala I, Stigum H, ve ark. Lipid and lipoprotein concentrations during pregnancy and associations with ethnicity. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):246. doi:10.1186/s12884-022-04524-2
 7. Pusukuru R, Shenoi AS, Kyada PK, ve ark. Evaluation of Lipid Profile in Second and Third Trimester of Pregnancy. *J Clin Diagn Res,* 2016;10(3):12-16.
 8. Vitoratos N, Papatheodorou DC, Kalantaridou SN, Mastorakos G. "Reproductive" corticotropin-releasing hormone. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:310-318.
 9. Yang R, You X, Tang X, Gao L, Ni X. Corticotropin-releasing hormone inhibits progesterone production in cultured human placental trophoblasts. *J Mol Endocrinol.* 2006;37(3):533-540.
 10. Vrijkotte TG, Krukowski N, Hutten BA, ve ark. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3917-3925.
 11. Catov JM, Bodnar LM, Kip KE, ve ark. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:610-617.
 12. Grantz KL, Elmi A, Pugh SJ, Catov J, Sjaarda L, Albert PS. Maternal Serum Lipid Trajectories and Association with Pregnancy Loss and Length of Gestation. *Am J Perinatol.* 2020;37(9):914-923.
 13. Laughon SK, McLain AC, Sundaram R, Catov JM, Buck Louis GM. Maternal lipid change in relation to length of gestation: a prospective cohort study with preconception enrollment of women. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77(1):6-13.
 14. Edison RJ, Berg K, Remaley A, ve ark. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics.* 2007;120:723-733.
 15. Xie D, Yang W, Wang A, ve ark. Effects of pre-pregnancy body mass index on pregnancy and perinatal outcomes in women based on a retrospective cohort. *Sci Rep.* 2021;11(1):19863. doi:10.1038/s41598-021-98892-y
 16. Almeida NK, Almeida RM, Pedreira CE. Adverse perinatal outcomes for advanced maternal age: a cross-sectional study of Brazilian births. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(5):493-498.
 17. Kortekaas JC, Kazemier BM, Keulen JKJ, ve ark. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(8):1022-1030.
 18. Mehari MA, Maeruf H, Robles CC, ve ark. Advanced maternal age pregnancy and its adverse obstetrical and perinatal outcomes in Ayder comprehensive specialized hospital, Northern Ethiopia, 2017: a comparative cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):60. doi:10.1186/s12884-020-2740-6
 19. Deepti GI, Shetty S, Rao AV, Ahmed S. Age related difference in the lipid profile in normal healthy women. *Nitte University Journal of Health Science.* 2014;4(2):94-97.
 20. Rydahl E, Eriksen L, Juhl M. Effects of induction of labor prior to post-term in low-risk pregnancies: a systematic review. *JB Database System Rev Implement Rep.* 2019;17(2):170-208.
 21. Pradeep P, Arunkumar T, Sundari S. Comparative study of cord blood lipid profile in preterm and post term neonates. *Int J Contemp Pediatr.* 2019;6(6):2273-2276.
 22. Kermani A, Namakin K, Sharifzadeh G R, Faal G R. Umbilical Cord Blood Lipid Profile in Healthy Neonates in Iran. *Iran J Pediatr.* 2020;30(3):e99114. doi:10.5812/ijp.99114
 23. Gupta R, Goyal A, Gupta M. Study of cord blood lipid profile at birth and its relation to gestational maturity and birth weight. *Asian Journal of Medical Sciences.* 2021;12(1):20-23.
 24. Kenchappa Y, Behera N. Assay of neonatal cord blood lipid levels and its correlation with neonatal gestational age, gender and birth weight: a single center experience. *Int J Contemp Pediatr.* 2016;3(3):718-724.
 25. Ramy N, Zakaria M, El Kafoury M, Kamal M. Cord blood lipid profile in relation to anthropometric measures of newborns. *Kasr Al Ainy Medical Journal.* 2017;23(1):54-58.

Diş Hekimlerinin COVID-19 Aşısı Olma İstekliliğinin Araştırılması

Investigation of Dentists' Willingness to have COVID-19 Vaccine

¹Burak GÜMÜŞTAŞ, ²Sinem BİRANT

¹Istanbul University-Cerrahpaşa, Faculty of Dentistry, Department of Restorative Dentistry, Istanbul, Turkey

²Istanbul University-Cerrahpaşa, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics, Istanbul, Turkey

Burak Gümüştas: <https://orcid.org/0000-0002-7538-1763>

Sinem Birant <https://orcid.org/0000-0002-3990-7270>

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı, diş hekimleri arasında COVID-19 aşısı konusundaki istek ve tereddütlerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Bu kesitsel çalışma için hazırlanan anket formları, çevrimiçi anket formuna dönüştürülerek diş hekimlerine gönderilmiştir. Türkiye'de bu yöntemle ulaşılabilen ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan diş hekiminin yanıtları analiz edilmiştir. İstatistiksel analiz Ki-Kare Testi, Kruskall Wallis testi ve multinomial regresyon analizi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Ankete toplam 290 diş hekimi katılmıştır. Medeni durumu bekar olan katılımcıların %91,7'si aşı olmayı kabul ederken, %2,1'i kararsız ve %6,2'si aşı olmayı reddetmiştir. Çalışmayan katılımcıların %33,ü aşı olmayı kabul ederken, %66,7'si kararsız kalmıştır. ($p < 0,05$) Katılımcıların ek gelire sahip olması ile aşıyı kabul etmelerinin arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız Türk diş hekimleri arasında COVID-19 aşısının kabulünün yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir. Aşı kabul oranlarını daha da artırmak için COVID-19 aşısı hakkındaki bilgiler güçlendirilmelidir. Diş hekimlerinin COVID-19 aşısını yüksek oranda yaptırmayı kabul etmelerinin, toplumda aşı yaptırmayı kabul edenlerin oranını arttıracığı yönünde bir etki yaratması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aşı, COVID-19, diş hekimliği, isteklilik, karar verme

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to evaluate the willingness and hesitancy of COVID-19 vaccine among dentists.

Materials and Methods: The questionnaire forms prepared for this cross-sectional study were converted into an online questionnaire and sent to dentists. The answers of the dentists who could be reached by this method in Turkey and volunteered to participate in the research were analyzed. Statistical analysis was performed using Chi-Square Test, Kruskal Wallis test and multinomial regression analysis. Statistical significance was determined as $p < 0.05$.

Results: A total of 290 dentists participated in the survey. 91.7% of the respondents whose marital status is single agree to be vaccinated, while 2.1% are undecided and 6.2% refuse to be vaccinated. 33.4% of non-working participants agreed to be vaccinated, while 66.7% were undecided. ($p < 0.05$) There is a positive relationship between the participants' having additional income and their acceptance of the vaccine.

Conclusions: Our study showed that the acceptance of the COVID-19 vaccine among Turkish dentists is high level. Knowledge about the COVID-19 vaccine should be strengthened to further increase vaccine acceptance rates. Dentists' high acceptance of the COVID-19 vaccine is expected to have a positive impact on population acceptance.

Keywords: COVID-19, decision making, dentistry, vaccines, willingness

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Burak Gümüştas

Istanbul University - Cerrahpaşa, Faculty of Dentistry, Department of Restorative Dentistry, 34093, Istanbul, Turkey

Tel: +90212 414 30 00 (60907)

E-mail: burak.gumustas@iuc.edu.tr

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 06/01/2022

Kabul Tarihi/ Accepted: 18/03/2022

Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

Atf / Cited: Gümüştas B and Birant S. Investigation of Dentists' Willingness to have COVID-19 Vaccine. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2022;7(2):265-271. doi: 10.26453/otjhs.1054118

INTRODUCTION

In December 2019, China reported that some cases of pneumonia occurred for unknown reason in the city of Wuhan. After the examinations, it was determined that a new virus belonging to the coronavirus family and called “2019-nCov” was encountered which was later named "SARS-CoV-2". Being seen cases all over the world WHO (World Health Organization) declared the disease as a pandemic on March 2020. The disease, which can be seen in a wide clinical spectrum from asymptomatic cases to cases requiring intensive care, causes more than 4 million infections and more than 300,000 deaths as of November 2, 2021.¹

Health care providers were also infected with the virus. WHO and Chinese Health authorities organized a meeting and publicized 2055 registered cases and 22 of them died with the cause of COVID-19 (0.6%). April 2020, some countries reported over 10% of health care workers infected with virus, 12.3% seropositivity was found among healthcare workers.²

Since the beginning of the COVID 19 pandemic, scientists have been intensely trying to find a cure for the disease. Despite newly created treatment options, the development of vaccines may change the course of the disease. For November 2021, 24 vaccines have been approved by authorities, and 495 vaccines are still undergoing safety testing.³⁻⁵

While the strongest factor in vaccine acceptance is the act of boosting immunity against COVID-19, the strongest factor in vaccine hesitancy is the side effects of vaccines. The main guideline for vaccine acceptance is the recommendation of health professionals for vaccination. However, there is a suspicion that the person declaring their acceptance of the vaccine cannot fully rely on the data collected.⁶

Vaccine hesitancy is defined by WHO as “delay or refusal to accept vaccines despite the availability of vaccine services”. Vaccine hesitancy is seen as a major obstacle to the goal of herd immunity.⁷

A well -constructed, validated survey can provide powerful for clinical practice, guide future research development. Surveys have transformative potential on medicine.⁸

The purpose of this study is to assess the attitudes of dentists to the novel COVID-19 vaccine. Vaccine hesitancy and acceptance are assessed to identify potential concerns that need to be addressed not only to ensure adequate uptake of the vaccine among these essential healthcare providers, but also to ensure that they provide vaccine recommendations and counsel vaccine-hesitant patients.

MATERIALS AND METHODS

Ethics Committee Approval: Ethical approval of

the study protocol was obtained from the Research Ethical Board of Istanbul University-Cerrahpaşa, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey (Date: 02/02/2021, decision no:A-49). This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Contents of the Survey: The survey was created through a literature review and included sociodemographic section and COVID-19 attitudes and perceptions section. Voluntary consent form was added to the questionnaire, participants who responded positively to the voluntary consent form completed the questionnaire. The first section requested participants to complete their demographic information (age, sex, educational level, working status, working year, work as filiation member, working status during lockdown, self-perceived socio-economic status). In the second part, questions assessed perceptions, including risks for COVID-19, barriers to vaccination, and attitudes toward COVID-19 vaccines. In the evaluation of the scale, a 5-point Likert type scale was used; “Definitely agree” option was scored with 1 point, “Agree” option with 2 points, “Undecided” option with 3 points, “Disagree” option with 4 points, “Definitely Disagree” option with 5 points.

Sample Size Determination: The sample size was calculated with an open-source calculator OpenEpi version 3 using the formula as “Sample size $n = [DEFF * Np (1-p)] / [(d2/Z2 1-\alpha/ 2 * (N-1) + p * (1-p)]$. Parameters were used as 40000 dentists which is the number of dentists in Turkey according to Turkish Dental Association is 39000 in the year 2020, margin of error as 5% and confidence interval (CI) as 90%, an assumption percentage of willingness to accept the COVID-19 vaccine (p) 50%, sample size calculated as 269.⁹

Performing the Survey: This cross-sectional survey study was made between 1 and 31 May 2021 among dentists in Turkey through an electronic documented survey (Google forms). Participants were contacted through Turkish dental associations network, WhatsApp groups, Facebook groups and efforts of volunteers forward the questionnaire to their network. All dentists who consented to participate in the survey were included in the study. Participants who do not have a profession in dentistry or dentistry students were not included in the study. In the study, it was aimed to reach 269 dentists. 290 dentists responded to our survey.

Statistical Analysis: Data were analyzed by IBM SPSS Statistics version 21 (IBM, Armonk, NY, USA). A Chi-square test was used to compare categorical data. Kruskal Wallis test and pairwise comparison tests were used to compare data. Multinomial logistic regression analysis was used to evaluate the factors affecting the willingness to get the

COVID-19 vaccine with for demographic variables. The ‘refusal group’ served as the reference group. General model results: $-2 \text{ Log Likelihood} = 101,45$. $\chi^2 [16] = 32,11$. $p < 0,01$; Nagelkerke $R^2 = 0,29$. A p value of $<0,05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

The socio-demographic data of the study is examined as; 91.7% of the respondents whose marital status is single agree to be vaccinated, while 2.1% are undecided and 6.2% refuse to be vaccinated. While 78.4% of the participants who are married in marital status agree to be vaccinated, 14.4% are undecided and 7.2% refuse to be vaccinated. ($p < 0,05$) While 83.8% of working participants agree to be vaccinated, 9.2% are undecided and 7% refuse to be vaccinated. 33.4% of non-working participants agreed to be vaccinated, while 66.7% were undecided.

($p < 0,05$) While 60% of the participants with an additional source of income agree to be vaccinated, 20% are undecided and 20% refuse to be vaccinated. While 86.4% of the participants who do not have an additional income source agree to be vaccinated, 8.8% are undecided and 4.8% refuse to be vaccinated ($p < 0,05$) (Table 1).

Opinions of the participants against the COVID-19 vaccine are given in Table 2. The answers given to the questions Q3, Q8 and Q9 by those who agreed to be vaccinated among the participants in the survey were statistically different than other groups ($p < 0,05$). The answers to the Q1 question of the respondents who were undecided about getting vaccinated were statistically different than other groups ($p < 0,05$). The answers given to the questions Q5, Q6, Q7 of the respondents who refused to be vaccinated were statistically different than other groups ($p < 0,05$) (Table 2).

Table 1. Demographical data of the participants.

Characteristics	Category	Willingness to get COVID-19 vaccine (n:290)			p value
		Yes (%)	Undecided (%)	No (%)	
Gender	Male	77.3 ^a	11.4 ^a	11.4 ^a	0.346
	Female	85.1 ^a	9.9 ^a	5.0 ^a	
Age	18-25	100.0 ^a	0.0 ^a	0.0 ^a	0.369
	26-35	72.5 ^a	15.7 ^a	11.8 ^a	
	36-50	87.7 ^a	8.8 ^a	3.5 ^a	
	51-65	88.2 ^a	5.9 ^a	5.9 ^a	
Marital status	Single	91.7 ^a	2.1 ^b	6.2 ^b	0.045
	Married	78.4 ^a	14.4 ^b	7.2 ^b	
Working Status	Working	83.8 ^a	9.2 ^b	7.0 ^b	0.005
	Not Working	33.3 ^a	66.7 ^b	0.0 ^b	
Employment Status	Full Time	82.6 ^a	8.3 ^a	9.2 ^a	0.076
	Part Time	83.3 ^a	16.7 ^a	0.0 ^a	
Work organization	Private Clinic	81.6 ^a	12.2 ^a	6.1 ^a	0.005
	Polyclinic	76.9 ^a	3.8 ^a	19.2 ^b	
	Public Hospital	55.6 ^a	44.4 ^b	0.0 ^b	
	Private Hospital	80.0 ^a	20.0 ^a	0.0 ^a	
	University Hospital	91.1 ^a	5.4 ^a	3.6 ^a	
Specialty Status	Has a specialty	87.4 ^a	8.0 ^a	4.6 ^a	0.189
	General Practitioner	75.9 ^a	13.8 ^a	10.3 ^a	
Work in Filation team	Yes	71.4 ^a	14.3 ^a	14.3 ^a	0.668
	No	83.3 ^a	10.1 ^a	6.5 ^a	
Years of Work	0-3	80.0 ^a	10.0 ^a	10.0 ^a	0.609
	3-5	66.7 ^a	33.3 ^a	0.0 ^a	
	5-10	76.7 ^a	13.3 ^a	10.0 ^a	
	10-20	87.5 ^a	7.5 ^a	5.0 ^a	
	20-30	85.3 ^a	5.9 ^a	8.8 ^a	
	Over 30	86.4 ^a	9.1 ^a	4.5 ^a	
Additional Income	Yes	60.0 ^a	20.0 ^b	20.0 ^b	0.009
	No	86.4 ^a	8.8 ^b	4.8 ^b	

^{a,b}: Chi-square test and different letters on the same line represent statistical difference ($p < 0,05$).

Table 2. Assessment of dentists' opinions by scale scores about the COVID-19 vaccine.

	Willing to get vaccination (n:290)			p value
	Agree	Undecided	Disagree	
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Q1- Prevention properties of a vaccine affect the making decision of the getting a covid-19 vaccine	1.88±0.9 ^a	2.66±0.4 ^b	1.60±0.8 ^a	0.004
Q2- The side effects of the vaccine are a determining factor when deciding to vaccinate.	2.32±1.0 ^a	2.00±0.9 ^a	2.00±1.7 ^a	0.300
Q3- The belief of vaccination is essential for to stop contagion during a pandemic	1.26±1.2 ^a	2.50±0.8 ^b	3.20±1.4 ^b	0.000
Q4- I think that recovery after having the disease will affect the decision to vaccinate	2.64±1.3 ^a	2.72±1.0 ^a	1.40±0.5 ^a	0.131
Q5- WHO recommendations will affect my making decision of having a covid-19 vaccination	1.77±0.9 ^a	2.83±1.0 ^a	3.40±1.1 ^b	0.000
Q6- The developments regarding the covid-19 vaccine make me feel safe.	2.13±0.8 ^a	2.83±1.0 ^a	4.60±0.5 ^b	0.000
Q7- I am concerned about possible side effects of the covid-19 vaccine	2.81±1.1 ^a	2.16±0.9 ^a	1.60±1.3 ^b	0.004
Q8- I am concerned that the covid-19 vaccine has not been adequately tested	2.60±1.1 ^a	1.61±0.6 ^b	1.60±1.3 ^b	0.000
Q9- Other forms of prevention different than covid-19 vaccine are safer	3.50±1.0 ^a	2.72±1.0 ^b	2.20±1.3 ^b	0.001

^{a,b}: Kruskal Wallis test and different letters on the same line represent statistical difference (p<0.05).

In the multinomial logistic regression analysis seen in the Table 3, no differences were seen by demographic variables except age (95% CI, 1.07-10.06) and additional income (95% CI, 1.58-43.55) have positive correlation (p<0.05) (Table 3).

DISCUSSION AND CONCLUSION

COVID-19 is a highly contagious disease and the control of the disease depends on very strict rules. Education and behavioral change, which are one of

the necessary factors for the control of the disease, are of interest not only to the society but also to those who work in the field of dentistry.¹⁰ Changing negative attitudes and behaviors about vaccination with education is very important in controlling the disease.

Dentists make up one of the most sensitive groups of healthcare professionals who are given priority for vaccination. The proximity of the physician to the patient and the length of the visit during a dental

Table 3. Distribution of factors associated with vaccination acceptance.

Variables	Acceptance					Undecided				
	B	SE	p-value	OR	95% CI	B	SE	p-value	OR	95% CI
Gender	0.93	0.73	0.201	2.55	0.6-10.73	0.90	0.90	0.397	2.15	0.36-12.66
Age	1.19	0.57	0.037*	3.29	1.07-10.06	0.68	0.68	0.913	0.92	0.24-3.54
Marital Status	0.60	0.91	0.510	1.83	0.30-11.08	1.39	1.39	0.224	0.18	0.01-2.81
Specialty	-1.07	0.88	0.226	0.34	0.06-1.94	1.12	1.12	0.893	1.16	0.12-10.63
Work under Filiation Groups	0.88	1.32	0.503	2.42	0.18-32.21	1.78	1.78	0.632	2.34	0.07-76.91
Additional Income	2.11	0.84	0.012*	8.30	1.58-43.55	1.01	1.01	0.302	2.84	0.39-20.79
Stop working during Lockdown	0.22	1.29	0.861	1.25	0.10-15.75	1.40	1.40	0.267	4.77	0.30-75.56
Actively Working	-0.80	0.83	0.332	0.08	0.08-2.27	1.08	1.08	0.715	0.67	0.08-5.63

*: Multinomial logistic regression analysis and statistically significant (p<0.05); B: Estimated Multinomial Logistic Regression Coefficients; SE: Standardized Error; OR: Odd Ratio; 95% CI: 95% Confidence Interval.

visit, and the evidence that the virus is transmitted via aerosols and droplets, place dentists in the high-risk category for exposure to COVID-19 infection. These factors highlight the importance of dentists accepting the COVID-19 vaccine while also serving their patients as vaccine advocates.¹¹

When the studies on vaccines are examined, it is seen that the studies in the field of dentistry are very few in terms of number. Vaccine acceptance rates of university students were mostly evaluated in studies on vaccines, and vaccine acceptance rates among young adults were found to be low in many studies.^{12,13} It is thought that the low acceptance rate may be related to the optimistic bias among young people. Compared with other age groups, it is reported that young adults are more likely to underestimate disease severity and perceive low susceptibility to COVID-19.^{13,14}

When students in the field of medicine and dentistry were examined, it was seen that vaccinated medical students had more positive attitudes towards vaccines than dentistry students.¹¹ The reason why vaccines are less accepted among dental students may be that they will not care for patients who are positive for SARS-CoV-2 or that they think that the infection control procedures in place are sufficient to protect them from contracting the virus from a patient.¹¹

It is important for all healthcare professionals who interact with patients in the clinical setting to have a positive attitude towards COVID-19 vaccines in order to prevent the spread of the disease, both for themselves and for the society. In addition, it is thought that health professionals can contribute to the vaccination percentage of the society and patients with positive and strong recommendations about vaccination.^{13,15} Because other studies have shown that the advice given by health professionals or health organizations reduces hesitations and reluctance to be vaccinated, and it has been stated that it creates an increase in vaccine acceptance rates.^{11,13,16} Considering these data, in our study, it is seen that there is a statistical difference between the recommendations of WHO regarding vaccination and the vaccination acceptance rates of dentists, which supports previous studies.

In our study, it was aimed to evaluate the attitudes and behaviors of dentists, who are at high risk due to the working environment, both to protect themselves and the society, and to consider that their views on vaccination may affect the attitudes and behaviors of the society about vaccination. In addition, the factors affecting the attitudes and behaviors towards the COVID-19 vaccine among dentists were examined.

In studies examining attitudes and behaviors towards the COVID-19 vaccine, it has been stated that the elderly is more willing to be vaccinated than the

young.¹⁷⁻¹⁹ Some studies have shown that the age factor does not cause an increase in the rate of vaccination.^{20,21} In comparisons in terms of gender, it is seen that the desire to be vaccinated in women is less than in men.^{17-19,21}

In a study conducted across Europe, it was found that the desire to be vaccinated against COVID-19 is higher, especially in men over 55.²² When these studies are taken into consideration, it is seen that there is a positive correlation between male gender and being vaccinated against COVID-19.^{22,23} The reason of this is thought to be that men are more exposed to the outcomes of disease and they believe less in conspiracy theories.²⁴ In our study, contrary to the studies mentioned, it was seen that the gender and age difference among dentists did not significantly affect the vaccine acceptance rates. However, it was found that the vaccine acceptance rates of married dentists were significantly higher than single dentists. Bulca et al. stated that the married physicians developed a more positive attitude towards COVID-19 vaccines in their study among family physicians.²⁵ These findings are similar to our study, and it can be thought that this is due to the concern of healthcare professionals that may transmit the infection to their families.

Zigron et al. showed that there is a positive correlation between unemployment status and willingness to vaccine in their study involving 506 dentists.²⁶ Contrary to this study, in our study; it was observed that the dentists who agreed to be vaccinated were more common among the dentists who performed routine dental treatment. The reason for this situation can be shown as the fact that dentists are under threat with the aerosol that emerges while performing the procedure. When the vaccine willingness rates of dentists are examined in terms of the institutions they work, it is seen that the dentists working in the private sector are higher than the dentists working in public institutions. This situation can be explained by the fact that the recommendation to close dentistry clinics during the pandemic is an effective factor for dentists working in the private sector to be more willing to be vaccinated.

In addition, the efficacy and safety of the vaccine and discussions are among the effective factors in vaccine acceptance rates.²⁷⁻²⁹ In our study, a positive correlation was found between the effectiveness of the vaccine in breaking the chain of transmission and the confidence in the expected results from the vaccine and the vaccine acceptance rates of dentists. These results are similar to the results of other studies.^{27,28}

The side effects of the vaccine and the fact that it has not been tested for a sufficient time are another important factor affecting attitudes and behaviors towards the vaccine.^{27,28} According to Kaur et al.

45.5% of the dentists participating in the study were concerned about the unknown side effects of the vaccine.³⁰ Rieter et al. stated in their study that there is a negative relationship between the willingness of vaccines to the population and the possible side effects of the vaccine.²⁸ In our study, the thought of dentists that the vaccine did not have sufficient testing time and that there might be undesirable side effects, affected the vaccine acceptance rates negatively.

Several studies have compared the incomes of surveyed dentists with acceptance of the COVID-19 vaccine.^{13,16,20,28} In the results obtained from the studies, the expectation of willingness to be vaccinated increases as the income level increases.^{13,16,20,28} In our study, the effect of having an additional income source on the willingness to vaccinate was examined. It has been found that dentists with additional income are more willing to be vaccinated than those who do not. This finding will be a guide for increasing the willingness to be vaccinated at the societal level.

In conclusion, our study showed acceptance of COVID-19 vaccination among Turkish dentists were in a high level. Healthcare professionals, especially dentists working in aerosol-generating procedures, have a higher risk of getting the disease. Knowledge about the COVID-19 vaccine should be strengthened to further increase vaccine acceptance rates. Dentists' high acceptance of the COVID-19 vaccine is expected to have a positive impact on the population.

Ethics Committee Approval: Ethical approval of the study protocol was obtained from the Research Ethical Board of Istanbul University-Cerrahpaşa, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey (Date: 02/02/2021, Decision No:A-49). This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – BG, SB; Supervision – BG, SB, HA; Materials and Method – BG, SB; Data Collection and/or Processing – BG, SB; Analysis and/ or Interpretation – BG, SB; Writing – BG, SB.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed November 20, 2021.
2. Alkurt G, Murt A, Aydin Z et al. Seroprevalence

- of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among health care workers from three pandemic hospitals of Turkey. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0247865. doi:10.1101/2020.08.19.20178095
3. McGill COVID19 Vaccine Tracker Team. Vaccines Candidates in Clinical Trials. 2021. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines>. Accessed November 20, 2021.
4. Krause P, Fleming TR, Longini I et al. COVID-19 vaccine trials should seek worthwhile efficacy. *Lancet*. 2020;396(10253):741-743. doi:10.1016/S0140-6736(20)31821-3
5. Hekimoğlu CH. Vaccine epidemiology: Epidemiologic measures of the effects of a vaccine and vaccination. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2016;73(1):55-70. doi:10.5505/TurkHijyen.2016.90377
6. McEachan, RRC, Conner M, Taylor NJ, Lawton RJ. Prospective prediction of health-related behaviours with the theory of planned behaviour: A meta-analysis. *Health Psychol Rev*. 2011;5(2):97-144. doi:10.1080/17437199.2010.521684
7. Wood S, Schulman K. Beyond Politics - Promoting Covid-19 Vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2021;384(7):e23. doi:10.1056/NEJMms2033790
8. Colbert CY, Diaz-Guzman E, Myers JD, Arroliga AC. How to interpret surveys in medical research: a practical approach. *Cleve Clin J Med*. 2013;80(7):423-435. doi: 10.3949/ccjm.80a.12122
9. Mustafa RM, Alshali RZ, Bukhary DM. Dentists' knowledge, attitudes, and awareness of infection control measures during COVID-19 outbreak: a cross-sectional study in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):9016. doi:10.3390/ijerph17239016
10. Alwazzan RA, Baseer MA, Almugeiren OM, Inole NA. Dental Professional's Knowledge, Preventive Awareness and Attitude Towards COVID-19 in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Survey. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:2277-2288. doi:10.2147/RMHP.S303858
11. Kelekar AK, Lucia VC, Afonso NM, Mascarenhas AK. COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy among dental and medical students. *JADA*. 2021;152:596-603. doi:10.1016/j.adaj.2021.03.006
12. Diesel J, Sterrett N, Dasgupta S, et al. Covid-19 vaccination coverage among adults-united states, December 14, 2020-May 22, 2021. *MMWR*. 2021;70(25):922-927. doi:10.15585/mmwr.mm7025e1
13. Tam CC, Qiao S, Li X. Factors associated with decision making on COVID-19 vaccine acceptance among college students in South Carolina. *Psychol Health Med*. 2022;27(1):150-161.

- doi:10.1080/13548506.2021.1983185
14. Pasion R, Paiva TO, Fernandes C, Barbosa F. The AGE effect on protective behaviors during the COVID-19 outbreak: Sociodemographic, perceptions and psychological accounts. *Front Psychol.* 2020;11:561785. doi:10.3389/fpsyg.2020.561785
 15. Mascarenhas AK, Lucia VC, Kelekar A, Afonso NM. Dental students' attitudes and hesitancy toward COVID-19 vaccine. *J Dent Educ.* 2021;85(9):1504-1510. doi:10.1002/jdd.12632
 16. Head KJ, Kasting ML, Sturm LA, Hartsock JA, Zimet GD. A national survey assessing SARS-CoV-2 vaccination intentions: Implications for future public health communication efforts. *Sci Commun.* 2020;42(5):698-723. doi:10.1177/1075547020960463
 17. Gagneux-Brunon A, Detoc M, Bruel S, et al. Intention to get vaccinations against COVID-19 in French healthcare workers during the first pandemic wave: a cross sectional survey. *J Hosp Infect.* 2021;108:168-173. doi:10.1016/j.jhin.2020.11.020
 18. Szilagyi PG, Thomas K, Shah MD, et al. National trends in the US public's likelihood of getting a COVID-19 vaccine-April 1 to December 8, 2020. *JAMA.* 2021;325(4):396-398. doi:10.1001/jama.2020.26419
 19. Unroe KT, Evans R, Weaver L, Rusyniak D, Blackburn J. Willingness of long-term care staff to receive a COVID-19 vaccine: a single state survey. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(3):593-599. doi:10.1111/jgs.17022
 20. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med.* 2020;27:225-228. doi:10.1038/s41591-020-1124-9
 21. Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, et al. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(8):775-779. doi:10.1007/s10654-020-00671-y
 22. Neumann-Böhme S, Varghese NE, Sabat I, et al. Once we have it, will we use it? A European survey on willingness to be vaccinated against COVID-19. *Eur J Health Econ.* 2020;21(7):977-982. doi:10.1007/s10198-020-01208-6
 23. Detoc M, Bruel S, Frappe P, Tardy B, Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A. Intention to participate in a COVID-19 vaccine clinical trial and to get vaccinated against COVID-19 in France during the pandemic. *Vaccine.* 2020;38(45):7002-7006. doi:10.1016/j.vaccine.2020.09.041
 24. Sallam M, Dababseh D, Eid H, et al. Low covid-19 vaccine acceptance is correlated with conspiracy beliefs among university students in Jordan. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2407. doi:10.3390/ijerph18052407
 25. Bulca Acar A, Eke RN, Ozen M. An Analysis of the attitudes of family physicians towards the COVID-19 vaccine. *Konuralp Medical Journal.* 2021;13:429-437. doi:10.18521/ktd.880762
 26. Zigron A, Dror AA, Morozov N, et al. COVID-19 vaccine acceptance among dental professionals based on employment status during the pandemic. *Front Med.* 2021;8:618403. doi:10.3389/fmed.2021.618403
 27. Pogue K, Jensen JL, Stancil CK, et al. Influences on attitudes regarding potential COVID-19 vaccination in the United States. *Vaccines.* 2020;8(4):582. doi:10.3390/vaccines8040582
 28. Reiter PL, Pennell ML, Katz ML. Acceptability of a COVID-19 vaccine among adults in the United States: How many people would get vaccinated? *Vaccine.* 2020;38(42):6500-6507. doi:10.1016/j.vaccine.2020.08.043
 29. Mo PKH, Luo S, Wang S, et al. Intention to Receive the COVID-19 Vaccination in China: Application of the Diffusion of Innovations Theory and the Moderating Role of Openness to Experience. *Vaccines.* 2021;9(2):129. doi:10.3390/vaccines9020129
 30. Kaur A, Kaur G, Kashyap A, et al. Attitude and Acceptance of Covid-19 Vaccine Amongst Medical and Dental Fraternity- A Questionnaire Survey. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2021;72(2):1-8. doi:10.32394/rpzh.2021.0162

Cerrahi Hemşirelerinin Merhamet Yorgunluğu ile Bakım Davranışları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi

Determining the Relationship Between Compassion Fatigue of Surgical Nurses and Care Behaviors

¹Figen DİĞİN, ²Zeynep KIZILCIK ÖZKAN, ³Ayşe ŞAHİN

¹Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırklareli, Türkiye
²Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Edirne, Türkiye

³İstanbul Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Figen Diğın: <https://orcid.org/0000-0003-1861-0221>

Zeynep Kızılcık Özkan: <https://orcid.org/0000-0003-1892-241X>

Ayşe Şahin: <https://orcid.org/0000-0002-9032-2390>

ÖZ

Amaç: Cerrahi hemşirelerinin merhamet yorgunluğu ile bakım davranışları arasındaki ilişkinin belirlenmesidir.

Materyal ve Metot: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan araştırma bir kamu hastanesinin cerrahi birimlerinde çalışan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan 143 hemşirenin katılımıyla gerçekleştirildi. Veri toplamada Hemşire Tanıtım Formu, Merhamet Yorgunluğu Kısa Ölçeği ve Bakım Davranışları Ölçeği-24 kullanıldı. Etki büyüklüğü=0,291, %95 güven düzeyinde ve %80 güç oranı öngörerek G * Power 3.1.9.4 programı ile örnekleme alınması gereken en az kişi sayısı 89 olarak bulundu. Araştırma verileri elektronik anket aracılığıyla çevrim içi olarak toplandı ve toplam 143 hemşireye ulaşıldı. İstatiksel değerlendirmeler IBM SPSS’de (V.22) Spearman Korelasyon analizleri ile gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Hemşirelerin yaş ortalaması 28,2±4,4 yıl, % 80,4’ü kadın ve %76,2’si lisans mezunu idi. Hemşirelerin Merhamet Yorgunluğu Kısa Ölçeği toplam puan ortalamaları 48,7±20,8 ve Bakım Davranışları Ölçeği-24 toplam puan ortalamaları 5,5±0,3 bulundu. Merhamet Yorgunluğu Kısa Ölçeği toplam puan ortalamaları ile Bakım Davranışları Ölçeği-24 toplam puan ortalamaları bilgi beceri alt boyutu ve saygılı olma alt boyut puan ortalamaları arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki belirlendi (p=0,048, p=0,000 ve p=0,000).

Sonuç: Cerrahi hemşirelerinin merhamet yorgunluklarının ortalamasının altında ve bakım kalitesi algılarının yüksek düzeyde olduğu görülmektedir. Hemşirelerin merhamet yorgunlukları arttıkça bakım kalitesi algıları azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bakım kalitesi algısı, cerrahi hemşireliği, merhamet yorgunluğu

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship between surgical nurses’ compassion fatigue and care behaviors.

Materials and Methods: The descriptive and cross-sectional study was carried out with the participation of 143 patients working in the surgical wards of a state hospital and volunteering to participate in the study. Nurse Description Form, Compassion Fatigue Short Scale, and Caring Behaviors Scale-24 were used for data collection. Effect size=0.291, at 95% confidence level, and predicting 80% power ratio, the minimum number of people to be sampled with the G* Power 3.1.9.4 program was found to be 89. Research data was collected online via electronic questionnaire and a total of 143 nurses were reached. Statistical evaluations were performed with Spearman Correlation analyzes in IBM SPSS (V.22). Statistical significance limit was accepted as p<0.05.

Results: The mean age of the nurses was 28.2±4.4 years, 80.4% were women and 76.2% were undergraduates. Nurses’ Compassion Fatigue Short Scale mean total score was 48.7±20.8 and Caring Behavior Scale-24 mean score was 5.5±0.3. A weak, negative correlation was determined between the Compassion Fatigue Short Scale total score averages and the Caring Behaviors Scale-24 total score averages, knowledge-skill sub-dimension and respect sub-dimension mean scores (p=0.048, p=0.000 and p=0.000).

Conclusion: It is seen that the compassion fatigue of surgical nurses is low and their perception of quality of care is high. As nurses’ compassion fatigue increases, their perception of quality of care decreases.

Keywords: Compassion fatigue, perception of quality of care, surgical nursing

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Figen Diğın
Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırklareli, Türkiye
Tel: +90505 646 19 29
E-mail: fgndgn2013@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 08/01/2022
Kabul Tarihi/ Accepted: 24/02/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

GİRİŞ

Hemşirelik mesleğinin özü olan merhamet hastaların iyileşmesini desteklerken, bakım memnuniyetini de arttırmaktadır.¹ İlk olarak Figley tarafından 1995 yılında tanımlanan merhamet yorgunluğu, kişinin enerjisini bir başkasına belli bir süre şefkatli ve empatik bakım amacı ile harcaması sonucu duygusal ve fiziksel açıdan etkilenmesi sebebi ile ortaya çıkmaktadır.² Hemşireler tarafından merhamet yorgunluğu fiziksel bir yıpranma, ipste yürümekle eş görülen duygusal zorlanma, omuzlarda dayanılmaz bir ağırlık ve kalabalık bir odada tek başına kalmak şeklinde tarif edilmektedir.³ Merhamet yorgunluğu nedeniyle kişiler bakımını yaptıkları hastaların duygularını ve acılarını içselleştirerek kendi duygusal streslerini ve acılarını artırmaktadırlar.⁴

Merhamet yorgunluğu kavramı, birçok meslekte kullanılan bir terim olmakla birlikte, hasta bakımı ile en çok ilgilenen hemşirelik disiplininde de giderek yaygınlaşmaktadır.⁵ Hemşireler sıklıkla hastaların veya hasta yakınlarının yaşadığı acı olaylara maruz kalmakta, ölüm veya majör kayıplarla karşılaşmaktadırlar.⁶ Travmalı, kronik hastalığı olan, tam bağımlı ya da yarı bağımlı hastaların bakımlarını yapan hemşirelerin merhamet yorgunluğu açısından riskli grupta oldukları bildirilmektedir.⁷ Hastalara kaliteli bakım sunmak için uzun süre merhamet gösterme gerekliliği ve çalışma ortamında birçok stresöre maruziyet hemşirelerin merhamet yorgunluğu yaşamasına neden olmaktadır.⁸ Merhamet yorgunluğu yaşayan hemşirelerde uyku düzensizliği, baş ağrısı, kas gerginliği, yorgunluk, öfke ve anksiyete görülmektedir.^{2,7,9} Merhamet yorgunluğu hemşirelerde çeşitli fiziksel ve zihinsel hastalıkları tetiklemekte ve ilaç kullanma eğilimlerini arttırmakta, iş performansının, konsantrasyonunun ve işe devamlılığının azalmasına sebep olmaktadır.¹⁰ Aynı zamanda tıbbi hatta yapma olasılığının artmasına neden olarak hasta güvenliği açısından risk oluşturmaktadır.¹¹

Cerrahi hastaları elektif ya da acil ameliyat ile travmaya maruz kalmakta ve yapılan uygulamalar sırasında ağrı, acı ve stres yaşamaktadırlar. Cerrahi hemşirelerinin bu hastalara bireyselleştirilmiş hemşirelik bakımı vermesi beklenmektedir.¹² Cerrahi hemşireleri durumu kritik hastalara bakım verme¹³ ve başkalarının yaşadığı travma ile empatik temas nedeniyle merhamet yorgunluğu yaşamaktadırlar.²

Merhamet yorgunluğu hemşirelerin profesyonel ve özel yaşamını olumsuz etkilerken, verdikleri bakımın kalitesini de azaltmaktadır.⁹ Hemşirelerin merhamet yorgunluğu ile düşük bakım kalitesi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu belirtilmektedir.¹⁴ Güvenli ve kaliteli hasta bakımı için, hemşirelerin duygusal istikrar, zihinsel uyanıklık ve fiziksel esenlikleri önemlidir.¹⁵ Hemşirelerin merhamet yorgunlukları belirlenerek, alınacak önlemler ile bakım kalitesinin

arttırılabileceği belirtilmektedir.¹⁶

Cerrahi hemşirelerinde merhamet yorgunluğunun hasta bakımına etkisi ile ilgili sınırlı literatür bulunmaktadır. Bu araştırmanın amacı cerrahi hemşirelerinde merhamet yorgunluğunun bakım davranışlarına etkisini belirlemektir.

MATERYAL VE METOT

Etik: Araştırma öncesi Yıde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (tarih: 15/02/2021, karar no: 04/21) ve kamu hastanesinden izin alınmıştır. Araştırma kapsamında Helsinki Bildirgesi standartlarına ve Etik komite protokollerine uygun hareket edilmiştir. Hemşirelere verdikleri bilgilerin yalnız bu araştırma kapsamında bilimsel amaçla kullanılacağı ve üçüncü şahıslarla paylaşılmayacağı bilgisi verilmiştir. Araştırmadan istedikleri zaman ayrılabilen hemşirelerden online ortamda araştırma öncesi yazılı izin alınmıştır.

Araştırma Tipi ve Örneklem: Tanımlayıcı tipteki araştırmanın verileri bir kamu hastanesinin cerrahi servisleri, cerrahi yoğun bakım üniteleri ve ameliyathanede çalışan hemşirelerin katılımıyla Eylül-Ekim 2021 tarihleri arasında toplandı. Araştırmanın evrenini cerrahi birimlerinde aktif olarak çalışan hemşireler oluşturdu.

Örneklem alınması gereken en az kişi sayısı etki büyüklüğü=0,291, %95 güven düzeyinde ve %80 güç oranı öngörerek G * Power 3.1.9.4 programı ile 89 olarak bulundu. Araştırmanın örnekleme 18 yaş ve üstü, cerrahi servisleri, cerrahi yoğun bakım üniteleri ve ameliyathanede çalışan ve araştırmaya katılmaya gönüllü cerrahi hemşireleri dahil edilmiştir. Araştırmaya çevrim içi anketlere geri dönüş yapan toplam 143 cerrahi hemşiresi katıldı.

Veri toplama araçları:

Hemşire Tanıtıcı Bilgi Formu: Form araştırmacılar tarafından literatür^{17,18} desteği ile hazırlanmıştır. Formda cerrahi hemşirelerinin yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, hemşire olarak çalışma süresi, cerrahi kliniğinde çalışma süresi, çalıştığı klinik, çalışma şekli, mesleğini severek yapma durumu ve çalışma koşullarından memnuniyet olmak üzere 10 soru bulunmaktadır.

Merhamet Yorgunluğu-Kısa Ölçek: Adams ve arkadaşları¹⁹ tarafından 2006 yılında geliştirilen Merhamet Yorgunluğu-Kısa Ölçek (MY-KÖ) 2019 yılında Dinç ve İkinci tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır.¹⁷ Ölçekte katılımcılar deneyimlerine göre her bir ölçek maddesi için öz bildirim değerlendirme yapmaktadır. Ölçek "Nadiren/asla" (1) ve "Çok sık" (10) arasında değişen 10'lu likert tipi bir ölçektir. Ölçek ikincil travma ve mesleki tükenmişlik olmak üzere iki alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçekteki "c, e, h, j, l" maddeleri ikincil travmayı; "a, b, d, f, g,

i, k, m” maddeleri mesleki tükenmişliği ölçmektedir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 13, en yüksek puan ise 130’dur. Ölçeğin puanlama algoritması ve kesme noktası bulunmamaktadır. Ölçek puanı arttıkça katılımcıların yaşadığı merhamet yorgunluğu da yükselmektedir.¹⁹ Dinç ve Ekinci¹⁷ MY- KÖ Cronbach α katsayısını 0,876 olarak belirlerken, bu araştırmada 0,861 olarak belirlenmiştir.

Bakım Davranışları Ölçeği-24 (BDÖ-24): Wu ve ark.²⁰ tarafından geliştirilen BDÖ-24, 2012 yılında Kurşun ve Kanan tarafından Türkçe’ye uyarlanmıştır.¹⁸ Ölçek, güvence (8 madde= 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24), bilgi-beceri (5 madde= 9, 10, 11, 12, 15), saygılı olma (6 madde= 1, 3, 5, 6, 13, 19) ve bağlılık (5 madde= 2, 4, 7, 8, 14) olmak üzere 4 alt gruptan ve 24 maddeden oluşmakta, yanıtlar için 6 puanlı likert tipi skala (1= “Asla” - 6= “Her zaman”) kullanılmaktadır. Tüm maddelerin puanları toplandıktan sonra 24’e bölünmesi ile 1-6 arasında toplam ölçek puanı elde edilmektedir. Toplam ölçek puanı arttıkça hemşirelerin bakım kalitesi algılamaya düzeyleri artmaktadır. Kurşun ve Kanan¹⁸ ölçeğin Cronbach α katsayısını 0,97 olarak belirlerken, bu araştırmada 0,901 olarak belirlenmiştir.

Veri Toplama: Araştırma verileri araştırmacılar tarafından elektronik anket uygulaması ile WhatsApp grupları aracılığı ile toplanmıştır. Veri toplama sürecinin başlangıcında araştırmanın amacı ve kapsamı hakkında hemşirelere yazılı bilgi verilmiş,

elektronik anket aracılığıyla katılmaya gönüllü olduğunu yazılı beyan eden katılımcılar araştırmaya dahil edilmiştir. Veri toplama formları doldurulması yaklaşık 15-20 dakikada tamamlanmıştır. Anket formu “Tanıtıcı Bilgi Formu”, “Merhamet Yorgunluğu-Kısa Ölçek” ve “Bakım Davranışları Ölçeği-24” olarak üç bölümden oluşmuştur.

İstatistiksel Analiz: Veriler tanımlayıcı istatistikler kullanılarak belirlendi. Verilerin Kolmogorov Smirnov testiyle normal dağılım göstermediği belirlendi. İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS’de (V.22) (Armonk, NY, USA) gerçekleştirildi. Bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi kullanılarak belirlendi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Cerrahi hemşirelerinin yaş ortalaması $28,2 \pm 4,4$ yıl, %80,4’ü kadın ve %76,2’si lisans mezunu idi (Tablo 1).

Hemşirelerin Merhamet Yorgunluğu Kısa Ölçeği toplam puan ortalamaları $48,7 \pm 20,8$ ve BDÖ-24 toplam puan ortalamaları $5,5 \pm 0,3$ bulundu (Tablo 2). Merhamet Yorgunluğu Kısa Ölçeği toplam puan ortalamaları ile Bakım Davranışları Ölçeği-24 toplam puan ortalamaları, bilgi beceri alt boyutu ve saygılı olma alt boyut puan ortalamaları arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki belirlendi ($p = 0,048$, $p = 0,000$ ve $p = 0,000$) (Tablo 3).

Tablo 1. Hemşirelerin sosyodemografik özellikleri (n=143).

Özellikler		n(%)
Yaş		28,2±4,4
Cinsiyet	Kadın	115(80,4)
	Erkek	28(19,6)
Eğitim	Lise	26(18,2)
	Lisans	109(76,2)
	Lisansüstü	8(5,6)
Çalışılan birim	Cerrahi servis	124(86,7)
	Cerrahi yoğun bakım ünitesi	15(10,5)
	Ameliyathane	4(2,8)
		Ort±SS
Hemşire olarak çalışma yılı		5,6±4,0
Cerrahi kliniklerde çalışma yılı		3,6±2,8

SS: Standart sapma; n: Hasta sayısı.

Tablo 2. Hemşirelerin Merhamet Yorgunluğu Kısa Ölçeği ve Bakım Davranışları Ölçeği-24 toplam ve alt boyut puan ortalamaları (n=143).

Ölçek ve alt boyutları	Ort±SS	Min-Max
Merhamet Yorgunluğu Kısa Ölçeği	48,7±20,8	13-130
Mesleki tükenmişlik	28,5±13,3	8-80
İkincil travma	20,2±8,6	5-50
Bakım Davranışları Ölçeği-24	5,5±0,3	4,2-6,0
Güvence	5,4±0,5	4,1-6,0
Bilgi beceri	5,8±0,2	4,4-6,0
Saygılı olma	5,6±0,4	4,0-6,0
Bağlılık	5,3±0,5	3,0-6,0

SS: Standart sapma; Min: Minimum; Max: Maksimum.

Tablo 3. Hemşirelerin Merhamet Yorgunluğu Kısa Ölçeği ve Bakım Davranışları Ölçeği-24 toplam ve alt boyut puan ortalamaları arasındaki ilişki (n=143).

Ölçekler	Merhamet Yorgunluğu Kısa Ölçeği	
Bakım Davranışları Ölçeği-24	p=0,048	r=-0,165
Güvence	p=0,638	r=-0,040
Bilgi beceri	p=0,000	r=-0,331
Saygılı olma	p=0,000	r=-0,289
Bağlılık	p=0,059	r=-0,158

r: Spearman Korelasyon analizi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmada hemşirelerin merhamet yorgunluklarının ortalamanın altında ve hemşirelik bakım kalitesi algısının yüksek düzeyde olduğu bulundu. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde çalışan travma hemşirelerinin örnekleme oluşturduğu bir araştırmada²¹ katılımcıların %73,1'inin orta düzey merhamet yorgunluğu yaşadığı belirlenmiştir. Kalp damar cerrahisi yoğun bakım hemşirelerinde merhamet yorgunluğunun orta düzeyde görüldüğü belirlenmiştir.²² Cerrahi hemşirelerinin katılımıyla gerçekleştirilen bir çalışma merhamet yorgunluğunun cerrahi hemşirelerinde ortalamanın altında görüldüğünü göstermiştir.¹² Böbrek ve karaciğer transplantasyon ünitesi koordinatör hemşireler ile yapılan çalışmada orta düzey merhamet yorgunluğu saptanmıştır.²³ Meta analizler hemşirelerdeki merhamet yorgunluğu prevalansının değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır.⁸ Erenoğlu ve ark.²⁴ hemşirelerin bakım davranışı algılarının yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Cerrahi hemşirelerinin örnekleme oluşturduğu bir çalışmada²⁵ ve cerrahi ve dahiliye servislerinde çalışan hemşirelerin katılımıyla gerçekleştirilen çalışmalarda^{26,27} hemşirelerin bakıma yönelik algılarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak katılımcıların işlerini severek yapmaları (%84,6) ve çalışma koşullarından memnun olmaları (%63,6) merhamet yorgunluğunun ortalamanın altında kalmasına ve bakım kalitesi algılarının yüksek seyretmesine katkı sağlamış olabilir.

Hemşirelerin merhamet yorgunlukları azaldıkça, bakım kalitesi algısı, bakım uygulamalarında bilgi/behçerilerini kullanma ve saygılı davranma durumlarının arttığı görülmektedir. Labraque ve ark.²⁸ artan merhamet yorgunluğunun yetersiz bakım kalitesini yordayan bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Hemşirelerin merhamet yorgunluğu yaşamalarının hasta bakımı üzerine olumsuz etkisi olduğu belirtilmektedir.²⁹ Uña Cidón ve ark.³⁰ çalışmasında merhamet yorgunluğu düşük olan hemşirelerin daha kaliteli hasta bakımı sağladığı belirtilmiştir. Çalışma sonuçları merhamet yorgunluğunun hemşirelik bakımının kalitesini etkilediğini göstermektedir. Merhamet yorgunluğunun düşük olması, hemşirelerin en önemli görevlerinden biri olan hasta bakımını yüksek kalitede sunmalarını sağlamaktadır.

Sonuç olarak, bu araştırma cerrahi hemşirelerinde merhamet yorgunluğu ile bakım kalitesi algısı arasındaki ilişkileri ortaya koymuştur. Araştırma sonucunda hemşirelerin merhamet yorgunlukları arttıkça bakım kalitesi algılarının azaldığı belirlendi. Cerrahi hemşireleri cerrahi girişim uygulanan ve ameliyat sonrası çok farklı sorunlar yaşayan hastalara bakım vermelerinin sonucu merhamet yorgunluğu yaşamaktadırlar. Ancak araştırma tek bir merkezde ve gönüllü hemşirelerin katılımıyla gerçekleştirildiğinden bulgular bu kısıtlılıklar dahilinde yorumlanmalıdır. Merhamet yorgunluğunun tanınması ve hemşireler arasında farkındalığının geliştirilmesi, duygusal tükenmeyi önleyebilir, empatik ve duyarlı hemşireler olarak mesleklerini profesyonel olarak sürdürmelerine destek olabilir. Sağlık kurumlarının kaliteli hasta bakımı verebilmeleri için hemşirelerin merhamet yorgunluklarının önlenmesine yönelik önlemler alınması önerilmektedir.

Etik Komite Onayı: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (tarih: 15/02/2021, karar no: 04/21) ve kamu hastanesinden izin alınmıştır. Araştırma kapsamında Helsinki Bildirgesi standartlarına ve Etik komite protokollerine uygun hareket edilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir- FD, ZKÖ, AŞ; Denetleme- FD, ZKÖ; Malzemeler- FD, ZKÖ, AŞ; Veri toplama ve/veya işlemesi- FD, ZKÖ, AŞ; Analiz ve/veya yorum- FD, ZKÖ, AŞ; Yazıyı yazan- FD, ZKÖ.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Diğer Bilgi: Bu araştırma, 13-16 Ocak 2022 tarihlerinde Antalya'da düzenlenen 4. Uluslararası & 12. Ulusal Türk Cerrahi ve Ameliyathane Hemşireliği Kongresi'nde sözel bildiri 2.'liği ödülü almıştır.

KAYNAKLAR

1. Foster A, Trieu M, Azuttillo E, Halan S, Lok B. Teaching empathy in healthcare: from mirror neurons to education technology. *J. Technol. Behav. Sci.* 2017;2:94-105.
2. Figley CR. Compassion fatigue: Coping with secondary traumatic stress disorder in those who treat the traumatized. In: Figley C, ed. *Compassion Fatigue: Coping with Secondary Traumatic Stress Disorder in Those Who Treat the Traumatized*. New York: Brunner/Mazel; 1995:1-10.

- sion fatigue. 1st ed. New York, Routledge; 1995:292.
3. Nolte A, Downing C, Temane A, Hastings-Tolsman M. Compassion fatigue in nurses: A metasynthesis. *J Clin Nurs.* 2017;26(4):4364-4378. doi:10.1111/jocn.13766
 4. Bush NJ. Compassion fatigue: Are you at risk? *Oncol Nurs Forum.* 2009;36(1):24-28. doi:10.1188/09.ONF.24-28
 5. Duarte J, Pinto-Gouveia J, Cruz B. Relationships between nurses' empathy, self-compassion and dimensions of professional quality of life: A cross-sectional study. *Int J Nurs Stud.* 2016;60:1-11. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2016.02.015
 6. Todaro-Franceschi V. Critical care nurses' perceptions of preparedness and ability to care for the dying and their professional quality of life. *Dimens Crit Care Nurs.* 2013;32:184-190. doi: 10.1097/DCC.0b013e31829980af
 7. Lombardo B, Eyre C. Compassion fatigue: A nurse's primer. *Online J Issues Nurs.* 2011;16(1). doi:10.3912/OJIN.Vol16No01Man03
 8. Cavanagh N, Cockett G, Heinrich C, Doig L, Fiest K, Guichon J et al. Compassion fatigue in healthcare providers: A systematic review and meta-analysis. *Nurs Ethics.* 2020;27(3):639-665. doi:10.1177/0969733019889400
 9. Jenkins B, Warren NA. Concept analysis: Compassion fatigue and effects upon critical care nurses. *Crit Care Nurs Q.* 2012;35:388-395. doi:10.1097/CNQ.0b013e318268fe09
 10. Jin M, Wang J, Zeng L, Xie W, Tang P, Yuan Z. Prevalence and factors of compassion fatigue among nurse in China: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2021;100(3):1-4. doi: 10.1097/MD.0000000000024289
 11. Fernandez-Parsons R, Rodriguez L, Goyal D. Moral distress in emergency nurses. *J Emerg Nurs.* 2013;39(6):547-552. doi: 10.1016/j.jen.2012.12.009
 12. Denk T, Koçkar Ç. Compassion fatigue in nurses working in surgical clinics. *Life Skills Journal of Psychology.* 2018;2(4):237-245.
 13. Wentzel D, Brysiewicz P. A survey of compassion satisfaction, burnout and compassion fatigue in nurses practicing in three oncology departments in Durban, South Africa. *Int J Afr Nurs Sci.* 2018;8:82-86. doi:10.1016/j.ijans.2018.03.004
 14. Sarafis P, Rousaki E, Tsounis A, Malliarou M, Lahana L, Bamidis P, et al. The impact of occupational stress on nurses' caring behaviours and their health related quality of life. *BMC Nursing.* 2016;15(56):1-9. doi:10.1186/s12912-016-0178-y
 15. Bellagamba C, Gionta G, Senergue J, Bèque C, Cher-Michel MP. Organizational factors impacting job strain and mental quality of life in emergency and critical care units. *Int J Occup Med Environ Health.* 2015;28(2):357-367. doi:10.13075/ijomeh.1896.00121
 16. Kavar LN, Radovich P, Valdez RM, Rondinelli J. Compassion fatigue and compassion satisfaction among multisite multisystem nurses. *Nurs Admin.* 2019;43(4):358-369. doi:10.1097/NAQ.0000000000000370
 17. Dinç S, Ekinçi M. Turkish adaptation, validity and reliability of Compassion Fatigue Short Scale. *Current Approaches in Psychiatry.* 2019;11 (Suppl1):192-202. doi:10.18863/pgy.590616
 18. Kurşun Ş, Kanan N. Bakım Davranışları Ölçeği-24'ün Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2012;15(4):229-235
 19. Adams RE, Boscarino JA, Figley CR. Compassion fatigue and psychological distress among social workers: a validation study. *Am J Orthopsychiatry.* 2006;76:103-108. doi:10.1037/0002-9432.76.1.103
 20. Wu Y, Larrabee JH, Putman HP. Caring Behaviors Inventory: a reduction of the 42-item instrument. *Nursing Research.* 2006;55(1):18-25. doi:10.1097/00006199-200601000-00003
 21. Mason V, Leslie G, Clark K, Lyons P, Walke E, Butler C, et al. Compassion fatigue, moral distress, and work engagement in surgical intensive care unit trauma nurses. 2014;33(4):215-225. doi:10.1097/DCC.0000000000000056
 22. Uslu Y, Korkmaz FD. Kalp damar cerrahisi yoğun bakım hemşirelerinde şefkat yorgunluğu ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *CBU SBED.* 2020;7(2):192-197. doi:10.34087/cbusbed.665597
 23. Kim S. Compassion fatigue in liver and kidney transplant nurse coordinators: A descriptive research study. *Prog Transplant.* 2013;23(4):329-35. doi:10.7182/pit2013811
 24. Erenoğlu R, Can R, Tambağ H. Hemşirelik bakım davranışları ve bakım davranışları ile ilgili faktörler; Doğumevi örneği. *Sağlık ve Toplum.* 2019;29(1):79-88.
 25. Yıldız Fındık Ü, Soydaş D. Cerrahi hastalarının ameliyat sonrası hemşirelik bakım kalitesi algısı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017;20(3):195-200.
 26. Cerit B, Coşkun S. Hasta ve hemşirelerin hemşirelik bakım kalitesine ilişkin algıları. *Turk J Clin Lab.* 2018;9(2):103-109. doi:10.18663/tjel.380674
 27. Gül Ş, Dinç L. Hastaların ve hemşirelerin hemşirelik bakımına yönelik algılarının incelenmesi. *HUHEMFAD.* 2018;5(3):192-208. doi:10.31125/hunhemsire.500787
 28. Labraque L, Alexis A de los Santos J. Resilience as a mediator between compassion fatigue, nur-

- ses' work outcomes, and quality of care during the COVID-19 pandemic. *Appl Nurs Res.* 2021;61:151476. doi:10.1016/j.apnr.2021.151476
29. Hunsaker S, Chen HC, Maughan D, Heaston S. Factors that influence the development of compassion fatigue, burnout, and compassion satisfaction in emergency department nurses. *J Nurs Scholarsh.* 2015;47:186-194. doi:10.1111/jnu.12122
30. Uña Cidón E, Cuadrillero Martín F, Hijas Villazón M, López Lara F. A pilot study of satisfaction in oncology nursing care: An indirect predictor of quality of care. *Int J Health Care Qual Assur.* 2012;25:106–117. doi:10.1108/09526861211198272

Aladdin HW2.0 Optik Düşük Koherens İnterferometre ile Oküler Biyometri ve Pupillometrinin Yeniden Üretilirliği

Reproducibility of Ocular Biometry and Pupillometry with the Aladdin HW2.0 Optical Low-Coherence Interferometer

¹Yunus KARABELA, ²Bulent AYAN

¹ University of Health Sciences, Hamidiye Vocational School of Health Services, Opticianry Program, Uskudar, Istanbul, Turkey

² Dunyagoz Hospitals Group, Istanbul, Turkey

Yunus Karabela: <https://orcid.org/0000-0002-2267-6656>

Bulent Ayan: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0706>

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı kataraktlı hastalarda ve sağlıklı bireylerde Aladdin HW2.0 (Topcon, Tokyo, Japan) ile oküler biyometri ve pupillometrinin yeniden üretilebilirliğini değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Bu prospektif çalışma sağlıklı bireylerin ve kataraktlı hastaların gözlerinde gerçekleştirildi. Tam bir oftalmolojik muayeneden sonra, iki operatör tarafından Aladdin biyometre ile aksiyel uzunluk (AU), ön kamara derinliği (ÖKD), keratometri (K değerleri), limbus-limbus mesafesi (LLM), göz içi lens (GİL) güçleri ve pupillometrik parametreler ölçüldü.

Bulgular: Kataraktlı 40 hastanın 72 gözü, 29 sağlıklı bireyin 57 gözü değerlendirildi. İki grupta da AU, ÖKD, K değerleri, LLM ve GİL güç formülleri yüksek düzeyde yeniden üretilebilirliğe sahipti [sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK)>0,900]. Kataraktlı hastalarda AU, sağlıklı bireylerde ÖKD en yüksek yeniden üretilebilirlik gösteren parametreydi. Kataraktlı hastalarda pupillometrinin SKK değerleri 0,900'den daha düşüktü (0,100 ile 0,882 aralığında). Yeniden üretilebilirliği en kötü parametre dinamik pupillometri maksimum çaptı. Sağlıklı gruptan elde edilen fotopik pupil çapı dışındaki pupillometri parametreleri % 95 LoA için oldukça geniş bir aralıkta dağılıyordu.

Sonuç: Aladdin HW2.0 optik düşük koherens interferometre, pupillometri ölçümleri hariç AU, ÖKD, K değerleri, LLM ve IOL güç formülleri için mükemmel operatörler arası yeniden üretilebilirlik gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Biyometri, interferometri, optik cihazlar, pupillometri

ABSTRACT

Objective: The purpose of the study was to evaluate the reproducibility of ocular biometry and pupillometry with the Aladdin HW2.0 (Topcon, Tokyo, Japan) in patients with cataracts and healthy subjects.

Materials and Methods: This prospective study was performed in eyes of healthy subjects and patients with cataracts. After a full ophthalmological examination; axial length (AL), anterior chamber depth (ACD), keratometry (K values), white-to-white (WTW), intraocular lens (IOL) powers, and pupillometric parameters were measured with the Aladdin biometer by two operators.

Results: 72 eyes of 40 patients with cataracts and 57 eyes of 29 healthy subjects were evaluated. AL, ACD, K values, WTW and IOL power formulas were highly reproducible [intraclass correlation coefficient (ICC)>0.900] in two groups. AL was the most reproducible parameter in patients with cataracts, ACD in the healthy subjects. The ICC values of pupillometry were lower than 0.900 (range from 0.100 to 0.882) in patients with cataracts. The worst reproducible parameter was the maximum diameter of dynamic pupillometry. Except for the photopic pupil diameter from the healthy group, pupillometry parameters were within a quite wide range for 95% LoA.

Conclusion: The Aladdin HW2.0 optical low coherence interferometer showed excellent inter-operator reproducibility for AL, ACD, K values, WTW and IOL power formulas except for pupillometry measurements.

Keywords: Biometry, interferometry, optical devices, pupillometry

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Yunus Karabela,
University of Health Sciences, Hamidiye Vocational School of Health Sciences, Mekteb-i Tibbiye-i Sahane (Haydarpaşa) Kulliyesi, Opticianry Program, Selimiye Mah. Tibbiye Cad. No: 38, 34668 Uskudar, Istanbul, Turkey.
Tel: +905325770615
E-mail: drykarabela@gmail.com, yunus.karabela@sbu.edu.tr

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 13/01/2022
Kabul Tarihi/ Accepted: 19/03/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

INTRODUCTION

Precise biometric measurement is extremely important in ensuring successful outcomes following cataract and refractive surgery.¹ Since the IOLMaster 500 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany) was first introduced in 1999 and approved by the United States FDA in March of 2000, the technology has undergone continuous evolution and optical biometry devices with different technologies have been produced to measure ocular parameters with the most accuracy.¹⁻⁴

The Aladdin HW2.0 (Topcon, Tokyo, Japan) is an optical low-coherence interferometer (OLCI) with 830 nm super-luminescent diode laser and is combined with Placido disc-based topographer, Zernike corneal wavefront analyser, and pupillometer. This device was released in 2012. The Aladdin HW2.0 can automatically and quickly measure six biometric parameters; axial length (AL), keratometry (K values), topography, anterior chamber depth (ACD), pupillometry, and horizontal white-to-white (WTW) distance. This device is capable of screening the corneal surface for keratoconus probability.¹⁻⁷

There were few studies about the reproducibility and repeatability of the Aladdin HW2.0.^{2,4,8-10}

The study aimed to evaluate the inter-operator reproducibility of biometry and pupillometry with the Aladdin HW2.0 biometer in patients with cataracts and healthy subjects.

MATERIALS AND METHODS

Ethical Status: The study was approved by the Ethics Committee of the Istanbul Medipol University (Date: 24.02.2016, decision no: 119). Written informed consent was obtained from the patients and healthy subjects and the study was conducted according to Helsinki and other international declarations.

This prospective study was performed on patients with cataracts and on healthy subjects between February 2016 and April 2017 at Istanbul Medipol University Esenler Hospital, Istanbul, Turkey. All subjects underwent a complete ophthalmologic evaluation, including unaided/aided distant visual acuity, refraction with the Auto Kerato-Refractometer KR-8900 (Topcon, Tokyo, Japan), intraocular pressure, slit-lamp examination, and funduscopy. The exclusion criteria for both groups were as follows: (1) previous ocular surgery and trauma, (2) ocular abnormalities or diseases, (3) contact lens wearing and (4) presence of systemic diseases such as diabetes mellitus. Apart from these, patients with dense cataracts were not included in this study.

Instrument: The measurement methods of the Aladdin HW2.0 can be summarized as follows: AL is measured by a low-coherence interferometry sys-

tem with a range of 15-38.00 mm. ACD is measured by the reflection principle of a 473 nm blue light-emitting diode (LED) horizontal slit light projected onto the anterior chamber with a range of 1.50-5.50 mm.^{1,2,5} WTW is calculated by distinguishing the light and shade interface between cornea and sclera and similar to the AL-scan by fitting the best circle with the lowest error square to the detected edge (6.00-18.00 mm). Corneal topography is based on the reflection of 24 Placido disk rings on a 43.00 diopter (D) sphere with a diameter of 8.00 mm. K values are not derived from simulated K, but from automated keratometry which is generated from the reflection of 4 dedicated Placido rings.^{1,2,4,5} The Placido-based technology can also convert corneal curvature into power values with the paraxial formula $[P = (n-1)/r]$. The range of corneal radii is 6.75-9.64 mm (35-50 D).^{5,11,12} Pupillometry is performed with LEDs at various wavelengths. The device uses infrared LEDs to dilate the pupil and white LEDs to reproduce photopic light conditions and to constrict the pupil. The pupillometry module allows displaying and analyzing the dynamic and static pupillometry (pupil size range: 0.50-10.00 mm). Decentralization, latency and statistics graphs are also provided.^{1,2,5-8} With the intraocular lens (IOL) calculation module, IOL power with the conventional formulas (SRK II, SRK/T, Hoffer Q, Holladay I, Haigis), toric IOL power, multifocal IOL power and post-refractive IOL power with the Camellin-Calossi and Shammas formulas can be calculated.^{1,5,6}

Measurements: The subject was asked to place her/his forehead and chin in the appropriate position on the device and look directly at the red target in the center of the 24 Placido rings. To begin with, biometric parameters and then pupillometric parameters were measured. With each click on the machine, automatically 6 AL (average value was used), 1 K value for the flat meridian and 1 K value for the steep meridian, 1 ACD and 1 WTW were obtained. Following each measurement, the device was moved backward and realigned for the next scan. IOL powers were calculated based on Alcon Acrysof SN60WF IOL (Alcon Inc.) to reach emmetropia within ± 0.25 D. Then, a complete pupillometry scanning [dynamic and static (mesopic and photopic)] was performed. For the pupillometry, the blue rectangle in the image was first centered on the reflection of the four LEDs. All measurements were repeated at least 15 minutes later by another experienced operator under similar conditions. Both operators executed at least two valid scans for the biometry and one scan for pupillometry.

Statistical Analysis: All analyses were performed with SPSS Statistical Software Version 24.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

The results were expressed as the mean ±standard deviation (SD). The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normality of the data distribution. Differences between the measurements of the two operators were evaluated with the Paired Samples t-test or Wilcoxon signed-rank test, and the inter-operator reproducibility was evaluated with the Bland-Altman plots. The 95% limits of agreement (LoA) were calculated by the mean difference±1.96xSD. The intraclass correlation coefficient (ICC) was used to evaluate the consistency of measurements by each operator.¹³ A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The cataract group consisted of 72 eyes (36 right and 36 left) of 40 patients (20 men+20 women) with a mean age of 64.23±10.07 (35-84) years and the

healthy group consisted of 57 eyes (29 right+28 left) of 29 healthy subjects (12 men+17 women) with a mean age of 50.21±6.52 (30-63) years. Measurement parameters obtained by two operators in the cataract and healthy groups with the Aladdin are shown in Table 1.

No statistically significant difference was found between the two operators' measurements (p values>0.05) except for K1 and ACD (p=0.037 and p=0.022, respectively) in the cataract group as seen in Table 2.

The inter-operator reproducibility of the parameters was excellent (ICC values>0.900) except for pupillometry. Bland Altman plots showed narrower 95% LoA for AL (0.096 mm) and ACD (0.12 mm) compared to K1 (0.25 mm), K2 (0.44 mm) and WTW (0.57 mm); for SRK II (0.60 D), SRK/T (0.72 D), Holliday I (0.77 D), Hoffer (0.81 D) compared to

Table 1. Measurement parameters with the Aladdin in the cataract and healthy groups.

Parameter	Operator	The Cataract Group			The Healthy Group		
		Mean±SD	Min	Max	Mean±SD	Min	Max
AL (mm)	1	23.16±0.95	21.29	26.89	23.32±0.92	21.53	25.49
	2	23.17±0.95	21.29	26.89	23.31±0.92	21.51	25.47
ACD (mm)	1	2.98±0.33	1.73	3.60	3.22±0.36	2.49	3.94
	2	2.97±0.33	1.69	3.54	3.22±0.36	2.51	3.94
K1 (mm)	1	7.77±0.27	7.19	8.32	7.91±0.29	7.23	8.78
	2	7.78±0.27	7.17	8.36	7.90±0.30	7.23	8.82
K2 (mm)	1	7.64±0.28	7.02	8.24	7.80±0.32	7.14	8.84
	2	7.66±0.29	7.10	8.25	7.79±0.32	7.12	8.74
WTW (mm)	1	11.58±0.41	10.62	12.47	11.84±0.38	10.89	12.44
	2	11.57±0.41	10.69	12.45	11.81±0.42	10.78	12.54
SRK II (D)	1	21.84±2.03	12.52	27.94	22.11±1.88	17.92	27.28
	2	21.85±2.02	12.55	27.94	22.10±1.87	17.98	26.95
SRK/T (D)	1	22.06±2.31	11.41	29.00	22.40±2.24	17.67	28.64
	2	22.09±2.36	11.18	29.00	22.40±2.25	17.75	28.49
Holladay I (D)	1	22.18±2.45	10.72	29.62	22.64±2.35	17.69	29.43
	2	22.20±2.47	10.77	29.61	22.64±2.35	17.76	29.27
Hoffer Q (D)	1	22.27±2.52	10.77	30.14	22.80±2.49	17.45	30.11
	2	22.30±2.56	10.82	30.14	22.79±2.50	17.53	29.94
Haigis (D)	1	22.22±2.45	11.32	30.07	22.91±2.43	17.88	30.81
	2	22.24±2.46	11.36	30.06	22.89±2.43	17.95	30.62
Dyn PG min dia (mm)	1	1.64±0.92	0.13	3.60	2.52±0.76	0.70	3.96
	2	1.64±0.89	0.06	3.90	2.39±0.92	0.08	3.90
Dyn PG max dia (mm)	1	5.00±1.61	2.69	11.93	5.16±0.78	3.67	7.30
	2	5.00±1.59	2.63	12.61	5.23±1.20	3.58	9.94
St PG mesopic dia (mm)	1	3.37±1.17	1.11	5.94	4.55±0.63	3.18	5.94
	2	3.31±1.16	0.82	5.69	4.33±0.65	3.18	5.88
St PG photopic dia (mm)	1	3.10±0.54	1.38	4.32	3.37±0.47	2.46	4.66
	2	3.03±0.51	1.13	4.20	3.32±0.43	2.46	4.44

SD: Standart deviation; Min: Minimum; Max: Maximum, AL: Axial length; ACD: Anterior chamber depth; K1: Flattest K; K2: Steepest K; WTW: White to white; Dyn: Dynamic; PG: Pupillography; dia: diameter; St: Static

Haigis (0.99 D); for dynamic pupil minimum diameter (2.83 mm), mesopic diameter (2.11 mm) and photopic diameter (2.28 mm) compared to dynamic pupil maximum diameter (7.53 mm). Bland–Altman plots of the differences in all biometric and pupillometric parameters in the cataract and healthy groups are shown in Figure 1.

In the healthy group, no statistically significant difference was found between the two operators’ measurements ($p>0.05$) except for K2 and mesopic diameter ($p=0.008$ and $p=0.000$, respectively). The inter-operator reproducibility of the parameters in the healthy group is shown in Table 3 and Figure 1.

The inter-operator reproducibility for the parameters was excellent except for the dynamic pupillometry in the healthy group. Bland Altman plots showed narrower 95% LoA for the ACD (0.11 mm), K1

(0.13 mm) and K2 (0.13 mm) compared to AL (0.39 mm) and WTW (0.51 mm); for SRK II formula (1.06 D) compared to SRK/T (1.44 D), Holladay I (1.44 D), Hoffer (1,56 D), and Haigis (1.53 D) formulas; for mesopic diameter (1,35 mm) and photopic diameter (0.94 mm) compared to dynamic pupil min/max diameters (3,29 mm, 3,99 mm, respectively). These results are shown in Table 3 and Figure 1. Neither in the cataract group nor the healthy group, there was a statistically significant difference between the IOL powers calculated with different power formulas between the two operators. The inter-operator reproducibility of IOL power formulas in both groups was excellent as seen in Table 2 and Table 3. The 95% LoA of AL, IOL power calculation formulas, and dynamic pupillometry min diameter were found wider in the healthy group than in

Table 2. MD, 95% LoA, and ICC for differences between two operators in cataracts.

Parameters	MD±SD	p	95% LoA		ICC (95% CI)		
			Lower	Upper	ICC	Lower	Upper
AL (mm)	-0.004±0.024	0.363	-0.052	0.044	1.000	1.000	1.000
ACD (mm)	0.008±0.031	0.022	-0.052	0.068	0.998	0.997	0.999
K1 (mm)	-0.016±0.065	0.037	-0.144	0.111	0.986	0.977	0.991
K2 (mm)	-0.146±0.113	0.055	-0.367	0.075	0.976	0.961	0.981
WTW (mm)	0.003±0.145	0.872	-0.282	0.288	0.967	0.947	0.979
SRK II (D)	-0.012±0.152	0.297	-0.311	0.286	0.999	0.998	0.999
SRK/T (D)	-0.031±0.185	0.084	-0.393	0.331	0.998	0.997	0.999
HOLLADAY I (D)	-0.024±0.196	0.409	-0.409	0.360	0.998	0.997	0.999
HOFFER Q (D)	-0.029±0.208	0.281	-0.436	0.378	0.998	0.997	0.999
HAIGIS (D)	-0.027±0.252	0.557	-0.522	0.467	0.997	0.996	0.998
Dyn PG min dia (mm)	-0.001±0.722	0.739	-1.416	1.415	0.812	0.699	0.882
Dyn PG max dia (mm)	0.002±1.922	0.900	-3.765	3.769	0.437	0.100	0.648
St PG mesopic dia (mm)	0.064±0.538	0.234	-0.991	1.118	0.753	0.605	0.845
St PG photopic dia (mm)	0.070±0.583	0.719	-1.072	1.212	0.554	0.288	0.720

MD: Mean difference; SD: Standart deviation; LoA: Limits of agreement; CI: Confidence interval; ICC: Intraclass correlation coefficient; AL: Axial length; ACD: Anterior chamber depth; K1: Flattest K; K2: Steepest K; WTW: White to white; min: minimum; max: maximum; Dyn: Dynamic; PG: Pupillography; dia: diameter; St: Static.

Table 3. MD, 95% LoA, and ICC for differences between two operators in the healthy group.

Parameter	MD±SD	p	95% LoA		ICC (95% CI)		
			Lower	Upper	ICC	Lower	Upper
AL (mm)	0.014±0.099	0.302	-0.181	0.208	0.997	0.995	0.998
ACD (mm)	-0.005±0.028	0.222	-0.059	0.050	0.998	0.997	0.999
K1 (mm)	0.002±0.032	0.622	-0.061	0.065	0.997	0.995	0.998
K2 (mm)	0.011±0.031	0.008	-0.050	0.072	0.998	0.996	0.999
WTWC (mm)	0.027±0.130	0.122	-0.227	0.281	0.973	0.954	0.984
SRK II (D)	0.012±0.272	0.749	-0.521	0.544	0.995	0.991	0.997
SRK/T (D)	-0.001±0.367	0.989	-0.720	0.719	0.993	0.989	0.996
HOLLADAY I (D)	0.007±0.367	0.891	-0.713	0.727	0.994	0.990	0.960
HOFFER Q (D)	0.011±0.399	0.843	-0.771	0.792	0.994	0.989	0.996
HAİGİS (D)	0.020±0.390	0.698	-0.745	0.785	0.994	0.989	0.996
Dyn PG min dia (mm)	0.128±0.839	0.254	-1.517	1.773	0.671	0.442	0.806
Dyn PG max dia (mm)	-0.069±1.019	0.613	-2.065	1.928	0.660	0.424	0.800
St PG mesopic dia (mm)	0.227±0.345	0.000	-0.449	0.903	0.922	0.868	0.954
St PG photopic dia (mm)	0.043±0.239	0.182	-0.426	0.512	0.926	0.874	0.956

MD: Mean difference; SD: Standart deviation; LoA: Limits of agreement; CI: Confidence interval; ICC: Intraclass correlation coefficient; AL: Axial length; ACD: Anterior chamber depth; K1: Flattest K; K2: Steepest K; WTW: White to white; min: minimum; max: maximum; Dyn: Dynamic; PG: Pupillography; dia: diameter; St: Static.

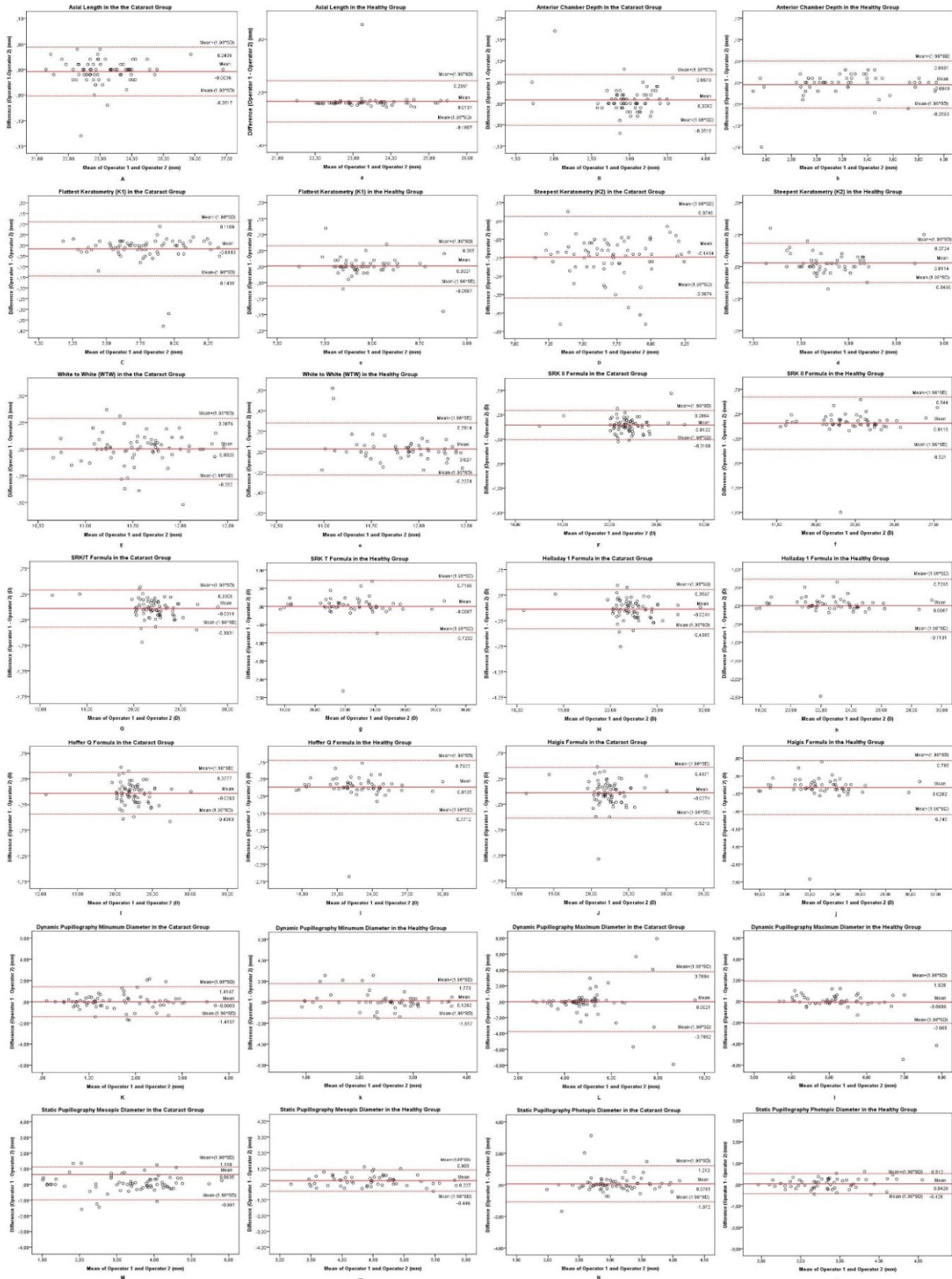


Figure 1. Bland–Altman plots of the differences in all parameters between two operators in the cataract and healthy groups. Dashed lines in Bland–Altman plot indicate the mean difference±1.96xSD, whereas the solid horizontal red line indicates the mean value of the differences.

the cataract group (Figure 1). The 95 % LoA of K1, K2, dynamic pupillometry max diameter, static pupillometry mesopic diameter, and photopic diameter were narrower in the healthy group than the in cataract group. ACD and WTW were almost the same in both groups (Figure 1).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Optical biometry devices are used to meet the needs and solve the problems of modern cataract and refractive surgery with their superior features and advantages.¹⁻⁴ In the present study, the Aladdin HW2.0 optical biometer, the first version of the Aladdin series, was used. The Aladdin HW2.0 is an optical biometer based on OLCI, a Placido-disc ring topographer, a Zernike corneal wavefront analyser, and a pupillometer.¹⁻⁵

Repeatability and reproducibility are the two important components of precision in a measurement system. While repeatability is defined as the variation in measurements taken by a single instrument or person under the same conditions, reproducibility is defined as whether an entire study or experiment can be reproduced under different conditions (different operators, laboratories and/or after different time intervals).¹⁴

Similar and compatible results were reported in previous studies between the Aladdin HW2.0 and the US biometer,⁶ the IOLMaster 500 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany),^{2,4,9,15-19} the IOLMaster 700 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany),⁷ OA-2000 (Tomey, Nagoya, Japan),¹⁸ the Lenstar LS 900 (Haag-Streit, Koeniz, Switzerland)^{8,19} and the Sirius (Costruzione Strumenti Oftalmici, Florence, Italy).²⁰ The study by Mandal et al.⁴ was the first study to evaluate the reproducibility of AL, ACD and K readings with the Aladdin. The study by Huang et al.² was the first study to evaluate the intra-operator repeatability of AL, ACD, K readings, and WTW with the Aladdin. In both studies mentioned, only one IOL power formula (SRK/T) was calculated. In our study, the mean age of the healthy subjects was 50.21±6.52 (30-63) years and the mean age of cataracts was 64.23±10.07 (35-84) years. The healthy group was slightly younger than the patients with cataracts but older than the healthy groups of Huang et al.² and Mandal et al.⁴

The accurate measurement of WTW is important to estimate the horizontal diameter of the anterior chamber and to select accurate IOL size based on WTW value for anterior chamber intraocular lens implantation and sulcus fixated posterior chamber intraocular implantation and to reduce their perioperative and/or postoperative complications.^{2,5} Huang et al.² reported that the mean WTW was 11.61±0.42 and 11.63±0.42 (operator 1 and 2, respectively) in the healthy group and 11.28±0.52 and 11.24±0.60

(operator 1 and 2, respectively) in the cataract group with the Aladdin HW2.0 biometer. The mean WTW was found as 11.84±0.38 mm and 11.81±0.42 mm (operator 1 and 2, respectively) for the healthy and 11.58±0.41 mm and 11.57±0.41 mm (operator 1 and 2) for the cataract groups in our study. There is no statistical difference between the measurements (p values>0.005). In a study conducted by Garza-Leon et al.⁷ in myopic patients who underwent clear lensectomy, the mean WTW was found 12.03±0.36 mm with the Aladdin HW2.0 and 12.32±0.40 mm with the IOLMaster 700.

In a prospective study of 75 patients with cataracts (mean age 74.9±8.5 years) and 22 healthy subjects (mean age 36.6±13.3 years) conducted by Mandal et al.,⁴ the average AL was found as 23.65±1.36 mm, the average ACD was 3.28±0.47 mm, and the average keratometry was as 43.80±1.47 D with the Aladdin biometer. They reported that the Aladdin produced high reproducible results similar to the IOLMaster 500. Garza-Leon et al.⁷ compared ocular biometric measurements performed with the IOLMaster 700 and the Aladdin HW2.0 and they found that IOLMaster 700 correlated well with the Aladdin HW2.0; although a statistical difference was found in KM, Ks and WTW. In a study by Ortiz et al.,¹⁹ only AL, mean K, and ACD in 231 eyes were assessed and they reported no clinically significant difference between Aladdin and Lenstar LS 900. In another study conducted by McAlinden et al.,⁸ high levels of repeatability and agreement were found between the Aladdin and Lenstar. The results from other past studies showed that the Aladdin HW2.0 had high predictability and a capacity to produce accurate results.^{6,8-10,15-18} In our study, the inter-operator reproducibility of AL, ACD, K readings, WTW and IOL power formulas was excellent in both groups. No statistically significant difference was found between the two operators' measurements, except for ACD and K1 in the cataract group (Table 2) and K2 and mesopic diameter in the healthy group (Table 3). In a similar study,² no statistically significant difference between the 2 operators' measurements (AL, ACD, K values, WTW) was found in the cataract and healthy groups.

Accurate determination of pupil diameter is an important clinical variable in corneal refractive surgery, post-refractive IOL surgery, and premium IOLs' surgery.^{5,21-23} Pupillary measurement methods have varied from direct observation using rulers, photographic techniques, and electronic pupillographs, to computerized pupillometry.²⁴ Nowadays, pupillometry function has been incorporated in most anterior segment diagnostic technologies. Theoretically, the main goal of these devices is to provide the ability to perform automatic, multiple, repeatable, and reproducible pupillary measurements stati-

cally and dynamically under different lighting conditions.²¹⁻²⁵ However, studies to address the precision and agreement on the pupillary function under static and dynamic conditions among these technologies were not verified.^{21,23} Our study differed from the past studies by evaluating the reproducibility of pupillometry parameters. To our knowledge, no study has analysed the inter-operator reproducibility of pupillometry with Aladdin HW2.0 in patients with cataracts and healthy subjects. In this study, the reproducibility of pupillometry was poor, especially in the cataract group. ICC values for all ocular pupillometry parameters were considerably lower than 0.900 and the ranges were quite wide. The maximum difference between the upper and lower values in %95 LoA was 2.83 mm for dynamic pupil min diameter, 7.53 mm for dynamic pupil max diameter, 2.11 mm for mesopic diameter and 2.28 mm for photopic diameter. (Table 2, Figure 1). In the healthy group, the ICC values for dynamic pupil min and max diameters were lower than 0.900 and the ranges were quite wide. However, the ICC values for static pupillometry parameters were higher than 0.900, but the ranges were slightly wide. The maximum difference between the upper and lower values in %95LoA was 3.29 mm for dynamic pupil min diameter, 3.99 mm for dynamic pupil max diameter, 1.35 mm for mesopic diameter and 0.938 mm for photopic diameter (Table 3, Figure 1). According to our study, the dynamic pupil max diameter was the parameter with the worst reproducibility. In a study by Ceran et al.,²⁰ a poor agreement was reported between the Aladdin and Sirius in terms of pupillometric measurements (photopic and mesopic diameters). The mean pupil diameters of the two parameters were similar to those in the healthy group of our study. However, the inter-operator reproducibility of measurements was not studied in that study. In another study by Kanchez et al., a significant difference in pupil diameter measurements between Lenstar LS-900 and Nidek ARK-1 (Nidek Co. Ltd., Aichi, Japan) was found.²¹ According to Md-Muziman-Syah et al.,²³ Hartmann-Shack aberrometer demonstrated higher repeatability and reproducibility than Placido-disc topographer in mesopic pupillometry. Studies show that pupil dynamics remains a challenge in standardizing measurement methods for different light conditions and different populations.

In the present study, although AL for the cataract group and ACD for the healthy group were the best reproducible parameters, the reproducibility of all biometry parameters was almost the same. Similar to our study, Huang et al.² reported that the best reproducible parameter was the AL in the cataract and healthy groups. In that study, the Bland-Altman plot showed good agreement between the two operators

for biometric parameters, except that the WTW in patients with cataracts. The WTW had wider 95% LoA (-0.88 to 0.95) and ICC of reproducibility was 0.653 (0.449 to 0.792). According to Mandal et al.,⁴ the inter-operator reproducibility of AL and ACD was excellent and healthy subjects had a slightly narrower 95% LoA compared to patients with cataracts.

This study has some limitations: First, intra-operator repeatability was not studied. Second, no comparison with another optical biometer or pupillometer was done.

In conclusion, the study showed that the inter-operator reproducibility of biometric parameters in eyes with cataracts was excellent with the Aladdin HW2.0. However, the reproducibility of pupillometry parameters was quite poor. The two pupillometric parameters with the worst reproducibility were dynamic pupil max diameter and static pupil photopic diameter in patients with cataracts. Further studies, including pupillometry, are needed to evaluate the performance of the Aladdin optical biometer.

Ethics Committee Approval: Our study was approved by the Istanbul Medipol University Ethics Committee (Date: 24.02.2016, decision no: 119). The study was carried out by Helsinki and other international declarations. Written informed consent was obtained from all subjects.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – YK, BA; Supervision – YK; Materials – YK, BA; Data Collection and/or Processing – YK; Analysis and/or Interpretation – YK, BA; Writing – YK, BA.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Other Information: The study was previously presented as a poster (abstract presentation) at the Turkish Ophthalmology Association-15th March Symposium, March 16-18, 2018, in Adana, Turkey.

REFERENCES

1. Turczynowska M, Koźlik-Nowakowska K, Gaca-Wysocka M, Grzybowski A. Effective ocular biometry and intraocular lens power calculation. *Eur Ophthalmic Rev.* 2016;10(2):94–100. doi:10.17925/EOR.2016.10.02.94
2. Huang J, Savini G, Wu F, et al. Repeatability and reproducibility of ocular biometry using a new noncontact optical low-coherence interferometer. *J Cataract and Refract Surg.* 2015;41(10):2233–2241. doi:10.1016/j.jcrs.2015.10.062
3. Savini G, Hoffer KJ, Barboni P, et al. Correction: Accuracy of optical biometry combined with placido disc corneal topography for intraocular lens power calculation. *PLoS One.* 2017;12(3):e0175145. doi:10.1371/journal.pone.0175145

4. Mandal P, Berrow EJ, Naroo SA, et al. Validity and repeatability of the Aladdin ocular biometer. *B J Ophthalmol.* 2014;98(2):256-258. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304002
5. Optical biometry & topography system Aladdin series. Available at: <http://www.topcon.com.hr/pdf/topcon-aladdin-brochure-EN.pdf>. Accessed October 2, 2015.
6. Kaya F, Kocak I, Aydin A, Baybora H, Karabela Y. Comparison of different formulas for intraocular lens power calculation using a new optical biometer. *J Fr Ophthalmol.* 2015;38(8):717-722. doi:10.1016/j.jfo.2015.03.006
7. Garza-Leon M, Fuentes-de la Fuente HA, García-Treviño AV. Comparison of ocular biometry using the new SC-OCT-based optical biometer and OLCI in patients with clear lens. *Vis. Pan-Am.* 2016;15(3):75-79.
8. McAlinden C, Gao R, Yu A, et al. Repeatability and agreement of ocular biometry measurements: Aladdin versus Lenstar. *B J Ophthalmol.* 2017;101(9):1223-1229. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309365
9. Hoffer KJ, Shammas HJ, Savini G, Huang J. Multicenter study of optical low-coherence interferometry and partial-coherence interferometry optical biometers with patients from the United States and China. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(1):62-67. doi:10.1016/j.jcrs.2015.07.041
10. Sabatino F, Findl O, Maurino V. Comparative analysis of optical biometers. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(5):685-693. doi:10.1016/j.jcrs.2016.01.051
11. Tang M, Chen A, Li Y, Huang D. Corneal power measurement with Fourier-domain optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(12):2115-2122. doi:10.1016/j.jcrs.2010.07.018
12. Dharwadkar S, Nayak B K. Corneal topography and tomography. *J Clin Ophthalmol Res.* 2015;3(1):45-62. doi:10.4103/2320-3897.149379
13. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;327(8476):307-310. doi:10.1016/S0140-6736(86)90837-8
14. Currie LA. and Svehla G. Nomenclature for the presentation of results of chemical analysis (IUPAC Recommendations 1994). *Pure Appl. Chem.* 1994;66:595-608. doi:10.1351/pac199466030595
15. Milka M, Wylegala E, Nowinska A, Janiszewska D, Weglarz B. Comparison of the biometric measurements obtained using IOL Master and ALADDIN systems. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:S252. doi:10.1111/j.1755-3768.2013.4451.x
16. Sorkin N, Rosenblatt A, Barequet IS. Predictability of biometry in patients undergoing cataract surgery. *Optom Vis Sci.* 2016;93(12):1545-1551. doi:10.1097/OPX.0000000000000990
17. Huang Y, Tang X, Deng J. Comparison of biometric measurements of ALADDIN versus IOL Master 500 in cataract patients. *J Clin Ophthalmol.* 2015;23:21-23.
18. McAlinden C, Wang Q, Gao R, et al. Axial length measurement failure rates with biometers using swept-source optical coherence tomography compared to partial-coherence interferometry and optical low-coherence interferometry. *Am J Ophthalmol.* 2017;173:64-69. doi:10.1016/j.ajo.2016.09.019
19. Ortiz A, Galvis V, Tello A, et al. Comparison of three optical biometers: IOLMaster 500, Lenstar LS 900 and Aladdin. *Int Ophthalmol.* 2019;39(8):1809-1818. doi:10.1007/s10792-018-1006-z
20. Ceran BB, Hashas Karatepe AS, Tasindi E. Can we use anterior segment parameters of an optical biometer and a combined topography system interchangeably? *Glo-Kat.* 2020;15(1):38-44. doi:10.37844/glauc.cat.2020.15.8
21. Kanclerz P, Przewłócka K, Wang X. Inter-device measurement variability of vital data parameters for keratorefractive and cataract refractive surgery. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021;13. doi:10.1177/25158414211045750
22. Rosen E. The Pupil and refractive surgery. In: Kohnen T, Koch DD, eds. *Cataract and refractive surgery. Essentials in Ophthalmology.* Springer, Berlin, Heidelberg. 2005;289-302. doi:10.1007/3-540-26678-X_18
23. Md-Muziman-Syah MM, Suhaimi MA, Sulaiman UH, et al. Mesopic pupillometry in pre-LASIK patients by a Placido-disc topographer and Hartmann-shack aberrometer. *Mal J Med Health Sci.* 2021;17(2):197-202.
24. Espinosa J, Roig AB, Pérez J, Mas D. A high-resolution binocular video-oculography system: assessment of pupillary light reflex and detection of an early incomplete blink and an upward eye movement. *Biomed Eng Online.* 2015;14(1):1-12. doi:10.1186/s12938-015-0016-6
25. Kiziltoprak H, Tekin K, Yetkin E, Sekeroglu MA. Static and dynamic pupil characteristics in myopic anisometropic amblyopia. *Beyoglu Eye J.* 2020;5(2):86-92. doi:10.14744/bej.2020.08760

İç Hastalıkları Kliniğine Yatan Geriatrik Hastaların Anemi Sıklığı ve Nedenlerinin Araştırılması

A study of Anemia Rate and Causes in Hospitalized Geriatric Patients on Medical Wards

¹İlhami GÜLTEPE

¹İstinye University Medical School, Internal Medicine Clinic, Istanbul, Turkey

İlhami Gültepe: <https://orcid.org/0000-0001-9219-2350>

ÖZ

Amaç: Bu araştırmanın amacı iç hastalıkları kliniğinde yatarak tedavi gören 65 yaş üstü geriatrik hasta grubundaki hastalarda anemi sıklığını ve nedenlerini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine 2018 ve 2021 tarihleri arasındaki 3 yıllık sürede yatan 65 yaş üzeri 200 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Araştırmaya alınan 200 hastanın 101 (%50,5)'inin kadın, 99 (%49,5)'nin erkeklerden oluşmaktadır. Kadınların yaş ortalamasının 80,76±3,5 ve erkeklerin yaş ortalamasının 79,93±4,2 olduğu saptandı. En yüksek yaş 102 en düşük 66 olarak bulundu. 127 hastada (%63,5) anemi tespit edildi.

Sonuç: İç hastalıkları kliniğine yatış yapılan geriatrik hastaların çoğunluğunda anemi olduğu saptandı. Hastaların kliniğe yatışı yapılırken anemi yönünden değerlendirilmesi ve uygun tedavilerinin yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, geriatrik hasta, iç hastalıkları kliniği

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to look at the rate and causes of anemia in geriatric patients over the age of 65 who are hospitalized on the medical wards.

Materials and Methods: We retrospectively investigated the data of 200 elderly older patients who were hospitalized between 2018 and 2021 in a private university hospital.

Results: We determined that 101 (50.5%) of the patients were females and the rest were males 99 (49.5%). The mean age for females was 80.76±3.5 years and for males was 79.93±4.2 years. The oldest patient was aged 102 years, while the youngest one was 66 years. The rate of anemia was 63.5% (127 patients).

Conclusion: The majority of geriatric patients admitted to the medical wards had anemia. We recommended taking anemia into account in geriatric patients at the time of hospitalization and with appropriate management.

Keywords: Anemia, geriatric patient, medical ward

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

İlhami Gültepe
Medicalpark Bahçelievler Hastanesi E-5 Üzeri Kültür Sok. No:1
Bahçelievler/ İstanbul
Tel: +905324229193
E-mail: drigultepe@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 08/11/2021
Kabul Tarihi/ Accepted: 22/03/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

Atf / Cited: Gültepe I. A study of Anemia Rate and Causes in Hospitalized Geriatric Patients on Medical Wards. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2022;7(2):286-290. doi: 10.26453/otjhs.1019952

INTRODUCTION

The proportion of the older adult population, defined as 65 years and older by the World Health Organization (WHO), is also increasing rapidly in Turkey. The 2020 data of the Turkish Statistical Institute (TUIK) reports that the older adult population constituted 9.5% of the total population in our country.¹ The proportional increase in geriatric individuals also boosts the rate of use and cost of healthcare services.^{2,3}

On the other hand, the WHO defines a hemoglobin value as <12 g/dL in females and <13 g/dL in males as anemia.^{4,5} It is a widespread condition leading to several adverse consequences in the geriatric population. The previous studies in geriatric clinics detected anemia in 61% of hospitalized patients. Besides, anemia in this patient group was found to be associated with decreased physical performance, poor quality of life, depression, and impaired cognitive functions.^{6,7} Moreover, anemia in the older adult population is often associated with many diseases and conditions such as malignancies, bone marrow failure, chronic kidney disease, chronic inflammatory diseases, congestive heart failure, and nutritional disorders.⁸

The National Health and Nutrition Examination Survey-III (NHANES-III) showed the leading cause of anemia in one-third of anemic geriatric patients to be iron deficiency, primarily due to nutritional deficiency, while the remaining two-thirds had anemia of chronic disease and unexplained anemia.⁹ In the national literature in Brazil, the latter rate above even increased to 76.4%.⁸ Yet, limited research interest in this subject led us to explore the prevalence and etiology of anemia in a group of elderly patients hospitalized in a medical.

The aim of this study is to investigate the rate and causes of anemia in geriatric patients over the age of 65 who are hospitalized in the medical department.

MATERIALS AND METHODS

Ethics Committee Approval: Our study was approved by the Istinye University Ethics Committee (Date: 26.05.2021, decision no: 2/2021.K-36). The present study was performed under the 1964 Helsinki Declaration of Good Clinical Practice.

We retrospectively investigated the data of 200 older adult patients who were hospitalized in the medical wards of a private University Hospital between 01.01.2018 and 12.31.2020. We excluded the patients hospitalized in subspecialty units, with a previous cancer diagnosis, acute bleeding, and / or under 65 years. We went through the data of 200 patients after removing the data of repeated hospitalizations. The data from the patient files included preliminary diagnosis of hospitalization, hemogram

values, biochemistry and radiological findings, treatment, consultation notes, length of hospitalization, and discharge notes. We separately evaluated diseases requiring hospitalization and the comorbid conditions of the patients.

Statistics Analysis: We analyzed the data using the SPSS 25 package program. While presenting the data as numbers, percentages, and means, we compared the variables using a t-test. Statistical significance was based on a value of p <0.05 with a 95% confidence interval.

RESULTS

101 (50.5%) of the patients were females and the rest were males 99 (49.5%). The age range was between 66 and 102. The mean age of the patients was 80.25±3.2 years (mean age females=80.76±3.5, males=79.93±4.2 years) (Table 1). There was no statistically significant difference between the ages of the men and women included in the study (p>0.05) (Table 1). years and for males was

Table 1. Findings of age and gender.

	n	Age (Mean±SD)	p
Male	99	79.93±4.2	0.05
Female	101	80.76±3.5	

Regarding anemia by age, anemia was detected in 57 (55.3%) of 103 patients aged 65-80 years and 70 (71.1%) of 97 patients over 80 years and overall anemia rate was 63.5%, implying that the anemia became more prevalent increased with age among the patients (Table 2).

On the other hand, the mean corpuscular volume (MCV) was 76.17 in males and 69.51 in females. Besides, we found the mean hemoglobin (Hb) levels to be 12.60 and 10.73 in male and female patients, respectively. Finally, the mean hematocrit levels were 34% and 32% in male and female patients, respectively (Table 2).

Table 2. Patients' laboratory findings.

	Male (Mean±SD)	Female (Mean±SD)	p
Hemoglobin	12.60±1.51	10.73±1.02	0.05
Mean Corpuscular Volume	76.17±3.4	69.51±2.9	0.05
Hematocrit(average %)	34%	32%	0.05
Anemia by age (65-80 years)	57 (55.3%) of 103 patients		
Anemia by age (over 80 years)	70 (71.1%) of 97 patients		
Overall anemia	63.5% of 200 patients		

The results revealed that 44 patients had iron deficiency anemia, 42 had anemia of chronic disease, 13 had anemia with chronic kidney disease (CKD), 7 had vitamin B12 deficiency anemia, 10 had malignancy-associated anemia, and 11 had anemia with upper and lower gastrointestinal (GI) bleeding (Table 3). When we look at the etiology of anemia patients in the study, it is striking that the numbers of Iron deficiency anemia and Anemia of chronic disease is higher.

Table 3. Findings of anemia etiology.

Anemia Etiology	N (number of the patients)	Percentage (%)
Iron deficiency anemia	44	34.6
Anemia of chronic disease	42	33.1
Anemia with CKD (Chronic Kidney Disease)	13	10.2
Vitamin B12 deficiency anemia	7	5.5
Malignancy-associated anemia	10	7.9
Anemia with gastrointestinal bleeding	11	8.7
Total	127	100

Considering the patients' diagnoses, we determined that the majority of the patients (26.0%) were diagnosed with coronary artery disease (CAD). The second most commonly seen disease was Diabetes mellitus (24%), and this was followed by hypertension (20.5%), chronic obstructive pulmonary disease (15%), chronic kidney disease (14.5%) (Table 4).

Table 4. Patients' diagnoses.

	N(number of the patients)	Percentage(%)
Diabetes mellitus	48	24.0
Hypertension	41	20.5
Chronic Kidney Disease	29	14.5
Coronary Artery Disease	52	26.0
Chronic obstructive pulmonary disease	30	15.0

DISCUSSION AND CONCLUSION

Anemia is a condition increasing morbidity and mortality in the older adult population, especially in inpatients. Yet, the literature hosts only few studies showing the prevalence and etiology of anemia in inpatients aged 65 years and over in hospitalized patients.⁷⁻⁹ We looked at the rate of anemia in hospitalized elderly patients and the mean age in our study was 75.92 and in our retrospective study with 200 patients, the rate of the anemia was 63.5% in geriatric patients hospitalized in the medical wards.

The incidence of anemia is quite variable in studies with older adults. A previous research reported the figures varying between 2.9% and 61% in males and between 3.3% and 41% females depending on the patients' conditions (inpatient, outpatient, or staying in nursing homes).¹⁰ Whilst a study with healthy older adults showed the rate 10.2% in females and 11.0% in males.¹¹ One study found anemia frequency to be 30.5% among 2100 older adults visiting a medical ward in three years. One of higher rate of anemia was reported as 53% by Soni and colleagues¹² yet, this was still lower than our finding (63.5%). In the end, the rate of anemia increases with age, and it is considered an indicator of poor health.

The most common etiological causes of anemia are shown as nutritional deficiency, iron deficiency, vitamin B12 deficiency, folate deficiency, or a combination of these factors. In a study, the nutritional deficiency was the most frequent cause of anemia in healthy older adults.^{11,13} Although increasing interest in nutritional mistakes has contributed to nutritional awareness among older adults, the findings in the study and the literature may be explained by poor eating habits and socioeconomic factors.¹⁴ In the current study, the most common cause of anemia was iron deficiency. In older adults bleeding due to gastritis or ulcers, colon cancer, diverticulum, or angiodysplasia associated with nonsteroidal anti-inflammatory use is among the significant causes of iron deficiency in older adults.¹⁴ Bleeding disorders and some types of cancer may cause iron deficiency as they lead to chronic blood loss. Nutritional disorders, previous gastrointestinal system surgeries, and iron-deficient nutrition can also cause iron deficiency.^{11,15} In some cases, iron deficiency anemia may occur together with other anemia. Ultimately, the cause of iron deficiency anemia in older adults requires in-depth investigation.^{15,16}

In the current study, coroner artery disease was the most common chronic disease accompanying anemia patients. Also, we found that anemia of chronic disease (ACD) was very common. ACD is characterized by chronic infectious diseases (lung abscess, pneumonia, tuberculosis, meningitis, chronic osteomyelitis, chronic fungal infections, AIDS, etc.), chronic inflammation (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, vasculitis, etc.), and malignant tumor (cancer or bone metastasis of cancer).¹⁶⁻¹⁸ It is the type of anemia that older adults often experience. The shortened life span of erythrocytes/hemolysis, decreased iron absorption in the gastrointestinal tract, and reduced bone marrow response to anemia play a role in its pathophysiology.^{12,13} ACD can often develop in older adults depending on many etiological factors. Besides, ACD should not be ignored while the causes and early signs and

symptoms of anemia are investigated through anamnesis and physical examination.^{14,16,19}

Eventually, our study showed that anemia was very common in hospitalized elderly patient. For those patients, anemia was found to be associated with an increased length of hospitalization, increased mortality, and elevated hospital readmission.^{15,19} Unless treated, anemia causes decreased physical activity, myocardial infarction, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, increased risk of depression, and mortality.^{12,20} As the anemia falsely regarded as a minor problem, it is not treated properly and eventually increases morbidity and mortality in elderly people.²¹ Therefore, an in-depth examination of geriatric patients in terms of anemia and, thus, planning appropriate treatments may facilitate their recovery process.

In conclusion; anemia is very common in hospitalized geriatric population. As the anemia regarded as a minor problem, it is not treated properly and eventually increases morbidity and mortality in elderly people and determining its etiology is deemed important for adopting an appropriate treatment approach. In our study, we found the most common cause of anemia to be iron deficiency. Further studies with larger scale will reveal more aspects of this important issue in elderly people. Since this study is a retrospective study, very few of the patients have tumor markers and protein electrophoresis, and the lack of these parameters are the limitations of our study.

Ethics Committee Approval: Our study was approved by the Istinye University Ethics Committee (Date: 26.05.2021, decision no: 2/2021.K-36). The study was carried out in accordance with the 1964 Helsinki Declaration of Good Clinical Practice.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – IG; Materials – IG; Data Collection and/or Processing – IG; Analysis and/ or Interpretation – IG; Writing –IG.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. Turkish Statiscal Institute, Geriatrics with Statistics, 2020;37227 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=37227&dil=2>. Accessed February 13, 2022.
2. Renjini B, Raj A, Krishnendu V, Rajiv M, Divyamol S, Rakesh P. High prevalence malnutrition and anemia among elderly at old age homes in Kerala, India. *J Med Allied Sci.* 2019;9(1):32-35. doi:10.5455/jmas.7814
3. Son KY, Shin DW, Lee JE, et al. Association of anemia with mobility capacity in older adults: A Korean nationwide population-based cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):469. doi:10.1186/s12877-020-01879-z
4. Ates Bulut E, Soysal P, Isik AT. Frequency and coincidence of geriatric syndromes according to age groups: Single-center experience in Turkey between 2013 and 2017. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1899-1905. doi:10.2147/CIA.S180281
5. Unutmaz GD, Soysal P, Tuven B, et al. Costs of medication in older patients: Before and after comprehensive geriatric assessment. *Clin Interv Aging.* 2018;13:607-613. doi:10.2147/CIA.S159966
6. Sakurai R, Kim Y, Inagaki H, et al. MMSE Cutoff Discriminates Hippocampal Atrophy: Neural evidence for the cut off of 24 Points. *J Am Geriatr Soc. United States.* 2021;69:839-841. doi:10.1111/jgs.17010
7. Soysal P, Smith L, Isik AT. Validation of population-based cut-offs for low muscle mass and strength. *Eur Geriatric Med. Switzerland.* 2020;11:713-714. doi:10.1007/s40520-019-01448-4
8. Milagres CS, De Moraes KBD, Franceschini SCC, et al. Prevalence and factors associated with the presence of anemia in the elderly of the municipality of Viçosa, State of Minas Gerais, Brazil. *Cien Saude Colet.* 2015;20(12):3733-3741. doi:10.1186/s12889-016-3073-2
9. Ahmed T, Vasiliadis H-M. Global cognition modifies the relationship between anemia and depression in old age: a longitudinal analysis of the IMIAS Study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;94:104342. doi:10.1016/j.archger.2021.104342
10. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-M157. doi:10.1093/gerona/56.3.m146
11. Röhrig G, Gütgemann I, Leischker A, et al. Anemia in the aged - a geriatric syndrome?: Second position paper on anemia in the aged by the working group anemia of the German geriatric society. *Z Gerontol Geriatr.* 2018;51(8):921-923. doi:10.1007/s00391-018-1457-x
12. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: Etiologies, clinical implications, and management. *Blood.* 2018;131(5):505-514. doi:10.1182/blood-2017-07-746446
13. Hopstock LA, Utne EB, Horsch A, et al. The association between anemia and falls in community-living women and men aged 65 years and older from the fifth Tromsø Study 2001-02: a replication study. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):292. doi:10.1186/s12877-017-0689-8
14. Gonmei Z, Dwivedi S, Toteja GS, Singh K, Vikram NK, Bansal PG. Anemia and vitamin B12 deficiency in elderly. *Asian J Pharm Clin Res.*

- 2018;11:402. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1768_18
15. Neidlein S, Wirth R, Pourhassan M. Iron deficiency, fatigue and muscle strength and function in older hospitalized patients. *Eur J Clin Nutr.* 2020;75:456–463. doi:10.1038/s41430-020-00742-z
 16. Lyu Y, Yin Z, Luo J, Shi X, Zeng Y. Association between anemia and 3-year all-cause mortality among oldest old people in longevity areas in China. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* 2015;36:682-686. doi:10.1093/geronb/gbu007
 17. Durmaz B, Soysal P, Ellidokuz H, et al. Validity and reliability of geriatric depression scale-15 (short form) in Turkish older adults. *North Clin Istanbul.* 2018;5 (3):216– 220. doi:10.14744/nci.2017.85047.
 18. Soysal P, Isik AT, Arik F, et al. Validity of the mini-nutritional assessment scale for evaluating frailty status in older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(2):183-187. doi:10.1016/j.jamda.2018.07.016
 19. Dokuzlar O, Koc Okudur S, Smith L, et al. Assessment of factors that increase risk of falling in older women by four different clinical methods. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(3):483-490. doi:10.1007/s40520-019-01220-8
 20. Soni PN, Jawale RB, Soni SP, Pn S, Adv IJ, May M. Study of anemia in geriatric population: A hospital based study in Marathwada region, Maharashtra, India. *Int J Adv Med.* 2016;3:197-199. doi:10.18203/2349-3933.ijam20161069
 21. Berliner N. Anemia in the elderly. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:230-237.

Psoriasis Vulgaris' li Hastalarda Oksidatif Stres Belirteci ve İskemi Modifiye Albümin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Oxidative Stress Marker and Ischemia Modified Albumin Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris

¹Turan AKDAĞ, ²Saadet KADER, ³Gülhan Aksoy SARAÇ

¹Necmettin Erbakan University, Meram Vocational School, Konya, Turkey

²Karapınar State Hospital, Biochemistry Laboratory, Karapınar, Konya, Turkey

³Ufuk University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Ankara, Turkey

Turan Akdağ: <https://orcid.org/0000-0003-3175-6751>

Saadet Kader: <https://orcid.org/0000-0003-0646-946X>

Gülhan Aksoy Saraç: <https://orcid.org/0000-0002-8480-4561>

ÖZ

Amaç: Sistemik inflamatuvar bir deri hastalığı olan psoriasis vulgaris (PS), hücrel immün mekanizmalarıyla ilişkilidir. Çalışmamızın amacı PS' li hastalarda ve kontrollerde oksidatif stres belirteçleri ve iskemi modifiye albümin düzeylerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Eylül 2020 - Mayıs 2021 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvuran ve PS tanısı konan (18 yaş üstü) katılımcılar (n=50) çalışmaya alındı. PS hastalarında nitrik oksit (NO), malondialdehit (MDA), 8-hidroksi 2-deoksi guanozin (8-OHdG), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) parametreleri ve iskemi modifiye albümin (IMA) seviyeleri gibi oksidatif stres belirteçleri ve kontroller belirlenerek aralarındaki ilişkiler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 50 PS' li ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 gönüllü alındı. Oksidatif stres belirteçlerinin ölçümlerinde GPX, 8-OHdG, MDA, IMA, IMA/Albumin ve NO parametreleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca iki psoriasis alanı ve şiddet indeksi (PASI) grubu arasında SOD, 8-OHdG, IMA ve NO istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: PS' li hastalarda 8-OHdG, MDA, IMA, IMA/Albumin, NO düzeylerinde yükselme ve GPx düzeylerinde azalma gözlemlendi. Bu konuyu netleştirmek için daha fazla ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İskemi modifiye albümin, oksidatif stres, psoriasis vulgaris

ABSTRACT

Objective: As a systemic inflammatory skin disease, psoriasis vulgaris (PS) is associated with cellular immune mechanisms. We aimed to evaluate oxidative stress markers and ischemia modified albumin levels in patients with PS and controls.

Materials and Methods: The participants (over age of 18) who applied to the dermatology outpatient clinic between September 2020 - May 2021 and diagnosed with PS (n=50) were enrolled into the study. Oxidative stress markers such as nitric oxide (NO), malondialdehyde (MDA), 8-hydroxy 2-deoxy guanosine (8-OHdG), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) parameters and ischemia modified albumin (IMA) levels in patients with PS and controls were evaluated.

Results: A total of 100 volunteers, 50 with PS and 50 healthy controls were enrolled in the study. In the measurements of oxidative stress markers, GPX, 8-OHdG, MDA, IMA, IMA/Albumin and NO parameters were found to be statistically significant between the patient and control groups. Also, SOD, 8-OHdG, IMA and NO were found to be statistically significant between two psoriasis severity index (PASI) groups.

Conclusion: Elevated levels of 8-OHdG, MDA, IMA, IMA/Albumin, NO and decreased levels of GPx were observed in patients with PS. To clarify this topic, further and comprehensive studies are needed.

Keywords: Ischemia modified albumin, oxidative stress, psoriasis vulgaris

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Turan Akdağ

Necmettin Erbakan University, Meram Vocational School, Konya, Turkey

Tel: +905558880570

E-mail: turanakdag570@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 11/11/2021

Kabul Tarihi/ Accepted: 16/04/2022

Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

Atf / Cited: Akdağ T and et al. Evaluation of Oxidative Stress Marker and Ischemia Modified Albumin Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2022;7(2):291-296. doi: 10.26453/otjhs.1021977

INTRODUCTION

As a systemic inflammatory skin disease, psoriasis vulgaris (PS) is associated with cellular immune mechanisms. The disease observed at a rate of 1-4% in the general population. PS is characterized by abnormal keratinocyte differentiation, elevated keratinocyte proliferation, differences in dermal vascularity, increased cellular antioxidant activity, monocytes, macrophages, and polymorphonuclear leukocytes.¹ The pathogenesis of the disease is not fully known. Reactive oxygen derivatives formed as a result of normal metabolism in healthy individuals and removed by the antioxidant system, which is the body's defense mechanism. Oxygen radicals and antioxidant defense mechanism function in a balance. When this balance is disrupted in favor of radicals, it is called as oxidative stress.

To minimize this oxidative damage, low molecular weight compounds such as beta-carotene, ascorbate, tocopherols, uric acid, glutathione, coenzyme Q10, proteins such as metallothionein and ferritin play important role in the body. Various enzymes such as thioredoxin/thioredoxin reductase, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT), ischemia modified albumin (IMA) and glutathione reductase (GR) take part significant roles in the antioxidant system. Oxidative damage occurs as a result of the failure of these control mechanisms. Biomolecular damage due to increased reactive oxygen metabolites results in lipid peroxidation, DNA mutation or breakage, enzyme activation or inactivation, protein oxidation or degradation.² It is thought that reactive oxygen derivatives may be one of the factors that play a role in the onset or chronicity of PS. In a study, it was reported that low SOD activity in PS indicates insufficiency in the antioxidant system.³ In another study, it was shown that serum malondialdehyde levels increased in proportion to the severity of PS and regressed to normal levels with treatment.⁴ PS is a common chronic dermatological disease. There are few studies evaluating its relationship with antioxidant mechanisms, which are thought to be effective in the etiopathogenesis of the disease. However, most of the studies were conducted with a limited number of biomarkers and a small number of participants.

The purpose of the study is to evaluate and compared the blood levels of nitric oxide (NO), malondialdehyde (MDA), 8-hydroxy 2-deoxy guanosine (8-OHdG), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) parameters, which are frequently used as markers of oxidative stress, and ischemia modified albumin levels in patients with PS and controls, and to reveal its possible role in the etiopathogenesis of PS.

MATERIALS AND METHODS

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (Date: 30/07/2021, decision no: 2021/3356). All the participants signed their consents prior the study.

The participants (over age of 18) who applied to the dermatology outpatient clinic between September 2020-May 2021 and diagnosed with PS (n=50) were enrolled into the study. Volunteers (n=50) were selected from participants without disease as control group. Pregnancy, lactation, smoking and alcohol users, liver or kidney dysfunction, history of systemic diseases such as diabetes, obesity, atherosclerotic heart disease, metabolic disease, those taking anti-inflammatory and immunosuppressive therapy, received topical treatment in the previous month or systemic treatment in the last three months, history of major trauma or surgery in the last three months and those who regularly used antioxidants were excluded from the study. The clinical evaluation of the patients included in the study was performed with the psoriasis area and severity index (PASI) scoring system. The patients were randomized into 2 groups according to the PASI score, as those with a PASI score of 10.00 and/or less (mild disease) and those with a PASI score greater than 10.00 (severe disease).

For the measurement of SOD, GPx, 8-OHdG, MDA, IMA, IMA/albumin and NO, approximately 4 ml of venous blood samples were taken from the antecubital region in the morning after 10-12 hours of fasting, from patients and healthy volunteers. After the blood was transferred to a tube containing ethylenediaminetetraacetate (EDTA), it was centrifuged at +4°C and 1500 rpm for 12 minutes, and the samples were separated and stored at -80°C until the assay.

Measurement of SOD, GPx, 8-OHdG, MDA, IMA and NO: For SOD activity, commercially kit (Cayman Chemical Co., MI, USA, kit catalog no: 706002) was used. The amount of superoxide was stained with nitrobluetetrazolium (NBT), and the color intensity was measured as spectrophotometrically. For GPx determination, commercially kit (Cayman Chemical Co., MI, USA, kit catalog no: 703102) was used. Enzyme activity was determined by the decrease in the optical density of the reaction content formed as a result of the oxidation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate to nicotinamide adenine dinucleotide (NADPH to NADP) at 37°C. Measurement of 8-OHdG was performed with commercially kit (Cayman Chemical Co., MI, USA, kit catalog no: 589320). The formed yellow color measured at 412 nm. Commercially kit was used for MDA determination (Cayman Chemical Co., MI,

USA, kit catalog no: 10009055). It was measured by the colorimetric method in the 530-540 nm spectrum of the MDA-TBA adduct, which is formed as a result of the interaction of MDA and thiobarbituric acid (TBA) in an acidic (90-100°C) environment. The IMA measurement was performed by a rapid colorimetric method depends on albumin cobalt binding. The amount of albumin bound cobalt was measured spectrophotometrically at 470 nm in comparison with a serum cobalt blank without dithiothreitol (DTT). Measurement of NO was performed with commercially kit (Cayman Chemical Co., MI, USA, kit catalog no: 589320). The formed color was measured as colorimetrically.

Statistical Analysis: Data analysis was performed with SPSS for Windows 22 package program. The distribution of continuous and discrete numerical variables was performed with the Kolmogorov Smirnov test, and the homogeneity of variances was investigated by Levene's test. Descriptive statistics were presented as mean±standard deviation for continuous and discrete numerical variables, and as number of cases and (%) for categorical variables. The significance of the difference between the

groups was determined by Student's t test. The significance of the difference between the groups was determined with Mann Whitney U test, when the number of independent groups was two, and the significance of the difference between more than two groups was investigated with the Kruskal Wallis test. If the Kruskal Wallis test statistic results were found to be significant, the difference were determined using Conover's non-parametric multiple comparison test. Categorical variables were evaluated with Pearson's Chi-Square test. PASI scores were investigated using Spearman's correlation test. For p<0.05, the results were considered as statistically significant.

RESULTS

A total of 100 volunteers, 50 with PS and 50 healthy controls were included in the study. As shown in Table 1, patient and control groups had a normal distribution in terms of age, gender and BMI. There were no significant differences as statistically. Average PASI was 9.2 in patients with psoriasis vulgaris and mean disease duration was 8 years as shown in Table 2.

Table 1. Demographic characteristics of psoriasis vulgaris patient and control group.

Parameter	Patient group (n=50)	Control group (n=50)	p value
Age, (year)†	34.9±9.9	38.4±9.3	0.150
Gender, (M/F)‡	28/22	26/24	0.428
Body Mass Index, (BMI)¶	24.22 (12.76–44.92)	23.23 (16.90–34.37)	0.692

†: Student's t test; ‡: Pearson's Chi-Square test; ¶: Mann Whitney U test.

Table 2. Clinical characteristics of the psoriasis vulgaris patients group.

Parameter	n=50	
Disease Duration (years)	8 (1-35)	
Family History	16 (32 %)	
Nail involvement	14 (28 %)	
Average PASI	9.2 (5.6-20.4)	
PASI	≤10	32 (64 %)
	>10	18 (36 %)

PASI: Psoriasis area and severity index.

In the measurements of oxidative stress markers, GPX, 8-OHdG, MDA, IMA, IMA/Albumin and NO parameters were found to be statistically as significant between the patient and control groups. SOD shows no significant differences as statistically (Table 3).

As shown in Table 4, SOD, 8-OHdG, IMA and NO were found to be statistically as significant between PASI groups.

DISCUSSION AND CONCLUSION

As a chronic and systemic skin disease, PS may cause comorbidities including cardiovascular diseases, diabetes mellitus, psoriatic arthritis, obesity, inflammatory bowel diseases⁵ and psychiatric problems.⁶ The disease is an erythematous, scaly, inflammatory skin disease that frequently affects the knees, elbows, scalp and genital areas. It can be limited to certain areas or cause plaque lesions or erythroderma, which can affect a significant part of the skin,

Table 3. Measurements of oxidative stress markers of psoriasis vulgaris patient and control group.

Parameter		Mean ± SD	p value*
SOD, (nmol/ml)	Patient Group	5.2±1.7	0.209
	Control Group	5.8±2.0	
GPx (U/gr Hemoglobin)	Patient Group	212.4±75.8	<0.001*
	Control Group	373.2±189.3	
8-OHdG, (nmol/L)	Patient Group	32.3±14.9	0.002*
	Control Group	23.6±7.5	
MDA, (µmol/L)	Patient Group	0.19±0.20	0.015*
	Control Group	0.09±0.10	
IMA, (ABSU)	Patient Group	0.22±0.06	<0.001*
	Control Group	0.18±0.05	
IMA/Albumin, (AU)	Patient Group	0.053 ±0.016	<0.001*
	Control Group	0.042 ±0.012	
NO, (µM/L)	Patient Group	41.5±32.4	0.022*
	Control Group	30.7±16.2	

*Mann Whitney U test, results for p<0.05 were considered statistically as significant; SOD: superoxide dismutase; GPx: glutathione peroxidase; 8-OHdG: 8-hydroxy 2-deoxy guanosine; MDA: malondialdehyde; IMA: ischemia modified albumin; NO: nitric oxide; ABSU: absorbance unit; AU: arbitrary unit.

Table 4. Plasma SOD, GPX, 8-OHdG, MDA, NO, IMA levels between PASI Groups.

Parameter		Mean ± SD	p value*
SOD	PASI ≤10	5.8±1.6	0.019*
	PASI >10	4.4±1.5	
GPX	PASI ≤10	220.8±93.0	0.760
	PASI >10	200.9±43.9	
8-OHdG	PASI ≤10	36.9±16.4	0.016*
	PASI >10	26.2±10.0	
MDA	PASI ≤10	0.22±0.22	0.271
	PASI >10	0.13±0.15	
IMA	PASI ≤10	0.18±0.04	<0.001*
	PASI >10	0.21±0.05	
NO	PASI ≤10	49.6±39.8	0.007*
	PASI >10	30.6±12.6	

*Mann Whitney U test, results for p<0.05 were considered statistically as significant; SOD: superoxide dismutase; GPx: glutathione peroxidase; 8-OHdG: 8-hydroxy 2-deoxy guanosine; MDA: malondialdehyde; IMA: ischemia modified albumin; NO: nitric oxide; PASI: Psoriasis area and severity index.

and may cause to a serious health problem.⁷ The complexion of PS is along with remission and exacerbations. Moreover, it can be triggered by various factors such as trauma, infections or drugs in genetically susceptible individuals.⁸ Although it may be observed in all age groups, it peaks in two periods as 20-30 years and 50-60 years. The majority of patients present with the condition before 35 years old.⁹

Although it's etiology has not been fully clarified yet, genetic, immunological, physical and psychological traumas, biochemical changes, environmental factors, infections, smoking and alcohol play a role in the etiology of PS.¹⁰ In recent studies, it has been reported that climate changes, hypocalcemia, pregnancy and cardiovascular diseases may also be factors that facilitate the emergence of PS.^{11,12} Oxidative stress is described as the deterioration of the balance between prooxidants and antioxidants in the biological system and turning them in favor of prooxidants. As a result of oxidative stress, human cells usually activate antioxidant systems. When defense systems are not sufficient, free radicals that increase with the balance shifting from antioxidant systems to reactive oxygen compounds can damage cellular macromolecules such as deoxyribonucleic acid (DNA), protein, lipid and carbohydrate and cells by various mechanisms.¹³

From the studies, it has been reported that increased epidermal thickening and impaired tissue structure in PS may occur as a result of oxidative stress and abnormal apoptotic activity. Dysfunction in the antioxidant system and increased reactive oxygen radicals are involved in the pathogenesis of PS.¹⁴ In some of the studies, it was found that increased total antioxidant status (TAS) levels and decreased total oxidant status (TOS) levels were determined in patients with PS.¹⁵ Asha et al.¹⁶ and Paul et al.¹⁷ declared that MDA levels were increased in patients with PS when compared to the control group, as consistent with our study.

A recent study declared that SOD levels were decreased in patients with PS.¹⁸ As shown in Table 3, SOD levels between patient and control group show no significant differences. The main source of endogenous DNA damage is reactive oxygen species (ROS) which are generated from normal cellular metabolism and may leads to the damage product.¹⁹ As the most sensitive and oxidative DNA damage marker, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) has been established as an important biomarker of oxidative stress.²⁰ A recent study reported that 8-OHdG levels of the PS patients and control groups did not show differences (as 16781.2 ± 5918.95 and $15276,13 \pm 6084.95$, respectively ($p=0.26$)).²¹ However, a significant increase in 8-OHdG levels were observed in PS patients with compared to the control

group in our study ($p=0.002$).

Pektas et al.²² reported that serum IMA levels were significantly elevated in patients with PS compared to the healthy group (0.6 ± 0.1 and 0.4 ± 0.1 , respectively $p=0.001$). In the presented study, IMA and IMA/Albumin show a significant increase in patients with PS when compared to the healthy subjects (Table 3). Also, IMA levels were found to be significant in PASI groups (Table 4). Another study performed by Kaur et al.²³ reported that levels of SOD and GPx were found to be low in PS patients (168.46 ± 51.89 U/ml and 4121.63 ± 1812.53 U/ml respectively) as compared with the controls (237 ± 39.30 U/ml and 8435 ± 1397.54 U/ml respectively) ($p < 0.001$). As similar, in our study levels of GPx were found to be decreased in PS patients when compared to the control group. In a study, it has been revealed that NO levels were significantly higher in patients with PS than the control group.²⁴ As similar, NO levels were increased in PS patients compared to the control group ($p=0.022$) in our study.

In conclusion, from the literature, there have been some studies investigating oxidative stress markers and ischemia modified albumin levels in patients with PS, and some of these studies had showed controversial results. As far as we know, there are few articles available to explain the oxidative and antioxidative mechanisms in the etiology of PS. To clarify these conflicting findings, more comprehensive and further studies are needed.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (Date: 30/07/2021, decision no: 2021/3356). All the participants signed their consents prior the study.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept - SK, GAS; Design - SK, TA, GAS; Supervision - SK, TA, GAS; Materials - SK; Data collection &/or processing - SK, TA, GAS; Analysis and/or interpretation - SK, TA; Literature search - SK, TA, GAS, Writing - SK, GAS; Critical review - SK, TA, GAS.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. Sikar Aktürk A, Ozdoğan HK, Bayramgürler D, Cekmen MB, Bilen N, Kiran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2012;26(7):833-837. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04164.x
2. Karaca S, Guder H. Antioxidant system in der-

- matology. *Turk J Dermatol.* 2009;3(2):32-39.
3. Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(7):782-787. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03860.x
 4. Tekin NS, Ilter N, Sancak B, Ozden MG, Gurer MA. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Mediators Inflamm.* 2006;2006(3):16043. doi:10.1155/MI/2006/16043
 5. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of chronic plaque psoriasis and its intersection with cardio-metabolic comorbidities. *Front Pharmacol.* 2020;11:117. doi:10.3389/fphar.2020.00117
 6. Geale K, Henriksson M, Jokinen J, Schmitt-Egenolf M. Association of skin psoriasis and somatic comorbidity with the development of psychiatric illness in a Nationwide Swedish Study. *JAMA Dermatol.* 2020;156(7):795-804.
 7. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and diagnosis. *Evidence-Based Psoriasis.* 2018:1-16. doi:10.1007/978-3-319-90107-7
 8. Badri T, Kumar P, Oakley AM. Plaque psoriasis. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430879/>. Accessed Jan 27, 2022.
 9. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ.* 2020;369:m1590. doi:10.1136/bmj.m1590
 10. Ayala-Fontánez N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:7-32. doi:10.2147/PTT.S64950
 11. Ferreira C, Azevedo A, Nogueira M, Torres T. Management of psoriasis in pregnancy - a review of the evidence to date. *Drugs Context.* 2020;9:2019-11-6. doi:10.7573/dic.2019-11-6
 12. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Masari LP. Current concepts of psoriasis immunopathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11574. doi:10.3390/ijms222111574
 13. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J.* 2016;15(1):71. doi:10.1186/s12937-016-0186-5
 14. Pleńkowska J, Gabig-Cimińska M, Mozolewski P. Oxidative stress as an important contributor to the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6206. doi:10.3390/ijms21176206
 15. Lin X, Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radic Res.* 2016;50(6):585-95. doi:10.3109/10715762.2016.1162301
 16. Asha K, Singal A, Sharma SB, Arora VK, Aggarwal A. Dyslipidaemia & oxidative stress in patients of psoriasis: Emerging cardiovascular risk factors. *Indian J Med Res.* 2017;146(6):708-713. doi:10.4103/ijmr.IJMR-717-16
 17. Paul S, Sen S, Nath I, Kumar A, Biswas UK. Psoriasis, an inflammatory condition associated with oxidative stress. *Asian Journal of Medical Sciences,* 2021;12(4):24-30. doi:10.3126/ajms.v12i4.33343
 18. Kaur M, Sharma S, Kukreja S, Kaur J, Bassi R. Study of oxidative stress in patients of psoriasis. *Int J Res Dermatol.* 2016;2:95-8. doi:10.18203/issn.2455-4529
 19. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol.* 2019;25:101084. doi:10.1016/j.redox.2018.101084
 20. Qing X, Shi D, Lv X, et al. Prognostic significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in solid tumors: A meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19:997. doi:10.1186/s12885-019-6189-9
 21. Kızılyel O, Akdeniz N, Metin MS, Elmas ÖF. Investigation of oxidant and antioxidant levels in patients with psoriasis. *Turk J Med Sci.* 2019;49(4):1085-1088. doi:10.3906/sag-1807-257
 22. Pektas SD, Pektas G, Oztekin A, et al. Investigation of adropin and IMA levels in psoriasis and their relation to duration and severity of disease. *Our Dermatol Online.* 2018;9(4):363-368.
 23. Kaur M, Sharma S, Kukreja S, Kaur J, Bassi R. Study of oxidative stress in patients of psoriasis. *Int J Res Dermatol.* 2016;2(4):95-98.
 24. Mahmouda A, Abo-Elmaged R, Fahmy H, Nada H. Estimation of nitric oxide level in psoriatic patients and its correlation with disease severity. *Egypt J Dermatol Venereol.* 2013;33(2):71-75.

Hemşirelik Öğrencilerinin COVID-19 Aşısına İlişkin Görüşleri: Tanımlayıcı, Kesitsel Bir Çalışma

Nursing Students' Opinions About the COVID-19 Vaccine: A Descriptive, Cross-Sectional Study

¹Selmin KÖSE, ²Zeynep ERKUT, ³Müjde ÇALIKUŞU İNCEKAR, ⁴Sevim SAVAŞER

¹Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Biruni University, Istanbul, Turkey

²School of Nursing, Maltepe University, Istanbul, Turkey

³Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Yüksek İhtisas University, Ankara, Turkey

⁴Faculty of Health Sciences, Biruni University, Istanbul, Turkey

Selmin Köse: <https://orcid.org/0000-0003-4958-6228>

Zeynep Erkut: <https://orcid.org/0000-0002-7299-787X>

Müjde Çalikuşu İncekar: <https://orcid.org/0000-0002-4472-2406>

ÖZ

Amaç: Bu araştırmanın amacı hemşirelik öğrencilerinin COVID-19 aşısına ilişkin görüşlerini belirlemektir.

Materyal ve Metot: Tanımlayıcı, kesitsel tasarımda olan bu araştırma İstanbul'da bulunan dört üniversitenin hemşirelik bölümünde öğrenim gören 1008 öğrenci ile gerçekleştirildi. Veriler "Bilgi Formu" aracılığıyla online olarak toplandı.

Bulgular: Araştırmada öğrencilerin %85,7'sinin COVID-19 aşısı olmadığı, aşı olmayan öğrencilerin ise %44,8'inin aşı yaptırmayı düşünmediği veya kararsız olduğu bulundu. Öğrencilerin COVID-19 aşısı yaptırmayı düşünmeme veya kararsızlık nedenleri arasında en sık; aşının çok hızlı sürede üretilmiş olması, aşının koruyuculuğuna veya içeriğine güvenmeme, aşı hakkında yeterli bilgi sahibi olmama olduğu belirlendi. Öğrencilerin sınıf düzeyi ($p=0,000$), üniversite türü ($p=0,000$), COVID-19 hastalığı ($p=0,028$) ve aşısı ($p=0,000$) ile ilgili bilgi düzeyleri ile aşı yaptırmayı düşünme durumları arasında anlamlı fark olduğu belirlendi.

Sonuç: Öğrencilerin çok az bir bölümünün aşı olduğu, aşı olmayan öğrencilerin yarısına yakınının aşı olmayı düşünmediği veya kararsız oldukları belirlendi. Öğrencilerin COVID-19 aşısına bakış açısını belirlemek çok disiplinli eğitim stratejilerinin planlanmasında yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Aşılama, COVID-19 aşıları, hemşirelik, immünizasyon

ABSTRACT

Objective: This study aims to identify the nursing students' opinions about the COVID-19 vaccine.

Materials and Methods: This descriptive, cross-sectional study was realized with 1008 students enrolled in the nursing departments of four universities located in Istanbul. Data were collected online with Information Form.

Results: 85.7% of the students did not get a COVID-19 vaccine, and 44.8% of the unvaccinated students did not think about getting a vaccine or were indecisive. The reasons for the students' not thinking about getting the vaccine or their indecisiveness about it were most frequently the vaccine having been produced in a very short time, not trusting the protection or content of the vaccine, not having enough information about the vaccine. A significant difference was found between the students' grade ($p=0.000$), type of university ($p=0.000$), knowledge level about the COVID-19 illness ($p=0.028$) and vaccine ($p=0.000$) and their thinking about getting vaccinated.

Conclusion: It was found that a tiny part of the students was vaccinated; almost half of the unvaccinated students did not think about getting vaccinated or were indecisive. Understanding the student's perspective on the COVID-19 vaccine can be helpful in planning multidisciplinary education strategies.

Keywords: COVID-19 vaccines, immunization, nursing, vaccination

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Zeynep Erkut

School of Nursing, Maltepe University, Istanbul, Turkey. Büyükbakkalköy, Marmara Eğitim Köyü, 34857 Maltepe/Istanbul, Turkey
Tel: +90535 361 00 75

E-mail: erkutzeynep@hotmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 27/12/2021

Kabul Tarihi/ Accepted: 17/03/2022

Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

Atf / Cited: Köse S and et al. Nursing Students' Opinions About the COVID-19 Vaccine: A Descriptive, Cross-Sectional Study. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2022;7(2):297-305. doi: 10.26453/otjhs.1048434

INTRODUCTION

The new type of coronavirus (COVID-19, 2019-nCoV) was first reported in Wuhan, China and rapidly spread to the entire world, leading to a pandemic.¹ Behaviors that are preventive for contracting the COVID-19, such as masks, social distance, and hygiene, prevent the virus from spreading effectively. Immunization, however, is important for the long-term control of the pandemic.² Vaccination is a safe, efficient, and cost-effective method in preventing epidemics at every age.³ It is reported that it is possible to take the pandemic under control by creating herd immunity if 67% of the population is vaccinated.⁴

It is known that situations caused by the pandemic, such as common anxiety, death, social isolation, psychological exhaustion, despair, and burn-out, positively affect the opinions of people about the vaccine,⁵ while there are individuals who are hesitant about or completely refuse the vaccine.^{5,6} In an international study, it was found that the ratio of individuals who are not willing to get a COVID-19 vaccine in the society ranges between 2% and 55% (China: 2-6%, Egypt: 3%, Czechia: 43%, Turkey: 44%, Russia: 55%).⁴ In a questionnaire conducted in the USA in May 2020, 20% of the participants did not plan to get vaccine, and 31% were indecisive.⁷ In a study made in European states (Denmark, France, Germany, Italy, Portugal, Netherlands, England), it was reported that 18.9% of the participants were indecisive about having a vaccine, and 7.2% did not want to get a vaccine.⁸ The reasons for negative opinions about the COVID-19 vaccine were reported to include the disease being very new, the vaccine having been developed in a very short time, its side effects not being known entirely yet, and distrust in scientists who developed the vaccine.^{2,5,9-12}

States and elected authorities, academia, vaccine producers, global agencies, media, and the private sector should cooperate to improve vaccination rates.¹³ Practices such as improving the credibility and reliability of healthcare institutions and specialists, sharing accurate information about the vaccine with the entire world, fairly distributing vaccines, and using the media to increase educational programs about the importance of vaccination can positively affect the society's preference for vaccination.^{5,14}

In line with all this information, identifying the opinions about vaccination and tendencies of getting vaccinated of candidate nurses holds an important

position for increasing vaccination rates in society. For this reason, this study was conducted to identify the nursing students' opinions about the COVID-19 vaccine.

MATERIALS AND METHODS

Ethics Committee Approval: The ethical approval for the study was obtained from Biruni University, Non-Invasive Clinical Trials Ethical Board (Date: 19/03/2021, decision no: 2021/49-04). All procedures have been carried out in accordance with the Helsinki Declaration.

Study Design and Participants: A descriptive, cross-sectional design was used in this study. The study population comprised the students enrolled in the nursing departments of 4 universities (2 state and 2 private) in total located in Istanbul (N: 1.976). In determining the number of participants to be involved in the study, using the sampling method with a known population, within 99% confidence interval, taking p (probability of an event happening) = 0.5; and q (probability of an event not happening) = 0.5; with a sampling error of $\pm 5\%$, the number of samples was determined as 497 students as a minimum. 1008 students who complied with the study criteria and accepted to be involved in the study created the sample. Criteria of inclusion in the study were volunteering for the study, being a student in the nursing department, and filling out the items in the information form in full.

Data Collection: Study data was collected with the "Information Form" prepared as a result of the literature review by the researchers.^{2,10-12,14} The information form included multiple-choice and open-ended 22 questions which ask about the students' socio-demographics and opinions about the COVID-19 vaccine. Necessary permissions were obtained from the chanceries of universities where the study was collected in the first stage. The Information Form was shared online (via Google Forms) with a nursing department lecturer from each university. They were asked to share this form with the students in the nursing department, and a question form link was sent to the participants via Google Forms. The question form was only accessible by the participants who received the link. Google Forms requires an IP address or e-mail of the user when it is desired to change the answer provided by the user. However, as no change was required on the answers provided in this study, no personal information was asked from the participants. The students were able

to access the question form between March 20 – May 30, 2021. During this period, the students were sent a reminder e-mail two times 15 days apart. In this period, 1008 students answered the question form. Data was only accessible by the researchers after the participant approved. Data that was converted into an Excel file was transferred to SPSS for statistical analysis.

Statistical Analysis: While evaluating the study's findings, IBM SPSS (statistical package for social

sciences) V20.0 was used for statistical analysis. Mean, and standard deviation was used for quantitative data and frequency distribution for qualitative data. Among the parametric methods, the chi-square test was used for the comparison of data by groups. The results were evaluated in a 95% confidence interval and at a $p < 0.05$ level of significance.

RESULTS

Table 1. Students' socio-demographics and their knowledge about COVID-19.

Characteristics	Mean \pm SD
Age (years) (n=1008)	21.08 \pm 2.35
	n (%)
Gender (n=1008)	
Female	832 (82.5)
Male	176 (17.5)
Grade in school (n=1008)	
1 st grade	240 (23.8)
2 nd grade	334 (33.1)
3 rd grade	267 (26.5)
4 th grade	167 (16.6)
Type of university (n=1008)	
Private	560 (55.6)
State	448 (44.4)
Chronic disease (n=1008)	
Yes	90 (8.9)
No	918 (91.1)
COVID-19 test done (n=1008)	
Yes	508 (50.4)
No	500 (49.6)
COVID-19 test result (n=508)	
Positive	131 (25.8)
Negative	377 (74.2)
Trust in the test result (n=1008)	
I do not trust at all	39 (3.9)
I trust a little	657 (65.1)
I completely trust	312 (31.0)
A relative diagnosed with COVID-19 (n=1008)	
Yes	752 (74.6)
No	256 (25.4)
A relative lost due to COVID-19 (n=1008)	
Yes	231 (22.9)
No	777 (77.1)
I think I have enough knowledge about COVID-19 (n=1008)	
Yes	488 (48.4)
No	520 (51.6)

SD: Standard deviation.

It was established that the students' mean age was 21.08±2.35 (years), 82.5% of them were female, 33.1% were in the second grade, 55.6% were enrolled in a private university, 91.1% did not have a chronic disease, 50.4% got a COVID-19 test and 74.2% of those who got a test had negative results. 65.1% of the students slightly relied on the test results, 74.6% had one of their relatives diagnosed with COVID-19, 22.9% lost one of their relatives due to COVID-19, and 51.6% stated they did not

have sufficient information about COVID-19 (Table 1).

85.7% of the students did not get a COVID-19 vaccine, and if they were able to choose, 61.3% would prefer an mRNA vaccine. Only 14.3% of the participants got a COVID-19 vaccine, 54.2% of those who got a vaccine did not experience any side effects, while 45.8% did so. Among those who experienced a side effect, 24.0% expressed pain in the administration area, 5.6% headache, 4.9% symptoms of

Table 2. Students’ opinions about the COVID-19 vaccine.

Characteristics	n (%)
COVID-19 vaccination status (n=1008)	
Yes	144 (14.3)
No	864 (85.7)
Which vaccine to prefer if there is an option (n=1008)	
mRNA	618 (61.3)
Inactive	286 (28.4)
Viral vector	104 (10.3)
Experienced side effects (n=144)	
Yes	66 (45.8)
No	78 (54.2)
Thinking about getting a COVID-19 vaccine (n=864)	
Yes	477 (55.2)
No	101 (11.6)
Indecisive	286 (33.2)
I think I have enough knowledge about the COVID-19 vaccine (n=1008)	
Yes	436 (43.3)
No	572 (56.7)
I follow scientific studies about the COVID-19 vaccine (n=1008)	
Yes	693 (68.8)
No	315 (31.2)
I recommend my relatives get a COVID-19 vaccine (n=1008)	
Yes	783 (77.7)
No	225 (22.3)
I use social media (n=1008)	
Yes	948 (94.0)
No	60 (6.0)
I have seen a comment about anti-vaccination on social media (n=948)	
Yes	720 (75.9)
No	228 (24.1)
Do you think the COVID-19 vaccine should be compulsory? (n=1008)	
Yes	545 (54.1)
No	463 (45.9)

cold, 4.2% mild fever, 3.5% nausea. Among the students who did not have a COVID-19 vaccine, 55.2% stated they thought about getting the vaccine, 56.7% stated they did not have enough knowledge about the COVID-19 vaccine, and 68.8% stated they were following scientific studies about the COVID-19 vaccine. 77.7% of the participants stated they could recommend their relatives to get a COVID-19 vaccine, and 54.1% stated that the COVID-19 vaccine should be compulsory. 94% of the students stated they used social media, and among those who used social media, 75.9% stated they saw a comment about anti-vaccination on social media (Table 2).

Comparing some variables with the students' thinking about getting vaccinated; there was no statistically significant difference between gender, chronic disease, loss of a relative due to COVID-19, following scientific publications about COVID-19 and the preferred type of vaccine of those who were thinking about getting vaccinated and the status of thinking about getting vaccinated ($p > 0.05$). Comparing the grade in school ($p = 0.000$), type of university ($p = 0.000$), level of knowledge about the COVID-19 disease ($p = 0.028$) and vaccine ($p = 0.000$) with the status of thinking about getting vaccinated, there was a significant difference between them (Table 3).

Table 3. Comparison of the students' thinking about getting vaccinated and some variables.

Variables	Thinking about getting vaccinated			χ^2 p
	Yes n (%)	No n (%)	Indecisive n (%)	
Gender (n=864)				
Female	395 (55.8)	83 (11.7)	230 (32.5)	$\chi^2 = 0.694$ p = 0.707
Male	82 (52.6)	18 (11.5)	56 (35.9)	
Grade in school (n=864)				
1 st grade	135 (56.5)	19 (7.9)	85 (35.6)	$\chi^2 = 47.863$ p = 0.000
2 nd grade	200 (61.9)	38 (11.8)	85 (26.3)	
3 rd grade	129 (53.3)	25 (10.3)	88 (36.4)	
4 th grade	13 (21.7)	19 (31.7)	28 (46.7)	
Type of university (n=864)				
State	245 (67.1)	27 (7.4)	93 (25.5)	$\chi^2 = 37.306$ p = 0.000
Private	232 (46.5)	74 (14.8)	193 (38.7)	
I think I have enough knowledge about COVID-19 (n=864)				
Yes	241 (59.5)	48 (11.9)	116 (28.6)	$\chi^2 = 7.149$ p = 0.028
No	236 (51.4)	53 (11.5)	170 (37.0)	
I think I have enough knowledge about the COVID-19 vaccine (n=864)				
Yes	237 (64.8)	36 (9.8)	93 (25.4)	$\chi^2 = 23.697$ p = 0.000
No	240 (48.1)	65 (13.1)	193 (38.8)	
Chronic disease (n=864)				
Yes	35 (46.1)	9 (11.8)	32 (42.1)	$\chi^2 = 3.308$ p = 0.191
No	442 (56.1)	92 (11.7)	254 (32.2)	
A relative lost due to COVID-19 (n=864)				
Yes	118 (57.0)	21 (10.1)	68 (32.9)	$\chi^2 = 0.720$ p = 0.698
No	359 (54.6)	80 (12.2)	218 (33.2)	
I follow scientific publications about COVID-19 (n=864)				
Yes	344 (57.7)	62 (10.4)	190 (31.9)	$\chi^2 = 5.783$ p = 0.055
No	133 (49.6)	39 (14.6)	96 (35.8)	
Preferred vaccine type of those who are thinking about getting a COVID-19 vaccine (n=864)				
mRNA	296 (55.6)	61 (11.5)	175 (32.9)	$\chi^2 = 0.191$ p = 0.996
Inactive	130 (54.6)	28 (11.8)	80 (33.6)	
Viral vector	51 (54.2)	12 (12.8)	31 (33.0)	

χ^2 : Chi-square test.

Table 4. Reasons for the students who did not think about getting a COVID-19 vaccine or were indecisive for not getting a vaccine.

Reasons*	n (%)
The vaccine was developed too fast	214 (37.9)
I do not trust its protectiveness	192 (34.0)
I do not trust its content	179 (31.7)
I do not have enough knowledge about the vaccine	172 (30.5)
I think there are too many side effects	153 (27.1)
I have heard/read negative things about the vaccine	138 (24.5)
I think authorities have approved the vaccine too early	128 (22.7)
There are deaths due to the vaccine	128 (22.7)
I believe refusal of vaccination is an individual right	94 (16.7)
I think the vaccine will bring profits to its producers rather than preventing the disease	92 (16.3)
I do not think it will produce enough antibodies	84 (14.9)
I have negative opinions about the vaccine and pharmaceutical companies	71 (12.6)
I am waiting for the vaccine to be developed in our country	60 (10.6)
The explanations of anti-vaxxers have negatively influenced me	52 (9.2)
It was developed with newer technologies than routinely administered vaccines	41 (7.3)
I do not trust the healthcare system	39 (6.9)
I am afraid of injection	12 (2.1)
Due to my beliefs/religion	11 (2.0)
I do not think it is stored in suitable conditions	10 (1.8)

*: Multiple choices were marked.

When students were asked about their reasons for not considering or undecided about getting a COVID-19 vaccine; 37.9% of them stated the vaccine was developed in a very short time, 34% did not trust the protectiveness of the vaccine, 31.7% did not trust its content, 30.5% stated they did not have enough knowledge about the vaccine, 27.1% thought the side effects were too many, 24.5% heard/read negative things about the vaccine, 22.7% due to vaccine mortalities, 22.7% thought the state authorities approved the vaccine too early, 16.7% considered refusal of vaccination was an individual right (Table 4).

DISCUSSION AND CONCLUSION

This study identified the opinions of nursing students about the COVID-19 virus that impacted the entire world and the vaccines developed for this virus. Our study reported that %50.4 of the students had a COVID-19 test and tested negative, and they did not trust much in the COVID-19 test result due to the high probability of a false outcome. Identification of COVID-19 cases is realized by determining the nucleic acid strands of the virus, such as real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RRT-PCR), verified with the nucleic acid strand.¹⁵ A study reported an RRT-PCR sensitivity of 72% in phlegm, 63% in the nasal swab, and 32% in the throat swab.¹⁶ The difference in the sensitivity of the PCR test might have caused hesitation in the stu-

dents towards the tests.

Our study found out that most of the students had one of their relatives diagnosed by COVID-19, and 22.9% of the students lost a relative. According to the WHO data, more than 250 million people caught the COVID-19 virus, and more than five million lost their lives.¹⁷ According to the Republic of Turkey, Ministry of Health data, it was reported that the total cases of COVID-19 were more than 9 million, and up to 78 thousand people lost their lives.¹⁸ It is of utmost importance to take protective and therapeutic measures against the COVID-19 pandemic that has been profoundly impacting the world population since December 2019.

In our study, the students stated that there was not enough scientific proof about the COVID-19 pandemic; similarly, they did not find their knowledge about the COVID-19 vaccine enough despite following the literature about the vaccine. A study reported that nursing students' knowledge level about the vaccine development process was low,¹⁹ and their knowledge level could be improved about the disease and the vaccines developed for the disease with regular and efficient training.

Our study determined that almost all of the students (94%) used social media, and they saw comments about anti-vaccination in social media. A study reported that of the students in medicine and health sciences, 65.17% got information about COVID-19 from social media (Facebook, WhatsApp, YouTube,

and Instagram).²⁰ Another study examined more than 78 million tweets about the vaccine on Twitter. As a result of this examination, it was determined that misinformation about the disease and the vaccine was common. Furthermore, questions about wearing a mask, reaching herd immunity, and the disease itself were more common at the beginning of the pandemic, and later on, issues such as ensuring the safety of the family with vaccination and struggling with online disinformation campaigns became more common.²¹

Our study stated that they recommended their relatives to get a COVID-19 vaccine (77.7%), and the vaccine should be compulsory (54.1%). Manning et al.¹⁹ found out in their study that the students stated the vaccine could be compulsory after guaranteeing the vaccine's safety, and they emphasized the importance of organizing training programs about the safety and benefits of the vaccine. 14.3% of the students in our study stated they were vaccinated and 45.8% of the vaccinated students reported experiencing side effects. Since most of the vaccinated students were in the 4th grade and used to be in the hospital environment for administration, they got the vaccine. Most of the students stated they would prefer the vaccine developed with the mRNA technique. The first COVID-19 vaccine started to be administered as an mRNA vaccine in December 2020.²² As of December 22, 2021, 8.649.057.088 doses of vaccine in total were administered across the world.¹⁷ have been administered with vaccines developed with mRNA, inactive, and viral vector techniques.²³

In Turkey, the vaccination process began in January 2021, and up to 128 million doses of vaccine have been administered¹⁸ with vaccines developed with mRNA and inactive techniques so far.²³ Furthermore, the WHO reports that as of December 2021, 137 vaccines are in clinical development, and 194 vaccines are in pre-clinical development worldwide.²⁴

Our study found out that 55.2% of the students were willing to get vaccinated. A study made in the USA reported that the rate of willingness to be vaccinated in nursing students was 45.3%;¹⁹ and a study made with nursing students in 7 universities in Greece, Albania, Cyprus, Spain, Italy, Czechia, and Kosovo reported that the rate of wholly or partially willing to get vaccinated among the students was 43.8%.²⁵ Compared to the literature,^{19,25} the rate of willingness to get vaccinated was higher in our students. The rate of willingness for the vaccine was reported

to be 51.1% among the healthcare employees in Greece,²⁶ 26.7% among Arab healthcare employees,²⁷ 48.3% among the healthcare employees working in Greece and the Republic of Cyprus,²⁸ 61% in nurses and 78% in doctors in Israel⁹ and 63% in nurses in China.¹¹ Vaccine hesitancy is a significant obstacle to eradicating epidemics that are preventable with vaccination.²⁹ Possible hesitations include reduced safety, low-risk perception about getting sick, belief that it could leave a sequel in the long term, and different moral values.^{9,30} Nurses have a unique position to increase the COVID-19 vaccine uptake for their essential roles undertaken in the care of COVID-19 patients.^{11,29} Developing vaccine policies, organizing campaigns for raising awareness among students, and offering free vaccines will increase vaccination rates.²⁵

Our study stated that they were hesitant about the vaccine and did not plan to get vaccinated because the vaccine was developed too fast, tests were insufficient, and they did not trust its protectiveness. Many other studies yielded outcomes that support ours.^{9,19,26} In a study made with nursing students in seven European states, the reasons for students not wanting to get vaccinated were listed as their concerns about its safety, efficiency, and effectiveness and their belief that nothing bad will happen even if they are infected, and vaccines are not necessary.²⁶

In conclusion, according to the results of this study made with one thousand eight nursing students; about half of the students stated that they did not think about getting a COVID-19 vaccine or they were indecisive, more than half of them think they did not have enough knowledge about the COVID-19 vaccine despite following scientific publications, most of them had a relative who was diagnosed with COVID-19, and they frequently encountered statements about anti-vaccination on social media in this process. However, they recommended to their relatives to get a COVID-19 vaccine. Understanding the student's perspective on the COVID-19 vaccine and promoting health participation and awareness can be helpful in planning adequate response and multidisciplinary education strategies in the post-pandemic period. In the light of these findings, considering the fact that global pandemics occur every ten years, developing vaccination policies and campaigning for improving awareness in public, involving university administrations into vaccination campaigns for improving the knowledge and awareness of university students in this field and creating peer training programs for vaccine awareness involved with students

can increase the rates of vaccination.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Non-Invasive Clinical Trials Ethical Board at the Biruni University, Turkey (Date: 19/03/2021, decision no: 2021/49-04).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – SK, ZE, SS; Supervision – SK, SS; Materials – SK, ZE; Data Collection and/or Processing – SK, ZE; Analysis and/or Interpretation – SK, ZE, MÇİ; Writing – SK, ZE, MÇİ, SS.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Other Information: This study was presented as an oral presentation at the 4th International Health Sciences Congress held between 11-12 November 2021.

REFERENCES

1. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis.* 2020;94:44-48. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.004
2. Leng A, Maitland E, Wang S, Nicholas S, Liu R, Wang J. Individual preferences for COVID-19 vaccination in China. *Vaccine.* 2021;39(2):247-254. doi:10.1016/j.vaccine.2020.12.009
3. Erkekoğlu P, Erdemli Köse SB, Balcı A, Yirün A. Vaccine hesitancy and effects of COVID-19. *Journal of Literature Pharmacy Sciences.* 2020;9(2):208-220. doi:10.5336/pharmsci.2020-76102 [in Turkish]
4. Feleszko W, Lewulis P, Czarnecki A, Waszkiewicz P. Flattening the curve of COVID-19 vaccine rejection-an international overview. *Vaccines.* 2021;9(1):44. doi:10.3390/vaccines9010044
5. Murphy J, Vallières F, Bentall RP, et al. Psychological characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy and resistance in Ireland and the United Kingdom. *Nature Communications.* 2021;12(29):1-15.
6. Graffigna G, Palamenghi L, Boccia S, Barelo S. Relationship between citizens' health engagement and intention to take the COVID-19 vaccine in Italy: A mediation analysis. *Vaccines.* 2020;8(4):576. doi:10.3390/vaccines8040576
7. University of Chicago National Opinion Research Center. Expectations for a COVID-19 vaccine. AP-NORC CENTER 2020. <https://apnorc.org/projects/expectations-for-a-covid-19-vaccine/>. Accessed October 2, 2021.
8. Neumann-Böhme S, Varghese NE, Sabat I, et al. Once we have it, will we use it? A European survey on willingness to be vaccinated against COVID-19. *Eur J Health Econ.* 2020;21(7):977-982. doi:10.1007/s10198-020-01208-6
9. Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, et al. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(8):775-779. doi:10.1007/s10654-020-00671-y
10. Dubé E, MacDonald NE. How can a global pandemic affect vaccine hesitancy?. *Expert Rev Vaccines.* 2020;19(10):899-901. doi:10.1080/14760584.2020.1825944
11. Kwok KO, Li KK, Wei WI, Tang A, Wong SYS, Lee SS. Influenza vaccine uptake, COVID-19 vaccination intention and vaccine hesitancy among nurses: A survey. *Int J Nurs Stud.* 2021;114:103854. doi:10.1016/j.ijnurstu.2020.103854
12. Sylvia Chou WY, Budenz A. Considering emotion in COVID-19 vaccine communication: Addressing vaccine hesitancy and fostering vaccine confidence. *Health Commun.* 2020;35(14):1718-1722. doi:10.1080/10410236.2020.1838096
13. World Health Organization. Global vaccine action plan. World Health Organization; 2020b. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan>. Accessed October 2, 2021.
14. Barelo S, Nania T, Dellafiore F, Graffigna G, Caruso R. 'Vaccine hesitancy' among university students in Italy during the COVID-19 pandemic. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(8):781-783. doi:10.1007/s10654-020-00670-z
15. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
16. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786
17. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. World Health Organization; 2021a. <https://covid19.who.int/> Accessed December 27, 2021.
18. Ministry of Health. Turkey COVID-19 patient chart. Ministry of Health; 2021. <https://covid19.saglik.gov.tr/>. Accessed December 27, 2021.

19. Manning ML, Gerolamo AM, Marino MA, Hanson-Zalot, ME, Pogorzelska-Maziarz M. COVID-19 vaccination readiness among nurse faculty and student nurses. *Nurs Outlook*. 2021;69(4):565-573. doi:10.1016/j.outlook.2021.01.019
20. Gohel KH, Patel PB, Shah PM, Patel JR, Pandit N, Raut A. Knowledge and perceptions about COVID-19 among the medical and allied health science students in India: An online cross-sectional survey. *Clin Epidemiol Global Health*. 2021;9:104-109. doi:10.1016/j.cegh.2020.07.008
21. Guntuku SC, Buttenheim AM, Sherman G, Merchant RM. Twitter discourse reveals geographical and temporal variation in concerns about COVID-19 vaccines in the United States. *Vaccine*. 2021;39(30):4034-4038. doi:10.1016/j.vaccine.2021.06.014
22. World Health Organization. WHO issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access. World Health Organization; 2021c. <https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>. Accessed October 2, 2021.
23. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): vaccines. World Health Organization; 2021d. [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMItcyGi9O88QIVjflRCh3a mgz0EAAYASAAEgJyqvD_BwE](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMItcyGi9O88QIVjflRCh3a mgz0EAAYASAAEgJyqvD_BwE). Accessed October 2, 2021.
24. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. World Health Organization; 2021b. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Accessed December 27, 2021.
25. Patelarou E, Galanis P, Mechili EA, et al. Factors influencing nursing students' intention to accept COVID-19 vaccination: A pooled analysis of seven European countries. *Nurse Educ Today*. 2021;104:105010. doi:10.1016/j.nedt.2021.105010
26. Maltezou HC, Pavli A, Dedoukou X, et al. Determinants of intention to get vaccinated against COVID-19 among healthcare personnel in hospitals in Greece. *Infect Dis Health*. 2021;26(3):189-197. doi:10.1016/j.idh.2021.03.002
27. Qunaibi E, Basheti I, Soudy M, Sultan I. Hesitancy of Arab healthcare workers towards COVID-19 vaccination: A large-scale multinational study. *Vaccines*. 2021;9(5):446. doi:10.3390/vaccines9050446
28. Raftopoulos V, Iordanou S, Katsapi A, Dedoukou X, Maltezou HC. A comparative online survey on the intention to get COVID-19 vaccine between Greek and Cypriot healthcare personnel: Is the country a predictor?. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(8):2397-2404. doi:10.1080/21645515.2021.1896907
29. Enriquez M. Vaccine hesitancy and COVID-19: Nursing's role. *Hisp Health Care Int*. 2021;19(2):74. doi:10.1177/15404153211012874
30. McAteer J, Yildirim I, Chahroudi A. The VACCINES act: Deciphering vaccine hesitancy in the time of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):703-705. doi:10.1093/cid/ciaa433

Böbrek Transplant Hastalarında COVID-19 Hastalığının Uzun Süreli Takip Sonuçları ve COVID-19 İnaktif Aşısının Etkisi Araştırılması

Investigation of Long-Term Follow-up Results of COVID-19 Disease in Kidney Transplant Patients and the Effect of Inactive COVID-19 Vaccine

¹Necattin FIRAT, ²Savas SIPAHI, ³Aysel TOCOGLU, ⁴Ahmed Cihad GENC, ²Musa PINAR, ¹Emrah AKIN, ³Selcuk YAYLACI, ³Ahmed Bilal GENC, ⁵Oguz KARABAY, ²Hamad DHEIR

¹Sakarya University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Sakarya, Turkey

²Sakarya University Faculty of Medicine, Division of Nephrology, Sakarya, Turkey

³Sakarya University Educational and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Sakarya, Turkey

⁴Hendek State Hospital, Department of Internal Medicine, Sakarya, Turkey

⁵Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Infection Diseases and Microbiology, Sakarya, Turkey

Necattin Firat: <https://orcid.org/0000-0003-0684-8187>

Savas Sipahi: <https://orcid.org/0000-0001-6829-121X>

Aysel Tocoglu: <https://orcid.org/0000-0002-9078-6996>

Ahmed Cihad Genc: <https://orcid.org/0000-0002-7725-707X>

Musa Pinar: <https://orcid.org/0000-0001-8164-6302>

Emrah Akin: <https://orcid.org/0000-0003-0224-3834>

Selcuk Yaylaci: <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>

Ahmet Bilal Genc: <https://orcid.org/0000-0002-1607-6355>

Oguz Karabay: <https://orcid.org/0000-0003-1514-1685>

Hamad Dheir: <https://orcid.org/0000-0002-3569-6269>

ÖZ

Amaç: COVID-19 tedavisi gören böbrek nakli alıcılarının uzun dönem greft fonksiyonlarını değerlendirmeyi ve hastalığın klinik seyirinde inaktive aşının rolünü araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Mart 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında COVID-19 pnömonisi geçiren böbrek nakli olmuş hastalar çalışmaya dahil edildi. Aşı olan hastalarda hastalığın klinik seyri değerlendirildi ve aşı olmayanlar ile karşılaştırıldı. Hastaların hastaneye başvuru anı, hastalığı geçirdikten 6 ay ve 12 ay sonraki laboratuvar bilgileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların %67,5'i erkek olmak üzere toplam 83 hasta katıldı. Aşıdan sonra 20 hastada COVID-19 hastalığı gelişti. Aşı; akut böbrek hasarı (ABH) gelişimini 5,9 kat ve yoğun bakıma yatışı 1,4 kat azaltmıştır (p<0.05). İzlemede 10 hasta hastaneye ilk başvuruda öldü ve ilk yıl içinde geç ölüm kaydedilmedi. 5 hastaya greft kaybı nedeniyle diyaliz tedavisi başlandı.

Sonuç: Böbrek nakli hastalarında COVID-19 enfeksiyonu sonrası greft disfonksiyonu gelişebilir. Bununla birlikte, COVID-19 inaktif aşısı; hastaneye yatış, ABH ve yoğun bakıma yatış risklerini azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, COVID-19, inaktif aşı, kronik böbrek yetmezliği

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the long-term graft functions of kidney transplant recipients (KTR) who have been cured of the COVID-19 and to investigate the role of inactivated COVID-19 vaccine in the clinical course of the disease.

Materials and Methods: KTR who had COVID-19 pneumonia between March 2020 and September 2021 were included in the study. The clinical course of the disease was evaluated in vaccinated patients and compared with those who were not vaccinated. The laboratory information of the patients at the time of admission to the hospital, 6 months and 12 months after the disease was recorded.

Results: Of the 83 patients included, 67.5% were male. COVID-19 disease developed in 20 patients after vaccination. Vaccine; it decreased the development of acute kidney injury (AKI) 5.9 fold and hospitalization in the intensive care unit (ICU) 1.4 times fold (p<0.05). In the follow-up, 10 patients died at the first admission to the hospital and no late death was recorded in the first year. Dialysis treatment was started in 5 patients due to graft loss.

Conclusion: In kidney transplant patients, graft dysfunction may develop after COVID-19 infection. However, the inactivated COVID-19 vaccine; it can reduce the risks of hospitalization, AKI, and ICU admission.

Keywords: Chronic kidney failure, COVID-19, inactivated vaccine, kidney transplant

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Necattin Firat

Department of General Surgery, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey

Adress: Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok. No. 1, Adapazarı, Sakarya, Turkey.

Tel: +905053725041

E-mail: necattinf@sakarya.edu.tr

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 05/01/2022

Kabul Tarihi/ Accepted: 25/03/2022

Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

INTRODUCTION

Since the first case was reported in December 2019, a new type of Coronavirus has caused a major pandemic all over the world, causing severe acute respiratory syndrome with a high risk of death.¹ Disease-related mortality was higher in advanced age and male gender, and higher mortality rates were also reported in the presence of comorbid diseases such as cardiovascular diseases, diabetes, chronic kidney disease, chronic lung diseases, and hypertension.² Mortality rates due to COVID-19 pneumonia in patients with kidney transplantation are also much higher than in the normal population.³ The main treatment of renal transplant patients with COVID-19 disease is recommended as discontinuation or dose reduction of immunosuppressive drugs together with oxygen support therapy. Among the immunosuppressants, primarily discontinuation of antimetabolites, dose reduction/stopping of calcineurin inhibitors, and increasing maintenance steroid doses or switching to dexamethasone, if necessary.⁴⁻⁶ Depending on these treatment protocols, many complications such as acute rejection, de novo DSA occurrence, and graft loss may occur in the short and long term. In this case, a decrease in graft and patient survival rates may occur.

In COVID-19 disease, the most effective approach to prevent the disease and overcome the disease is vaccination. Current guidelines so far recommend vaccination of transplant candidates and recipients.⁷ It is known that hospitalization and death rates of vaccinated renal transplant patients are significantly lower than non-vaccinated patients. In addition, patients who use immunosuppressive drugs due to renal transplantation (RTX) may improve with milder disease attacks, and treatment changes such as interrupting immunosuppressive doses for a shorter time or reducing the dose may reduce the risk of possible long-term complications.

The aim of this study is to evaluate the late effects of treatment protocols applied for COVID-19 infection in kidney transplant patients on graft function, and also to investigate the possible benefits of inactivated vaccine in kidney transplant patients vaccinated with COVID-19 vaccine.

MATERIALS AND METHODS

Ethics Committee Approval: In the study, it was approved by the Non-Interventional Ethics Committee in Medical Faculty, Sakarya University

(Date: 01/10/2021, decision no: 426). The study was conducted in accordance with international declaration, guideline, etc.

A total of 83 kidney transplant patients who had COVID-19 pneumonia between March 2020 and September 2021 were included in the study retrospectively. Demographic characteristics of the patients such as age, gender, body mass index (BMI), primary disease, and blood groups were recorded. Information about COVID-19 disease treatment protocols was obtained from patient files. Patients were aged >18 years, had positive nasopharyngeal swabs of real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test and, whose files were accessed were included in the study. Patients were aged <18 years and whose RT-PCR was negative were excluded. Complications such as acute graft dysfunction, biopsy-proven acute rejection, mechanical ventilator requirement, re-hospitalization, and death were investigated. After excluding patients who died and patients who returned to dialysis, the laboratory information of the other patients at the time of admission to the hospital, 6 months and 12 months after the disease was recorded and compared.

Information on vaccination, outpatient follow-up, hospitalization, admission to the intensive care unit, supportive treatments used, and changes in immunosuppressive protocols of patients diagnosed with COVID-19 were recorded. According to the severity of the disease, antimetabolites were discontinued/dose reduced, CNI dose reduced/interrupted, and maintenance steroid dose increased or switched to dexamethasone. Intravenous immunoglobulin (IVIg) and convalescent plasma therapy were administered to some patients who were resistant to treatment.

With the launch of the COVID-19 vaccine, our kidney transplant patients started to be vaccinated as of March 1, 2021. The data of the patients who had the infection without the COVID-19 vaccine and the patients who had the COVID-19 disease after being vaccinated were compared.

Statistical Analysis: Statistical analyses were performed using SPSS version 21 software. The suitability of the variables to normal distribution was examined using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov). Categorical variables were expressed as the number of cases (percentage in brackets). Non-parametric variables were expressed as median (1st

-3rd encounters). Feridman test was used for more than two dependent nonparametric continuous numerical variables and Cohran's Q test was used for more than two dependent categorical variables. Odd's was checked for risk analysis in binary categorical. The level of significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

56 (67.5%) of the 83 kidney transplant patients with

COVID-19 infection were male and the median age was 49 years. The mean body mass index (BMI) of the patients was 26 (23-29) kg/m^2 . Hypertension (43.4%) and diabetes mellitus (27.7%) were the most common accompanying systemic diseases. The median follow-up period of the patients was 9.1 (5.9-12.3) months. In terms of symptoms, cough, shortness of breath, myalgia, and fever were observed in approximately >60% of the patients. Among the patients, COVID-19 disease was

Table 1. Demographic characteristics, treatment protocols, and complications of kidney transplant patients who develop COVID-19 disease.

Characteristics	Value
Sex (Male/Female) n (%)	56/27 (67.5/32.5)
	Median (1st-3rd.)
Age (years),	49 (38-58)
Body Mass Index, kg/m^2	26 (23-29)
Follow-up time, months	9.1 (5.9-12.3)
Dialysis duration before transplantation, months	36 (12-76)
	n (%)
Transplant Type	
Living	69 (83.1)
Deceased	14 (16.9)
Primary Disease	
Diabetes Mellitus	23 (27.7)
Hypertension	36 (43.4)
Chronic Glomerulonephritis	6 (7.2)
Nephrolithiasis	4 (4.8)
Polychystic kidney Disease	1 (1.2)
Others	13 (15.7)
Symptoms	
Fever	49 (59)
Cough	60 (72.3)
Shortness of breath	51 (61.4)
Myalgia	50 (60.2)
Anosmia	7 (8.4)
Nausea-vomiting	20 (24.1)
Blood groups	
A	41 (49.4)
B	15 (18.1)
AB	4 (4.8)
O	23 (27.7)
Vaccination status before contracting COVID-19 disease	20 (24.1)
Immunosupresion changing	
Increasing steroid doses	80 (96.4)
Decreasing/withdrawal CNI dose	17 (20.5)
Withdrawal MMF	76 (91.6)
Decreasing of m-TORi dose	1 (1.2)
Supportive Treatment	
Favipiravir	77 (92.8)
Dexamethasone	45 (54.2)
Convalescent plasma	25 (30.1)
IVIG	21 (25.3)
Complications	
Requirement to the intensive care unit	15 (18.1)
Rehospitalization	8 (9.6)
Acute kidney injury	27 (32.5)
Return to hemodialysis	5 (6)
Biopsy proven acute rejection	7 (8.4)
Recruitment to the non-invasive mechanical ventilation	21 (25.3)
Recuirement to the mechanical ventilation	10 (12)

detected most frequently in patients with A RH(+) blood group. In most of the cases, steroid dose was increased and mycophenolate mofetil (MMF) treatment was discontinued (Table 1).

With respect to supportive care, most of the cases were received favipiravir antiviral therapy, and more than half of them were switched to dexamethasone therapy. In terms of disease-related complications, 32.5% of patients developed acute kidney injury

Table 2. Laboratory outcomes at baseline, sixth and twelfth months of kidney transplant patients who developed COVID-19 disease.

Characteristic	Basal	6'th months	12'th months	p
	Median (1st-3rd)	Median (1st-3rd)	Median (1st-3rd)	
WBC (µL)	5.6 (4.1-7.8)	7.6 (6.3-8.9)	7.5 (6.3-8.9)	<0.001*
Hemoglobin (g/l)	12.8(10.8-13.8)	13 (11.3-14.1)	12.9 (11.5-14.3)	0.511*
Lymphocyte (10 ⁹ /ul)	1.2 (0.7-1.7)	2.3 (1.7-2.6)	2.1 (1.8-2.6)	<0.001*
Neutrophil (10 ⁹ /ul)	3.9 (2.8-5.3)	4.6 (3.5-5.4)	4.4 (3.6-5.2)	0.029*
Lymphocyte neutrophil ratio	0.3 (0.2-0.5)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.4-0.6)	<0.001*
Platelet (10 ⁹ /ul)	180 (143-249)	224 (176-287)	241 (198-295)	<0.001*
Ferritine (ml/ng)	204 (92-706)	55 (20-165)	58 (23-157)	<0.001*
Glucose (mg/dl)	113 (94-128)	97 (90-112)	96 (91-106)	<0.001*
Serum creatinine (mg/dl)	1.2 (1-1.7)	1.2 (1-1.8)	1.2 (1-1.8)	0.220*
Uric acid (mg/dl)	6.2 (5-7.5)	6.4 (4.8-7.4)	6 (5-7.3)	0.878*
Albumin (g/dl)	34 (31-39)	42 (39-44)	41 (40-44)	<0.001*
LDH (U/L)	247 (200-342)	203 (198-251)	200 (182-210)	<0.001*
CRP (mg/L)	29 (15-59)	3.6 (3.3-5.9)	3.3 (3-6)	<0.001*
Mycroscopic hematuria (n %)	13 (%22)	9 (%14)	8 (%13)	0.368**
Protein to creatinine ratio	417 (221-858)	219 (123-527)	210 (111-445)	<0.001*

*: Cochran's Q test **; Feridman test CRP: C-reactive protein; WBC: White blood cell; LDH: Lactate Dehydrogenase. p <0.05.

(AKI), 25.3% needed the non-invasive mechanical ventilator, 18.1% needed the intensive care unit, 12% needed the mechanical ventilator and 8.4% developed acute rejection (Table 1).

In terms of biochemical parameters, statistically, significant improvements were recorded in the patients' hematological, organ function tests, and coagulation tests at the sixth and twelfth months compared to the basal values ($p < 0.05$) (Table 2). While the median protein/creatinine ratio in basal spot urine was 417 (221-858) g/g, and decreased significantly at the 6th and 12th months,

respectively; 219 (123-527) and 210 (111-445) g/g ($p < 0.001$) (Table 2).

During the follow-up, 10 (12%) patients died in the first hospitalization, while no late death was recorded in the first year. The median time to antimetabolite re-initiation of the patients was 2 (1-5 weeks) weeks. Biopsy-proven acute cellular rejection attacks were detected in 7 (8.4%) patients and were detected within the first 4 months after discharge from the hospital. Acute antibody-mediated rejection was not detected in any patient (Table 3).

Table 3. Comparison of patients with and without COVID-19 inactivated vaccine in terms of possible complications.

	Vaccinated Group N=20 (%)	Non-vaccinated Group N=63 (%)	p
Rehospitalization (n)	0 (0)	8 (12.7)	0.189
AKI (n)	2 (10)	25 (39.7)	0.014
Mechanical ventilator (n)	0 (0)	10 (15.9)	0.108
Non-invasive mechanical ventilator (n)	1 (5)	20 (31.7)	0.018
Acute rejection (n)	2 (10)	5 (7.9)	0.673
Hemodialysis requirement (n)	0 (0)	5 (7.9)	0.330
ICU (n)	0 (0)	15 (23.8)	0.017
Sepsis (n)	0 (0)	12 (19)	0.061
Mortality (n)	0 (0)	10 (15.9)	0.108
MMF restart (n) (≤ 2 week)	18 (90)	24 (47.1)	0.001

Chi-squared test; ICU: Intensive care unit; AKI: Acute kidney injury.

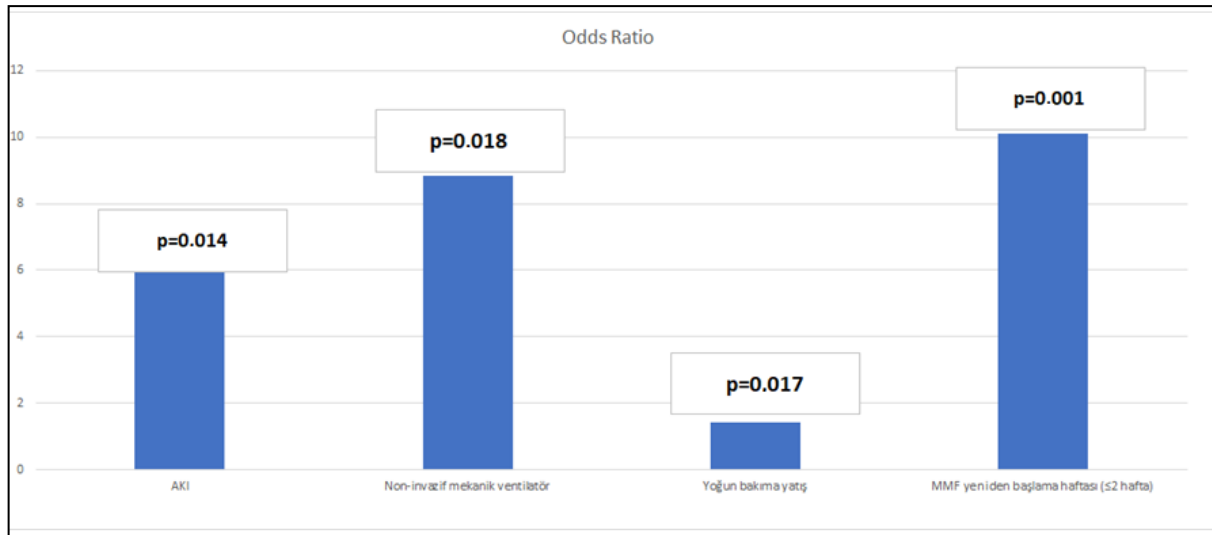


Figure 1: Odds ratios with respect to the probability of protecting the COVID-19 vaccine from possible complications of the disease.

The number of patients with a history of inactivated Sinovac vaccine was 20 (24.1%), and these patients were diagnosed with COVID-19 after vaccination. Compared with unvaccinated patients, getting vaccinated was found to be more protective with respect to; AKI development as 5.9 times (1.3-27.8) ($p=0.014$), need for a non-invasive mechanical ventilator as 8.8 (1.1-71.4) ($p=0.018$) times, need for intensive care admission as 1.4 times (1.2-1.7) ($p=0.017$) and resumption of antimetabolite therapy in a shorter time (<2 weeks) as 10.1 times (2.1-47.6) ($p=0.001$) (Table 3) (Figure 1).

DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, we investigated the post-COVID long-term results of kidney transplant patients with a definitive diagnosis of COVID-19 disease and investigated the characteristics of patients who contracted COVID-19 disease after receiving the inactive COVID-19 vaccine. In the early post-COVID-19 period of patients, in terms of disease-related complications, 32.5% of patients developed AKI, 25.3% needed the non-invasive mechanical ventilator, 18.1% needed the intensive care unit, 12% needed the mechanical ventilator and 8.4% developed acute rejection. In the literature data, the incidence of AKI has been shown to be 30-83%.^{4,8-10} COVID-19 infection causes AKI and is an independent risk factor for mortality. In a study evaluating the extrapulmonary symptoms and sequelae of COVID-19, it was stated that 13% of patients who did not develop acute kidney injury

during their hospital stay and had normal kidney function had a decrease in kidney function during their follow-up.¹¹ In long-term follow-up, no decrease in kidney function was observed in our patients. We comment that the reason for this is that we excluded patients who died and patients who returned to dialysis due to graft loss and that transplant patients should pay more attention to their current health status. In our study population, complete recovery in AKI was noted in all patients who survived during the follow-up period.

Although COVID-19 infection primarily affects the lungs, it can affect other organs, including the kidney.¹² Kidney damage may occur due to dehydration secondary to fever and diarrhea caused by infection, cytokine-mediated inflammatory damage, nephrotoxic effects of the drugs used, and hemodynamic disorders in severe cases, and this damage is seen at a higher rate in kidney transplant patients compared to the normal population.^{13,14} Acute rejection may develop due to the reduction of immunosuppressive therapy doses. Acute rejection with COVID-19 disease was seen in 20% of patients.¹⁵ Discontinuation of immunosuppressant drugs such as calcineurin inhibitors and antimetabolite drugs used in transplant patients may cause rejection and thus graft loss may occur. Graft loss occurred in 5 of our patients. There are insufficient data on possible long-term complications due to discontinuation/dose reduction of immunosuppressives in kidney transplant patients with COVID-19. In our study, biopsy-proven acute

cellular rejection was detected in 8.4% of the patients and developed within the first 4 months of post-COVID-19. All patients who developed acute rejection responded to anti-rejection therapy. We showed that the patients did not develop any permanent hematologic or organ dysfunction during the follow-up period.

Depending on the severity of the disease, lymphopenia, thrombocytopenia, and leukocytosis are observed as hematological biomarkers.¹⁶ In our patients, leukocyte, lymphocyte, and thrombocyte levels at the time of covid-19 infection were significantly lower than at the 6-month follow-up. We attributed the inconsistency of leukocyte values with the literature data to the immunosuppressant drugs used, and not all of our patients had a severe covid-19 infection.

Low albumin levels and high C-reactive protein and LDH levels are expected in COVID-19 patients.¹⁷ As expected, high CRP and LDH levels and low albumin levels were detected in the 6-month follow-up of our patients.

With the production of the vaccine against COVID-19 infection, our patients began to be vaccinated. The first vaccines administered to our patients were the state-sponsored Sinovac vaccine. 20 of our vaccinated patients were infected with the coronavirus. Literature data mostly gives information on mRNA vaccines. In a study examining the humoral response to mRNA vaccine administered in 2 consecutive doses in transplant patients, it was reported that the antibody response was low after the first dose and that the antibody response was mostly detectable after the second dose.¹⁸ However, it should be kept in mind that antimetabolites used for immunosuppression may prevent the development of neutralizing antibodies in this patient group. For this reason, considering that the probability of antibody formation after vaccination may be lower than in the normal population, a recommendation has been made to increase the dose of the vaccine in order to create an adequate humoral response.¹⁹ In addition, COVID-19 infection was reported in transplant recipients who received two doses of vaccine in studies, and the third dose was recommended in this immunocompromised patient group.^{20,21}

When COVID-19 infected patients were compared with those who were not vaccinated, there was no hospitalization in the intensive care unit and no death in these patients. In addition, it was observed that the discontinued antimetabolite treatment was

started earlier and the disease was milder. As a result, although the vaccine does not fully protect against infection, it is thought that the patient recovers from the infection more easily. However, a large proportion of patients still remain at risk for COVID-19 infection. Therefore, patients should take the necessary personal protective measures to avoid infection and encourage their relatives to be vaccinated.

Limiting aspects of our study; the fact that it is retrospective and, the number of patients with inactivated COVID-19 vaccine is low.

In conclusion, post-COVID-19 short-term morbidity-mortality rates are high in renal transplant patients. However, no permanent damage or organ dysfunction developed in the medium-long term. We can say that inactivated COVID-19 vaccine can provide positive advantages in terms of decreasing the requirement of intensive care units, decreasing of development of AKI, and resumption of early antimetabolites in patients with a history of COVID-19 disease.

Ethics Committee Approval: In study, it was approved by the Non-Interventional Ethics Committee in Medical Faculty, Sakarya University (Date: 01/10/2021, decision no: 426). The study was conducted in accordance with international declaration, guideline, etc.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – NF, HD; Supervision – HD, OK, SS; Materials - EA, AT, SY; Data Collection and/or Processing - ACG, MP, ABG; Analysis and/or Interpretation – HD, NF; Writing – NF,HD.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
2. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020;97(6):1083-1088. doi:10.1016/j.kint.2020.04.002
3. Kataria A, Yakubu I, Winstead R, Gowda M, Gupta G. COVID-19 in Kidney Transplantation: Epidemiology, Management Considerations, and

- the Impact on Kidney Transplant Practice. *Transplant Direct.* 2020;6(8):e582. doi:10.1097/TXD.0000000000001031
4. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant.* 2020;10.1111/ajt.16185. doi:10.1111/ajt.16185
 5. Mahalingasivam V, Craik A, Tomlinson LA, et al. A Systematic Review of COVID-19 and Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep.* 2020;6(1):24-45. doi:10.1016/j.ekir.2020.10.023
 6. Elec AD, Oltean M, Goldis P, et al. COVID-19 after kidney transplantation: Early outcomes and renal function following antiviral treatment. *Int J Infect Dis.* 2021;104:426-432. doi:10.1016/j.ijid.2021.01.023
 7. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1173.e1-1173.e4. doi:10.1016/j.cmi.2021.04.028
 8. Bajpai D, Deb S, Bose S, et al. Recovery of kidney function after AKI because of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2021;34(6):1074-1082. doi:10.1111/tri.13886
 9. Dheir H, Sipahi S, Yaylaç S, et al. Clinical course of COVID-19 disease in immunosuppressed renal transplant patients. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):428-434. doi:10.3906/sag-2007-260
 10. Abu Jawdeh BG. COVID-19 in Kidney Transplantation: Outcomes, Immunosuppression Management, and Operational Challenges. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(5):383-389. doi:10.1053/j.ackd.2020.07.004
 11. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
 12. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(1):46-64. doi:10.1038/s41581-020-00357-4
 13. Yang Q, Yang X. Incidence and risk factors of kidney impairment on patients with COVID-19: A meta-analysis of 10180 patients. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241953. doi:10.1371/journal.pone.0241953
 14. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ.* 2020;369:m1996. doi:10.1136/bmj.m1996
 15. Loutradis C, Pitoulias AG, Pagkopoulou E, Pitoulias GA. Cardiovascular complications after COVID-19 in chronic kidney disease, dialysis and kidney transplant patients. *Int Urol Nephrol.* 2021. doi:10.1007/s11255-021-03059-3
 16. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021-1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369
 17. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;1-11. doi:10.1080/10408363.2020.1770685
 18. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA.* 2021;325(21):2204-2206. doi:10.1001/jama.2021.7489
 19. Hou YC, Lu KC, Kuo KL. The Efficacy of COVID-19 Vaccines in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation Patients: A Narrative Review. *Vaccines (Basel).* 2021;9(8):885. doi:10.3390/vaccines9080885
 20. Wadei HM, Gonwa TA, Leoni JC, Shah SZ, Aslam N, Speicher LL. COVID-19 infection in solid organ transplant recipients after SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Transplant.* 2021. doi:10.1111/ajt.16618
 21. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021; 385(7):661-662. doi:10.1056/NEJMc2108861

Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Ortostatik Hipotansiyon ile D Vitamini Eksikliği Arasındaki İlişki

The Relationship between Orthostatic Hypotension and Vitamin D Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

¹Ece YİĞİT, ¹Rıdvan SIVRITEPE, ²Dilay KARABULUT, ³Umut KARABULUT

¹Department of Internal Medicine, Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

²Department of Cardiology, Bakırköy Dr.Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

³Department of Cardiology, Acıbadem International Hospital, Istanbul, Turkey

Ece Yiğit: <http://orcid.org/0000-0002-8293-3554>

Rıdvan Sivritepe: <http://orcid.org/0000-0003-0547-1883>

Dilay Karabulut: <http://orcid.org/0000-0003-1896-0096>

Umut Karabulut: <http://orcid.org/0000-0002-3947-9173>

ÖZ

Amaç: D vitamini eksikliği diyabetik hastalarda sık görülmekte ve çalışmalarda nöropatiye yol açabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada diyabetik hastalarda otonom nöropatinin bir bileşeni olan ortostatik hipotansiyon (OH) ile 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) seviyesi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 50-65 yaş arası diyabetik toplam 118 hasta dahil edildi. Hastalar OH varlığına göre iki gruba ayrıldı. 25(OH)D ve diğer değişken parametreler bu iki grup arasında değerlendirildi.

Bulgular: Bu kesitsel çalışmaya 66 kadın ve 52 erkek olmak üzere toplam 118 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56,2±3,2 yıl idi. 25(OH)D düzeyleri OH olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu (p <0,026). 25(OH)D düzeyi ile OH arasındaki ilişkiyi incelemek için yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde 25(OH)D'nin OH varlığını öngörmediği bulundu (p >0,05).

Sonuç: OH'li diyabetik hastalarda 25(OH)D düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktür. Aralarında bağımsız bir ilişki gösterilemese de OH tedavisinde D vitamini eksikliğinin düzeltilmesinin faydalı olacağı düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini eksikliği, ortostatik hipotansiyon, tip 2 diabetes mellitus

ABSTRACT

Objective: Vitamin D deficiency is common in diabetic patients, and studies showed that it could lead to neuropathy. Therefore, we aimed to determine relationship between 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels and orthostatic hypotension (OH) which is a component of autonomic neuropathy in diabetic patients.

Materials and Methods: A total of 118 patients with Type 2 diabetes mellitus and aged 50-65 years were included. Patients were divided into two groups as OH present and OH not present. 25(OH)D and other variable parameters were evaluated between these two groups.

Results: A total of 118 patients, 66 female and 52 male, were included in this cross-sectional study. The mean age of the patients was 56.2±3.2 years. 25(OH)D levels were found to be significantly lower in the group with OH (p<0.026). Age and sex-adjusted regression analysis were performed to examine the relationship between 25(OH)D level and OH. It was found that 25(OH)D didn't predict the presence of OH in the univariate and multivariate analyses (p >0.05).

Conclusion: 25(OH)D levels are significantly lower in diabetic patients with OH. Although an independent relationship between them has not been demonstrated, it can be thought that correcting Vitamin D deficiency will be beneficial in the treatment of OH.

Keywords: Orthostatic hypotension, type 2 diabetes mellitus, vitamin D deficiency

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Rıdvan SIVRITEPE

Department of Internal Medicine, Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey. Bahcelievler Quarter, Adnan

Menderes Boulevard No:31-33 Pendik Istanbul/ Turkey

Tel: +90 (545)260 59 57

E-mail: dr.ridvansivritepe@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 10/01/2022

Kabul Tarihi/ Accepted: 16/04/2022

Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

INTRODUCTION

Autonomic neuropathy is one of the most frequent complications of type 2 diabetes mellitus. Although it has a negative influence on the quality of life and survival, it may be unnoticed. The primary mechanism of neuropathy is oxidative stress and the formation of toxic glycosylation products, which leads to neuronal malfunction.¹ Orthostatic hypotension (OH) is a common symptom of diabetic neuropathy. OH, is a clinical syndrome of exaggerated transient orthostasis and is defined as a decrease of ≥ 20 mmHg in systolic blood pressure (SBP) and/or ≥ 10 mmHg in diastolic blood pressure (DBP) within 3 minutes of active standing. The most frequent symptoms are dizziness, blackout, presyncope, and syncope. Also, fractures, hemorrhages, and other catastrophic injuries can be caused by OH. Therefore, diagnosis, prevention, and treatment are critical in patients.²

Vitamin D deficiency, which is common in diabetics, has been shown to reduce insulin sensitivity, deteriorate beta cell activities, and promote systemic inflammation, contributing to the development of type 2 diabetes mellitus.³ 25(OH)D is also a neuroactive hormone that controls the sympathetic and parasympathetic nervous systems. Recent studies concluded that Vitamin D deficiency might be associated with autonomic neuropathy.^{4,5} Since treatment options for OH are limited, it may be crucial to establish the link between OH and 25(OH)D deficiency. 25(OH)D replacement therapy, a simple and affordable therapeutic option, might be a potential treatment option for OH.

It is known that OH is more frequently seen in older patients. Studies on the relationship between 25(OH)D and OH were similarly conducted with patients 65 years and older.⁶⁻⁹ There are no similar studies in the lower age. Therefore, this study aimed to reveal the relationship between OH and 25(OH)D deficiency in pre-geriatric patients with diabetes.

MATERIALS AND METHODS

Ethical Status: Ethical approval was obtained by Istanbul Medipol University Clinical Research Ethics Committee (Date:21/01/2021, decision no:101), and it was carried out in accordance with the Helsinki Declaration principles. For the present study, all patients were informed about the purpose and procedure, and written informed consent was obtained.

For the power analysis, the study of Annweiler et al⁸

was taken as reference. Considering the association between 25(OH)D concentration and change in diastolic blood pressure being $\beta = 0.07$, $P = 0.046$, the sample size per group was calculated as minimum 29, with a Type 1 error of 0.05 and the strength of the study being 80%. With a 20% loss, a total of 118 patients were incorporated in the study.

The present study is a cross-sectional study. A total of 118 patients (66: female, 52: male) with diabetes (at least five years) patients with poor glucose regulation (HbA1c>7%) and aged 50-65 years, who applied to the outpatient clinic between January and June 2021, were included in the study. Under 50 or over 65, type 1 diabetes mellitus, hypo-hyperthyroidism or hyperparathyroidism, use of drugs that may change serum 25(OH)D levels (such as vitamin D, bisphosphonates, corticosteroid, anticonvulsant, estrogen) or dietary supplements, and body mass index > 30 kg / m² were not included. Also, patients with additional chronic disease that may cause neuropathy (malignancy, myopathy, stroke, cardiovascular disease, infection, etc.) and patients with tobacco and alcohol consumption were excluded from the study since these substances might cause neuropathy.

Biochemical blood tests of all patients were analyzed. Blood samples were taken from the patients, then they were analyzed in the same laboratory. Plasma glucose by the enzymatic test method, glycosylated hemoglobin by HPLC method were measured with Architect plus device. The serum sample taken to measure the 25(OH)D levels of the patients were centrifuged at 3500 rpm for 15 minutes and then measured by electrochemiluminescence method. 25(OH)D was measured using the IDS-iSYS, Immunodiagnostic Systems device with an intra and inter test coefficient of variation of 3.0% and 3.3%, respectively. The serum 25(OH)D detection limit was 2 ng / ml. According to their 25(OH)D levels patients were divided into 4 groups: Extreme deficiency (≤ 10 ng/ml), deficiency (between ≤ 20 and > 10 ng/ml), inefficiency (between ≤ 30 and > 20 ng/ml), sufficient (> 30 ng/ml).¹⁰

Blood pressure was measured with an electronic device (Omron M2 Basic HEM-7121JE Arm Meter Digital Sphygmomanometer) in sitting position after a rest period of more than 5 minutes. Blood pressure and blood samples of the patients were taken between 08:00 and 10:00 hours on an empty stomach. OH is defined as a decrease of ≥ 20 mmHg in SBP and/or ≥ 10 mmHg in DBP within 3 minutes of ac-

tive standing.² Patients were divided into two groups as OH present and OH not present. 25(OH)D levels and other variables compared between the two groups.

Statistical Analysis: SPSS 22.0 program (Statistical Package for the Social Sciences 22.0, IBM, Armonk, NY, United States) was used in the analysis of variables. The suitability of the data to normal distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk Francis test. The Mann-Whitney- U test was used to compare two independent groups according to quantitative data. Spearman's rho test was used to examine the correlations of variables. Pearson's chi-square and Fisher's Exact tests were used to comparing categorical variables. Variables with clinical relevance were added to the multivariate analysis. Quantitative variables are indicated as mean ± standard deviation in the tables. And median (minimum/maximum), while categorical variables are shown as n (%). Variables were examined at a 95% confidence interval (CI), and p <0.05 was considered significant.

RESULTS

The mean age of the patients was 56.1±3.2 years, the mean HbA1c was 8.6±0.3%, the mean 25(OH)D level was 20.6±16.6 ng / ml, and the mean duration of diabetes was 7.9 years. While 33 of the patients (28%) met the OH criterion, 85 patients (72%) did not meet the criteria for OH. The demographic data, biochemical and clinical parameters, of the patients are shown in Table 1.

When we evaluate the OH status according to gender, while 30.3% of women had orthostatic hypotension, 25% of men had orthostatic hypotension. The difference in ratio between the groups was not statistically significant (Yates Continuity correction p>0.05) (Table 2).

Patients were divided into four groups according to their 25(OH)D levels and compared in terms of OH. No statistically significant difference was found between the presence of OH and 25(OH)D groups (Table 3).

Table 1. Demographic data, clinical and biochemical parameters of the patients.

Parameter	Mean ± Sd	Median	Minimum	Maximum
Age (years) n: 118	56.12±3.2	58	50	65
BMI (kg / m2)	26.2±0.6	25.41	24.9	29.1
Systolic Blood Pressure (mmHg)	123.4±13.5	125	100	160
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	71.45±8.9	70	55	110
Vitamin D (ng / ml)	20.68±16.67	14	3	152
HBA1C (%)	8.66±0.32	8.875	7.8	9.2
Diabetes Duration (years)	7.9±6.1	7	2	21

Sd: Standard Deviation; BMI: Body mass index; HBA1C: Hemoglobin A1c.

Table 2. Evaluation the orthostatic hypotension status according to gender.

	Female n (%)	Male n (%)	Toplam n (%)
Orthostatic Hypotension Absent	46 (69.7)	39 (75)	85 (72)
Orthostatic Hypotension Present	20 (30.3)	13 (25)	33 (28)

Table 3. Percentage distribution of patients according to vitamin D levels and the presence of orthostatic hypotension.

	Orthostatic Hypotension Absent n (%)	Orthostatic Hypotension Present n (%)	All patients n (%)	p
Severe Vitamin D Deficiency	18 (22.1)	13 (39.4)	31 (26.3)	0.058
Vitamin D Deficiency	32 (37.6)	11 (33.3)	43 (36.4)	0.664
Vitamin D Inefficiency	15 (17.6)	5 (15.2)	20 (16.9)	0.756
Vitamin D Sufficiency	20 (23.5)	4 (12.1)	24 (20.3)	0.169
Total	85 (100)	33 (100)	118 (100)	

Ki-Kare p:0,197.

When the 25(OH)D levels are examined by gender, only 10 female and 14 male patients had sufficient 25(OH)D levels. Although severe vitamin D deficiency was more common in female patients, this was not statistically significant. Also, there was no statistically significant difference in 25(OH)D groups by gender (Yates Continuity correction $p > 0.05$) (Table 4).

When the 25(OH)D level was compared in the group with and without OH, while the median 25(OH)D level was 17 ng/ml in the group with OH, it was 13 ng/ml in the group without OH. This difference between groups was statistically significant ($p < 0.026$) (Table 5).

DISCUSSION AND CONCLUSION

This study found that 25(OH)D levels are significantly lower in patients with OH. However, 25(OH)D is not an independent predictor of OH.

The prevalence of diabetic autonomic neuropathy ranges between 25% and 75% in diabetic patients.^{5,11} Several studies showed that autonomic neuropathy could be found in newly diagnosed diabetics and even prediabetics, but the risk increases with the duration of diabetes.^{12,13} Diabetes-related neuropathy is caused by the complex interactions of glycemic control, disease duration, blood pressure, and aging-related neuronal loss.¹⁴ Hyperglycemia induces oxidative injury to the tiny arteries that supply these peripheral neurons by increasing mitochondrial synthesis of free oxygen radicals.¹

The risk of all-cause neuropathy rises with age. The studies on OH in the literature has frequently been conducted on older patients >65 years of age.¹⁵⁻¹⁷ The age range was restricted, and patients <65 were

included in our study. Our study may be novel in examining the relationship between OH and 25(OH)D in the younger age group.

25(OH)D deficiency is widespread in our country. 25(OH)D inefficiency was 66% and deficiency 24% in a large-scale study with the Turkish population.¹⁸ In another study conducted in our country on 294 diabetic patients, vitamin D deficiency was found in 47.9% of patients and vitamin D insufficiency was found in 32.9% of patients.¹⁹ Only 20.3% of the patients had sufficient 25(OH)D levels in our study, which indicates that 25(OH)D deficiency is still prevalent in our society and should be closely monitored and treated. Gender differences in the prevalence of 25(OH)D are controversial.^{20,21} The mean 25(OH)D level of female patients was significantly lower than males' patients in our study.

The notion that autonomic neuropathy is a common complication of diabetes, and 25(OH)D deficiency is frequently associated with diabetes; we hypothesized that there might be a link between OH and 25(OH)D deficiency. Two central mechanisms explain 25(OH)D's potential effect on blood pressure control and intravascular volume. 25(OH)D regulates the renin-angiotensin-aldosterone system. The 25(OH)D receptor can also be found in cardiomyocytes and vascular endothelial cells.^{22,23} Its deficiency has been linked to endothelial dysfunction, which may have an impact on the vasopressor response. There is also evidence that 25(OH)D supplementation promotes vascular regeneration. The possible reasons why the relationship between 25(OH)D and OH could not be revealed in our study can be classified as; different reasons, and the number of affecting factors for the occurrence of OH, the relatively younger patients

Table 4. Evaluation vitamin D levels the according to gender.

	Female n (%)	Male n (%)	All patients n (%)	p
Severe Vitamin D Deficiency	22 (33.3)	9 (17.3)	31 (26.3)	0.051
Vitamin D Deficiency	26 (39.4)	17 (32.7)	43 (36.4)	0.455
Vitamin D Inefficiency	8 (12.1)	12 (23.1)	20 (16.9)	0.115
Vitamin D Sufficiency	10 (15.2)	14 (26.9)	24 (20.3)	0.119
Total	66 (100)	52 (100)	118 (100)	

Table 5. Comparison of vitamin D levels of patients with and without orthostatic hypotension.

Orthostatic Hypotension	Vitamin D levels		
	Mean ± Standard Deviation	Median (Minimum - Maximum)	p Value
Orthostatic Hypotension Absent	22.3±17.9	17 (3.9-122)	0.026*
Orthostatic Hypotension Present	16.5±12.4	13 (3-55.93)	
All patients	20.7±16.6	16.7 (3-122)	

*: Mann Whitney U Test..

age, the small sample size of the study and the regression analysis with all three groups with low 25 (OH)D levels (extreme deficiency, deficiency, and inefficiency).

OH, is more common in the elderly. This is because adaptive mechanisms such as increased heart rate and vascular resistance cannot be activated and are insufficient to compensate for the blood pressure drop caused by standing upright. In a large-scale meta-analysis, it was revealed that the frequency of OH was significantly higher in those with 25(OH)D deficiency. Moreover, it was shown that this relationship continued after confounding factors affecting OH were adjusted.²⁴ However, it has been observed that this relationship becomes significant when 25(OH)D levels fall below a certain level. Therefore, a study with only the patients with extreme 25(OH)D deficiency may be significant in terms of OH.

OH, might be symptomatic or asymptomatic. Although it can happen at any time, it is more common in the morning.²⁵ Therefore, we evaluated the presence of OH in the morning hours. Treatment is both non-pharmacological and pharmacological. Non-pharmacological treatments are patient education and correct posture change, activity, exercise, diet recommendations, salt balancing, adequate water intake, and the use of compression stockings. Pharmacological therapy based on intravascular volume expansion with vasopressor drugs such as fludrocortisone and midodrine is used when non-pharmacological approaches fail.²⁶⁻²⁸ OH was more common in both the deficient and non-deficient groups in our study. This could be because the entire group studied in our study was diabetic, and 25 (OH)D deficiency affects diabetic patients who already have a proclivity for neuropathy. The present study had some limitations. Firstly, the study was a cross-sectional study. Therefore, we could not establish a causal relationship between OH and 25(OH)D deficiency. Secondly, the patients' vitamin D levels, and blood pressure measurements were evaluated at a single time point. Thirdly, our study was a single center study, so our results may not be representative of all patients with diabetes mellitus. Despite these limitations, our study is important and valuable in raising awareness of OH and 25(OH)D deficiency in diabetic patients.

In conclusion; 25(OH)D levels are significantly lower in diabetic patients with OH. 25(OH)D deficiency may play an etiological role in the development of OH. OH, is common not only in the elderly

population but also in younger patient populations with risk factors and should not be overlooked. Although an independent relationship between them has not been demonstrated, it can be thought that correcting 25(OH)D deficiency will be beneficial in the treatment of OH. However, larger, prospective studies are needed.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained by Istanbul Medipol University Clinical Research Ethics Committee (Date:21/01/2021, decision no:101), and it was carried out in accordance with the Helsinki Declaration principles.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – EY; Supervision – EY, RS; Materials – EY; Data Collection and / or Processing – EY, RS, DK, UK; Analysis and / or Interpretation – EY, RS, DK, UK; Writer – EY, RS.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J.* 2019;43(1):3-30. doi:10.4093/dmj.2018.0259
2. Joseph A, Wanono R, Flamant M, Vidal-Petiot E. Orthostatic hypotension: A review. *Nephrol Ther.* 2017;13(Suppl 1):S55-S67. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.003
3. Issa CM. Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:193-205. doi:10.1007/978-3-319-56017-5_16
4. Wadhwanian R. Is Vitamin D Deficiency Implicated in Autonomic Dysfunction? *J Pediatr Neurosci.* 2017;12(2):119-123. doi:10.4103/jpn.JPN_1_17
5. Hansen CS, Fleischer J, Vistisen D, Ridderstråle M, Jensen JS, Jørgensen ME. High and low vitamin D level is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in people with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2017;34(3):364-371. doi:10.1111/dme.13269
6. Tran J, Hillebrand SL, Meskers CGM, Iseli RK, Maier AB. Prevalence of initial orthostatic hypotension in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2021;50(5):1520-1528. doi:10.1093/ageing/afab090
7. Gilani A, Ramsay SE, Welsh P, et al. Vitamin D deficiency is associated with orthostatic hypotension in older men: a cross-sectional

- analysis from the British Regional Heart Study. *Age Ageing*. 2021;50(1):198-204. doi:10.1093/ageing/afaa146
8. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, Beauchet O. Vitamin D deficiency is associated with orthostatic hypotension in oldest-old women. *J Intern Med*. 2014;276(3):285-295. doi:10.1111/joim.12201
 9. Zuin M, Brombo G, Capatti E, Romagnoli T, Zuliani G. Orthostatic hypotension and vitamin D deficiency in older adults: systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2021. doi:10.1007/s40520-021-01994-w
 10. Holick MF. The Vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165. doi:10.1007/s11154-017-9424-1
 11. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol*. 2019;39(5):560-569. doi:10.1055/s-0039-1688978
 12. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(1):4-18. doi:10.1111/jdi.12042
 13. Bakkar NZ, Dwaib HS, Fares S, Eid AH, Al-Dhaheri Y, El-Yazbi AF. Cardiac Autonomic Neuropathy: A Progressive Consequence of Chronic Low-Grade Inflammation in Type 2 Diabetes and Related Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9005. doi: 10.3390/ijms21239005
 14. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):251-256. doi:10.14797/mdcj-14-4-251
 15. Hartog L, Kleefstra N, Luigies R, de Rooij S, Bilo H, van Hateren K. The clinical relevance of orthostatic hypotension in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(11):1881-1885. doi:10.1111/ggi.12983
 16. Bo M, Brunetti E. Orthostatic hypotension among elderly patients in Italian internal medicine wards: an observational study: comment. *Intern Emerg Med*. 2020;15(7):1355-1356. doi:10.1007/s11739-020-02327-x
 17. Iseli R, Nguyen VTV, Sharmin S, Reijnierse EM, Lim WK, Maier AB. Orthostatic hypotension and cognition in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2019;120:40-49. doi:10.1016/j.exger.2019.02.017
 18. Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr*. 2013;16(7):1306-13. doi:10.1017/S1368980012003588
 19. Kaya T, Akçay EÜ, Ertürk Z, Ergenç H, Tamer A. The relationship between vitamin D deficiency and erythrocyte sedimentation rate in patients with diabetes. *Turk J Med Sci*. 2018;48(2):424-429. doi:10.3906/sag-1712-28
 20. Yan X, Zhang N, Cheng S, Wang Z, Qin Y. Gender Differences in Vitamin D Status in China. *Med Sci Monit*. 2019;25:7094-7099. doi:10.12659/MSM.916326
 21. Vallejo MS, Blümel JE, Arteaga E, et al. Gender differences in the prevalence of Vitamin D deficiency in a southern Latin American country: a pilot study. *Climacteric*. 2020;23(4):410-416. doi:10.1080/13697137.2020.1752171
 22. Lin L, Zhang L, Li C, Gai Z, Li Y. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(10):984-995. doi:10.2174/1389203720666190807130504
 23. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Vitamin D and Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):250-268. doi:10.2174/1570161118666200317151955
 24. Ometto F, Stubbs B, Annweiler C, et al. Hypovitaminosis D and orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34(6):1036-43. doi:10.1097/HJH.0000000000000907
 25. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens*. 2019;21(5):546-554. doi:10.1111/jch.13521
 26. Palma JA, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. *Continuum (Minneapolis)*. 2020;26(1):154-177. doi:10.1212/CON.0000000000000816
 27. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567-1582. doi:10.1007/s00415-016-8375-x
 28. Chisholm P, Anpalahan M. Orthostatic hypotension: pathophysiology, assessment, treatment and the paradox of supine hypertension. *Intern Med J*. 2017;47(4):370-379. doi:10.1111/imj.13171

Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması**Investigation of the Effectiveness of Low-Level Laser Therapy for Chronic Low-Back Pain Patients**¹Zehra ATLI, ²Elif YAKŞI, ²Mustafa Fatih YAŞAR¹Erzurum Hıms Şehit Yavuz Yürekseven Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Erzurum, Türkiye
²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Bolu, TürkiyeZehra Atlı: <https://orcid.org/0000-0001-6513-0701>Elif Yakşı: <https://orcid.org/0000-0003-1534-8205>Mustafa Fatih Yaşar: <https://orcid.org/0000-0001-6715-8388>**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmanın amacı; kronik bel ağrılı hastalarda düşük yoğunluklu lazer (DYL) tedavisinin ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya, üç aydan uzun süre bel ağrısı şikayeti olan, 18-65 yaş arası 40 hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara (n=20) DYL+egzersiz tedavisi; ikinci gruptaki hastalara (n=20) yalnızca egzersiz tedavisi 15 seans olacak şekilde uygulandı. Hastalar tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) dönemde değerlendirildi. Hastaların ağrı şiddeti değerlendirildi. Vizüel Analog Skala (VAS) ile, fonksiyonel durumu Modifiye Oswestry Bel Ağrısı Engellilik Anketi (MOS) ile, yaşam kalitesi ise Short Form-36 (SF-36) ile değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grupta VAS ve MOS skorlarında TS'de TÖ'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0,05). Gruplar arası karşılaştırmada VAS ve MOS değerlerinde TS 'de DYL lehine istatistiksel olarak anlamlı düzelleme saptandı (p<0,05).

Sonuç: Kronik bel ağrısında DYL tedavisinin ağrı kontrolü ve fonksiyonel durumda iyileşmede etkili olduğu gösterilmiş olsa da yaşam kalitesi üzerine etkileri saptanamamıştır. Bu konuda daha geniş kapsamlı, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Düşük yoğunluklu lazer tedavisi, egzersiz, kronik bel ağrısı

ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate the effects of low-level laser therapy (LLL) on pain, functional status, and quality of life.

Materials and Methods: 40 patients between the ages of 18-65, with low back pain longer than three months, were included in the study. The patients were randomly divided into two groups. The first group (n=20) were treated with LLLT and exercise combination, the second group (n=20) were only given 15 sessions of therapeutic exercise. The patients were evaluated during pre and post-treatment periods. Visual Analogue Scale (VAS), Modified Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (MOL PDQ), and Short Form-36 (SF-36) were used to assess the pain severity, functional status, and quality of life of the patients respectively.

Results: There is a statistically significant decrease detected in post-treatment VAS and MOL PDQ scores compared to pre-treatment scores for both groups (p<0.05). A statistically significant improvement in post-treatment VAS and MOL PDQ scores were found in favor of LLLT in the comparison between the groups (<0.05).

Conclusion: Although LLLT has been proved to be effective in pain control and functional status of chronic low back pain, it does not effect on quality of life. There is a necessity for comprehensive, randomized controlled trials on this topic.

Keywords: Chronic low-back pain, exercise, low-level laser

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mustafa Fatih Yaşar
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, 14020-Bolu, Türkiye
Tel: +905062846929
E-mail: mustafafy@hotmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 12/01/2022
Kabul Tarihi/ Accepted: 17/04/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

GİRİŞ

Bel ağrısı çoğu insanın hayatının bir döneminde yaşadığı yaygın bir kas iskelet sistemi sorunudur. Tüm dünyada yaygın olarak görülen bel ağrısı, disabiliteye neden olarak tıbbi harcamalarda artışa ve iş gücü kaybına neden olan yaygın bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bel ağrısı etyolojisinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Hastaların % 85-90'ında belirli bir etyolojik faktör bulunamaz ve sıklıkla bel kaslarının, tendonların ve ligamanların strese veya zorlanmaya maruz kalması sonucu ortaya çıkar. Bel ağrısı epizodunun yıllık insidansı %1.5 ile %36 arasında değişmektedir. Atak sonrası 1 yıllık rekürrens oranı %24-80 arasındadır, bunun sonucunda hastaların ortalama % 20'sinde disabiliteye neden olabilen kronik problemler görülür.^{1,2}

Kronik bel ağrısı, bacak ağrısı olsun ya da olmasın, kosta sınırının altında ve alt gluteal kıvrımların üzerinde lokalize ağrı, kas gerginliği veya sertlikle karakterize, 12 hafta veya daha uzun süre devam eden ağrıdır.³ Kronik bel ağrısında tedavinin amacı ağrı kontrolü sağlamak, hastaların günlük aktivitelerine devam etmelerini sağlamak, disabiliteyi önlemek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedavide farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler kombine olarak kullanılmaktadır.⁴ Analjezik ilaçların yan etkileri nedeniyle, fizik tedavi uygulamaları giderek önem kazanmaktadır. Hotpack (sıcak paket), terapötik ultrason (US), transkutanöz elektrik sinir stimülasyonu (TENS), düşük yoğunluklu lazer (DYL), Pulsed ElectroMagnetic Field (PEMF) gibi tedavi modaliteleri kronik bel ağrısı tedavisinde kullanılmaktadır.⁵

Kas iskelet sistemi hastalığına bağlı oluşan akut veya kronik ağrı tedavisinde kullanılan fizik tedavi modalitelerinden biri de düşük yoğunluklu lazer tedavisidir.^{6,7} Lazer (LASER; Light Amplification of Stimulated Emission of Radiation) invaziv olmayan, non-iyonize, monokromatik ve polarize elektromanyetik yüksek konsantrasyonlu bir ışık demetidir. Lazer tedavisinin temel etki mekanizması doku stimülasyonudur. Bu uyarıyı hücre, vasküler yapı, interstisyel doku ve immün sistem seviyelerinde, dokularda herhangi bir ısı artışı yapmadan sağlar. DYL, biyolojik sistemlerde doku rejenerasyonunu sağlamak, inflamasyonu azaltmak ve ağrıyı kontrol etmek amacıyla kullanılan özel bir lazer türüdür.⁸

DYL tedavisinin birçok hücresel süreci etkilediği gösterilmiş olsa da etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Laboratuvar çalışmalarda DYL'nin kollajen üretimini uyardığı, DNA sentezi üzerinde etkili olduğu, doku iyileşmesi, bağ onarımı,

fibroblast proliferasyonu, biyostimülan etkileri olduğu bildirilmiştir.⁹

Kronik bel ağrılı hastalarda düşük yoğunluklu lazer tedavisi kullanılmasına karşın, veriler çok sınırlıdır. Bizim çalışmamızda düşük yoğunluklu lazer tedavisinin kronik bel ağrılı hastalarda ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL VE METOT

Etik Komite Onayı: Çalışma; prospektif, randomize kontrollü olarak planlandı. Araştırma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüş ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 21.07.2020, karar no: 184) onay alınmıştır. Katılımcılar çalışma protokolüne göre önceden hazırlanan "Gönüllü Bilgilendirme Formu" ile çalışmanın amacı, süresi, araştırma kapsamında uygulanacak olan tedavi yöntemleri, takiplerde karşılaşılabilecek olası yan etkiler ve sorunlar hakkında, yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi. "Gönüllü Onam Formu" imzalatılarak çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların yazılı olarak onamı alındı.

Katılımcılar: Araştırma amacıyla Temmuz - Ekim 2020 tarihleri arasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 40 katılımcı çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri 18-65 yaş arasında olmak ve 3 aydan uzun süren bel ağrısı varlığıydı. Bel bölgesine majör travma veya cerrahi girişim öyküsü, inflamatuvar hastalık varlığı, malignite öyküsü, majör psikiyatrik bozukluk, kardiyak pacemaker mevcut olması, kanama diyatezi ve akut enfeksiyonu olan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı.

Katılımcıların klinik ve demografik verileri kaydedildi. Anamnez bilgileri alınarak klinik muayeneleri yapıldı. Mevcut laboratuvar ve radyolojik tetkikleri olası ayırıcı tanıları açısından değerlendirildi. Ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi değerlendirmeleri, tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) olmak üzere iki defa yapıldı.

Değerlendirme Yöntemleri

Ağrı Değerlendirmesi: Bel ağrısının şiddetini ölçmek amacıyla Vizuel Analog Skala (VAS) kullanıldı.¹⁰ Bu amaçla hastadan 0-10 cm'lik bir çizgi üzerinde 0: ağrı yok, 10: olabilecek en şiddetli ağrı olmak üzere ağrısının şiddetini işaretlemesi istendi.

Fonksiyonel Durum Değerlendirmesi: Fonksiyonel durum değerlendirmesi için her biri 0-5 arası puanlandırılan toplam 10 sorudan oluşan Modifiye Oswestry Ağrı Sorgulama Formu (MOS) kullanıldı. Bu ölçekte ağrı şiddeti, kişisel bakım, kaldırma, yürüme, oturma, ayakta durma, uyuma, sosyal hayat,

seyahatte ağrı ve ağrının değişme derecesi sorgulandı. Bu ölçekte 1-10 puan arası hafif fonksiyonel yetersizlik, 11-30 puan arası orta fonksiyonel yetersizlik, 31-50 puan arası ağır fonksiyonel yetersizlik olarak değerlendirilir.^{11,12}

Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi: Yaşam kalitesi değerlendirmeleri Kısa Form-36 (SF-36) ile yapıldı. Fiziksel fonksiyon, fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları, sosyal fonksiyon, emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, mental sağlık, enerji/canlilik, ağrı ve genel sağlık algısı algılanması olmak üzere 8 bölümden oluşur. Ayrıca bir soru da kişinin sağlık değişimini değerlendirmektedir. Alt ölçekler sağlığı 0-100 arasında bir puan (0 kötü sağlık durumu, 100 iyi sağlık durumu) ile değerlendirir.¹³

Katılımcılar DYL grubu (G1) ve kontrol grubu (G2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Randomizasyon Microsoft Excel© 2013 programının rastgele sayı üretme fonksiyonu kullanılarak hazırlanan ardışık sıralı liste kullanılarak yapıldı. Gür ve ark⁹ 2003 yılında yaptığı çalışmada saptanan VAS skorlarına göre $\alpha < 0,05$ ve $\beta = \%80$ elde etmek için her grup için minimum 17 katılımcı olmak üzere toplam 34 katılımcının çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

Tedavi: Katılımcılar tedavi yöntemi ve oluşabilecek yan etkiler konusunda bilgilendirildi. Birinci gruptaki katılımcılara lomber bölgeye yönelik egzersizlere ek olarak DYL tedavisi uygulandı. İkinci gruptaki katılımcılara yalnızca lomber bölgeye yönelik egzersizler verildi.

Egzersiz Tedavisi: Lomber izometrik güçlendirme, karın kasları güçlendirme, düz bacak kaldırma, kalça fleksörleri germe, hamstring germe, pelvik tilt, köprü kurma ve fleksibilite egzersizleri arasından klinik değerlendirme sonucunda bireye özel olarak belirlendi. Egzersiz eğitim programında tüm katılımcıların günde 2 set halinde, her hareketi en az 5 tekrar ile başlayarak, 1 hafta sonrasında 10 tekrar olacak şekilde 3 hafta boyunca yapmaları istendi.

Katılımcılar, egzersiz programına uyumun artırılması ve egzersize devamlılığın sorgulanması için haftalık telefon görüşmesi ile takip edildi.

Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisi: Düşük yoğunluklu lazer tedavisi amacıyla diod lazer cihazı (BTL-4000 Series Laser Topliner, BTL Industries Ltd., Cleveland, UK) ile uygulandı. Bu cihaz maksimum gücü 30mW olan, 685nm dalga boyunda lazer ışını üreten 3b sınıfı bir lazer cihazıdır. Hasta yüz üstü yatar pozisyonda, 32j/cm² dozda, frekans sürekli olarak, cihazın 1cm² alana etkili lazer probu ile L1-S3 arası lumbosakral paravertebral bölgede 6 noktaya toplam 15 dakika olacak şekilde lazer tedavisi verildi. Tedavi 3 hafta boyunca haftada 5 seans olacak şekilde toplam 15 seans uygulandı.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 20.0 versiyonu kullanıldı. Tüm değerlendirme parametreleri için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Başlangıçta iki grup arasındaki normal dağılımın değerlendirilmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Grup içi değişikliklerin karşılaştırılmasında Paired Sample T test, Wilcoxon Signed Ranks testleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U, Independent -T Test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastalardan DYL grubunun yaş ortalaması 56,0±8,2, kontrol grubunun yaş ortalaması 53,6±10,1 olarak saptandı. Hastaların 32'si (%80) kadın, 8'i (%20) erkekti. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ değerleri açısından başlangıç değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların gruplara göre karakteristikleri ve demografik verileri.

		DYL	KG	p ^a
Yaş (Ort±SD)		56,0±8,2	53,6±10,1	0,416
Cinsiyet(%)	Erkek	4(%20)	4(%20)	1,000
	Kadın	16(%80)	16(%80)	
BMI (Ort±SD)		32,1±5,8	29,9±4,2	0,179
Meslek	Ev hanımı	9(%45)	12(%60)	-
	Emekli	3(%15)	4(%20)	
	Memur	1(%5)	2(%10)	
	Öğrenci	1(%5)	1(%5)	
	İşçi	0	1(%5)	
	Diğer	6(%30)	0	

Ort: Ortalama; SD: Standart deviasyon; Min: Minimum; Max: Maksimum; DYL: Düşük yoğunluklu lazer; KG: Kontrol Grubu; $\alpha = 0,05$.

VAS, MOS ve SF-36 değerlerinin TÖ ve TS ortalaması, standart sapma, median, minimum ve maximum değerleri Tablo 2’de verilmiştir.

Grup içi karşılaştırmalarda VAS ve MOS değerlerinde her iki grupta da TS’ de TÖ ‘ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($p<0,001$) ($p<0,05$). Kontrol grubunda grup içi karşılaştırmalarda SF-36 skorlarından “ERG”, “RS” ve “A” alt skorlarında TS’ de, TÖ’ ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($p<0,05$). DYL grubunda TS’de SF-36 alt skorlarından FF, FRG, E/V, RS, A ve SD skorlarında TÖ’ye oranla istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($p<0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada DYL grubunda TS’ de TÖ’ ye göre VAS ve MOS değerleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,05$). TS’ de TÖ’ ye göre gruplar arasında SF-36 skorlarında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda; kronik bel ağrılı hastalarda lazer tedavisinin etkinliğinin araştırılması amacıyla, bir gruba DYL tedavisine ek olarak egzersiz başlanmış, diğer gruba ise yalnızca egzersiz tedavisi başlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre her iki grupta da ağrı azalma ve fonksiyonel iyileşme saptanmış, bu iyileşmenin DYL tedavisi uygulanan grupta daha fazla olduğu gösterilmiştir. Her iki grupta da hastaların yaşam kalitesinde artış görülmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

DYL tedavisinin ağrıyı nasıl azalttığı tam olarak açıklanamamış olsa da pek çok muhtemel mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar arasında; endojen opioid üretiminin ve opioid reseptör bağlanması artması, ağrı eşliğinin yükselmesi, nitrik oksit ve PGE2 üretiminin artması, lokal kan akımında artış, kas spazmının ve

Tablo 2. Klinik verilerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.

		DYL (n=20)	KG (n=20)	p
VAS*	TÖ	7 (5-9)	7 (5-9)	0,023 ^c
	TS	4 (0-9)	5 (2-8)	
	p	<0,001 ^a	<0,001 ^a	
MOS**	TÖ	24,7±6,3	21,3±6,1	0,021 ^d
	TS	10,9±8,1	16,5±6,4	
	p	<0,001 ^b	<0,001 ^b	
FF**	TÖ	48±24	62±19	0,772 ^d
	TS	64±22	66±21	
	p	<0,001 ^b	0,126 ^b	
FRG*	TÖ	0 (0-100)	12 (0-100)	0,478 ^c
	TS	62 (0-100)	37 (0-100)	
	p	0,011 ^a	0,260 ^a	
ERG*	TÖ	33 (0-100)	16 (0-100)	0,555 ^c
	TS	66 (0-100)	83 (0-100)	
	p	0,317 ^a	0,047 ^a	
E/V**	TÖ	45±23	52±21	0,879 ^d
	TS	52±19	51±21	
	p	0,002 ^b	0,779 ^b	
RS**	TÖ	54±20	62±15	0,071 ^d
	TS	60±16	69±15	
	p	0,005 ^b	0,015 ^b	
SF*	TÖ	68(25-100)	93(25-100)	0,404 ^c
	TS	62(25-100)	93(25-100)	
	p	0,339 ^a	0,473 ^a	
A**	TÖ	39±19	49±20	0,945 ^d
	TS	58±20	59±25	
	p	<0,001 ^b	0,034 ^b	
GSA**	TÖ	52±24	59±15	0,421 ^d
	TS	53 ± 20	58±13	
	p	0,585 ^b	0,635 ^b	
SD**	TÖ	38±18	40±18	0,389 ^d
	TS	55±27	47±26	
	p	0,012 ^b	0,110 ^b	

DYL: Düşük Yoğunluklu Lazer; KG: Kontrol Grubu; VAS: Vizuel Analog Skala; MOS: Modifiye Oswestry Ağrı Sorgulama Formu; FF: Fiziksel fonksiyon; FRG: fiziksel rol güçlüğü; ERG: emosyonel rol güçlüğü; E/V: enerji/vitalite; RS: ruhsal sağlık; SF: sosyal fonksiyon; A: ağrı; GSA: genel sağlık algısı; SD; sağlık değişimi; Min: Minimum; Max: Maximu; *: Median (Min-Max); **: Ortalama±SD (Min-Max) ; a: Wilcoxon Testi; b: Paired Sample T test; c: Mann-Whitney U test; d: Independent Sample test..

interstisyel ödemin azalması, mitokondri fonksiyonlarının artması, hücresele düzeyde ATP üretiminin artması, COX2 inhibisyonu, antiinflamatuar sitokinlerin üretiminin artması, nörotransmitter modülasyonu, santral sinaptik aktivite supresyonu, periferel sinir blokajı, A-delta ve C liflerinde inhibisyon bulunmaktadır.^{14,15} DYL biyostimulan etkileri sayesinde ağrı, doku yaralanmaları ve yara iyileşmesi gibi farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁶ Özellikle muskuloskeletal hastalıklara bağlı ağrı ve fonksiyon kısıtlılığı tedavisinde uzun yıllardır klinikte sıklıkla kullanılmaktadır. DYL'nin muskuloskeletal hastalıklara bağlı ağrı tedavisinde etkinliğine dair yapılan bir sistematik derlemede bu tedavi yönteminin etkili olduğu belirtilmiştir.¹⁷ Fibromiyalji sendromunda aktif DYL uygulamasının plasebo lazer uygulamaya oranla, ağrı, yorgunluk, tutukluk, hassas nokta sayısı, depresyon ve anksiyete düzeylerinde anlamlı iyileşme sağladığı belirtilmiştir.¹⁸ Bir metaanalizde ise diz osteoartritli hastalarda, DYL tedavisinin plasebo lazer uygulamasına oranla tedavi bitiminde ve tedavi sonrası takiplerde ağrı ve disabilite kontrolünde daha etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁹

DYL bel ağrılarının tedavisinde de tercih edilen fizik tedavi modalitelerinden biridir. DYL tedavisi, ilk kullanılmaya başladığı günden bugüne kadar gerek ağrı üzerine etkinliği gerekse önemli bir yan etkisinin bulunmaması ile klinikte daha fazla kullanım alanı bulmuştur. Amerikan Hekimler Birliği'nin yayınladığı bir klavuzda non-farmakolojik tedavi yöntemlerinden DYL tedavisinin akut- subakut ve kronik bel ağrılarında kullanılmasına dair güçlü düzeyde kanıt olduğunu bildirmiştir.²⁰ Vallone ve ark.²¹'nin 6 aydan uzun süredir bel ağrısı olan 100 hasta üzerinde yaptığı bir randomize kontrollü çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış; ilk gruba lazer ve egzersiz tedavisi verilmiş, ikinci gruba plasebo lazer ve egzersiz tedavisi verilmiştir. Çalışmada 980 nm GaAlAs diode lazer cihazı kullanılmış; lazer tedavisi haftada 3 gün, egzersiz haftada 5 gün olmak üzere 3 hafta tedavi verilmiştir. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası ağrı değişimi açısından VAS skorları ile değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası VAS skorlarının her iki grupta da azaldığı, lazer+egzersiz grubundaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Djavid ve ark.²², 12 haftadan uzun süredir bel ağrısı olan 53 hastayı 3 gruba ayırmışlar ve birinci gruba düşük yoğunluklu lazer tedavisi, ikinci gruba düşük yoğunluklu lazer ve egzersiz tedavisi, üçüncü gruba da plasebo lazer ve egzersiz tedavisi vermişlerdir. Hastalara 6 hafta boyunca, haftada 2 gün, toplam 12 seans tedavi uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi, tedavi bitimi ve tedavi sonrası 3.ayda VAS, lomber eklem hareket açıklıkları, Schober ölçümleri ve Oswestry

Engellilik Skalası ile değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası değerlendirmelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemişken, 3.ay kontrolünde lazer+egzersiz grubunda sadece egzersiz alan gruba kıyasla tüm sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edilmiştir. Sonuç olarak düşük yoğunluklu lazer tedavisinin uygun egzersiz programı ile kombine edildiğinde kronik bel ağrısı tedavisinde hem ağrıyı hem de engelliliği azaltmada etkili bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Gür ve ark.⁹ kronik bel ağrılı hastalarda tek başına DYL tedavisi, DYL tedavisine ek olarak uygulanan egzersiz tedavisi ve tek başına DYL tedavisinin etkinliğini karşılaştırmıştır. Tüm gruplarda ağrıda anlamlı azalma saptamış olsalar da lazer tedavisi uygulananlarda ağrı seviyelerinde daha fazla azalma saptadıklarını bildirmişlerdir. Tantawy ve ark.²³ kronik bel ağrılı hastalarda lazer fotobiyostimülasyon (LFBM) tedavisinin ultrason tedavisi ve egzersiz uygulanan kontrol grubuna oranla ağrı, disabilite, fonksiyonel durum ve eklem hareket açıklığı üzerinde daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızın verileri bu açıdan literatürle uyumlu görünmektedir.

Bir çok çalışmada kronik bel ağrısı tedavisinde egzersizin ağrıyı azaltmada etkili bir tedavi yöntemi olduğu kabul edilmektedir. Ancak tek başına ağrıyı azaltmada yetersiz kalabildiği ve bu yüzden etkinliğini artırmak için diğer fizik tedavi modaliteleri ile kombine kullanılması da önerilmektedir. Ayrıca uygun ve yeterli egzersiz programının nasıl olacağı ile ilgili de tam bir uzlaşma yoktur.²⁴⁻²⁶ Bu nedenle her hastaya özel egzersiz programı oluşturulmaktadır. Bizim çalışmamızda her iki gruptaki hastalara 3 hafta süre ile egzersiz verildi. Hastaların bel egzersiz programı belirlenirken hastaların klinik değerlendirmeleri sonucunda altta yatan etyopatolojiye uygun egzersizler hastaya özel olarak belirlendi. Bizim çalışmamızda kronik bel ağrılı hastalarda egzersiz uygulamasına eklenen DYL tedavisi ile daha etkin ağrı kontrolü sağlandığı ve fonksiyonel durumun iyileştiği görülmüştür.

Lazerin tedavi edici klinik etkilerini belirleyen pek çok değişken vardır. Bunların başlıcaları dalga boyu, seans sayısı, seans süresidir. Dalga boyu lazerin doku penetrasyon kabiliyetini gösterdiği için tedavide çok önemli bir etkidir. 700-1000nm arası dalga boyları daha iyi dokulara penetre olduğu için özellikle derin dokuların tedavisinde tercih edilmektedir.¹⁴ Çalışmalar incelendiğinde hepsinde farklı dalga boyunda cihaz ile farklı doz, süre ve seans uygulandığı görülmektedir. Bunun asıl nedeni cihaz üreticilerinin pek çok farklı dalga boyunda ve uygulama modu bulduran lazer cihazı üretmesidir. Kronik bel ağrısı tedavisinde DYL tedavisi süresi, seans sayısı, frekansı, dozu ile ilgili net bir konsensus oluşmamıştır. Doğan ve arkadaşları,

kronik bel ağrılı hastalarda iki farklı düşük yoğunluklu lazer tedavisinin etkinliğini kıyaslamış ve ağrı kontrolünde iki lazer tedavisi arasında fark tespit edilmemiştir.²⁷

DYL tedavisinin kronik bel ağrılı hastalarda ağrı üzerine olumlu etkileri olduğu literatürlerde bildirilmişse de yaşam kalitesi üzerine etkileri net olarak kanıtlanamamıştır.^{14,28,29} Çalışmamızı farklı kılan unsur hastaların yaşam kalitesi durumlarının SF-36 ölçeği ile değerlendirilmiş olmasıdır. Bu sonuçlara göre SF-36 ölçeğinin hem fiziksel durum, hem ruhsal durum, hem de ağrı algısı alt değerlendirmelerinde DYL tedavisi ile iyileşme olduğu gözlenmiş, ancak bu iyileşmenin istatistiksel olarak kontrol grubuna bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Literatürlerde kronik bel ağrısı tedavisinde DYL ve plasebo DYL tedavileri arasında ağrı kontrolünde etkileri üzerinde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Khoology ve ark.³⁰ kronik bel ağrılı hastalara DYL ve sham DYL uygulama yapmışlardır. Erken dönemde ağrı, fonksiyonel durum ve spinal hareket açıklığı ölçümlerinde her iki grupta da anlamlı iyileşme saptanmış olsa da 3. ay kontrolünde bu etki yalnızca DYL grubunda devam etmiştir. Ay ve ark.⁶'nın, akut ve kronik bel ağrılı hastalarda düşük yoğunluklu lazer tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 40 akut lomber disk hernili ve 40 kronik lomber disk hernili hasta değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; lomber disk hernisi kaynaklı akut ve kronik bel ağrılı hastaların tedavisinde lazer ve plasebo kıyaslandığında, ağrı şiddeti ve fonksiyonel kapasite açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda plasebo DYL tedavisi uygulanmamış olsa da bu uygulamaların etkinlikleri hakkındaki çelişkili literatür verileri değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızın limitasyonları plasebo grup olmaması nedeniyle DYL tedavisinin plasebo etkileri değerlendirilememiştir. Hem hasta hem uygulayıcının tedavi gruplarına karşı kör olmayışı çalışmamızın gücünü kısıtlayan başka bir faktör olmuştur. Bir diğer kısıtlayıcı faktör ise DYL tedavisinin optimal dozu, süresi, frekansı gibi özellikleri ile ilgili net bir konsensus olmamasıdır. Çalışmamızın protokolü mevcut literatür ve daha önceki yapılmış çalışmalar doğrultusunda oluşturulmuştur.

Sonuç olarak, kronik bel ağrısı tedavisinde DYL tedavisinin ağrı ve fonksiyonel durum üzerine yalnızca egzersiz tedavisine oranla daha etkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte DYL tedavisinin etkinliğini destekleyebilecek daha fazla sayıda hasta içeren, uzun dönem takibin yapıldığı, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca etkin lazer dalga boyu, optimal doz, tedavi süresi belirlenebilmesi için de farklı tedavilerin

karşılaştırıldığı çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

Etik Komite Onayı: Çalışmamız Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 21.07.2020, karar no: 2020/184). Çalışma uluslararası Helsinki Deklarasyonuna uygun gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir: ZA, EY, Denetleme: EY, MFY, Veri Toplama/İşleme: ZA, Analiz/Yorum: ZA, EY, MFY, Yazıyı Yazan: ZA, EY, MFY.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Diğer Bilgi: Bu makale uzmanlık tezinden üretilmiştir.

KAYNAKLAR

- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):769-781.
- Weiner SS, Nordin M. Prevention and management of chronic back pain. *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2010;24(2):267-279.
- Chou R. Low back pain (chronic). *BMJ Clin Evid.* 2010;2010:1116.
- Chou R, Qaseem A, Snow V, ve ark. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007;147(7):478-491. doi:10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006
- Poitras S, Brosseau L. Evidence-informed management of chronic low back pain with transcutaneous electrical nerve stimulation, interferential current, electrical muscle stimulation, ultrasound, and thermotherapy. *Spine J.* 2008;8(1):226-233. doi:10.1016/j.spinee.2007.10.022
- Ay S, Doğan SK, Evcik D. Is low-level laser therapy effective in acute or chronic low back pain? *Clin Rheumatol.* 2010;29(8):905-910. doi:10.1007/s10067-010-1460-0
- Haslerud S, Magnussen LH, Joensen J, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. The efficacy of low-level laser therapy for shoulder tendinopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Physiother Res Int.* 2015;20(2):108-125. doi:10.1002/pri.1606
- Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J Lasers Med Sci.* 2014;5(2):58-62.
- Gur A, Karakoc M, Cevik R, Nas K, Sarac AJ, Karakoc M. Efficacy of low power laser therapy and exercise on pain and functions in chronic low back pain. *Lasers Surg Med.* 2003;32(3):233-238. doi:10.1002/lsm.10134
- Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B.

- The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17(1):45-56.
11. Yakut E, Düğür T, Öksüz Ç, et al. Validation of the Turkish version of the Oswestry Disability Index for patients with low back pain. *Spine*. 2004;29(5):581-585.
 12. Duruoz M, Ozcan E, Ketenci A, Karan A, Kiralp M. Cross cultural validation of the Revised Oswestry Pain Questionnaire (ROPQ) in a Turkish population. *Arthritis & Rheumatism*. 1999;42(9):270-2070.
 13. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş AK. Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12(2):102-106.
 14. Huang Z, Ma J, Chen J, Shen B, Pei F, Kraus VB. The effectiveness of low-level laser therapy for nonspecific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:360. doi:10.1186/s13075-015-0882-0
 15. Kingsley JD, Demchak T, Mathis R. Low-level laser therapy as a treatment for chronic pain. *Front Physiol*. 2014;5:306. doi:10.3389/fphys.2014.00306
 16. Mansouri V, Arjmand B, Rezaei Tavirani M, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Hamdich M. Evaluation of efficacy of low-level laser therapy. *J Lasers Med Sci*. 2020;11(4):369-380. doi:10.34172/jlms.2020.60
 17. Clijsen R, Brunner A, Barbero M, Clarys P, Teymans J. Effects of low-level laser therapy on pain in patients with musculoskeletal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(4):603-610. doi:10.23736/S1973-9087.17.04432-X
 18. Yeh SW, Hong CH, Shih MC, Tam KW, Huang YH, Kuan YC. Low-Level Laser Therapy for Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2019;22(3):241-254.
 19. Stausholm MB, Naterstad IF, Joensen J, ve ark. Efficacy of low-level laser therapy on pain and disability in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031142. doi:10.1136/bmjopen-2019-031142
 20. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, ve ark. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-530.
 21. Vallone F, Benedicenti S, Sorrenti E, Schiavetti I, Angiero F. Effect of diode laser in the treatment of patients with nonspecific chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Photomed Laser Surg*. 2014;32(9):490-494. doi:10.1089/pho.2014.3715
 22. Djavid GE, Mehrdad R, Ghasemi M, Hasan-Zadeh H, Sotoodeh-Manesh A, Pouryaghoob G. In chronic low back pain, low level laser therapy combined with exercise is more beneficial than exercise alone in the long term: a randomised trial. *Aust J Physiother*. 2007;53(3):155-160. doi:10.1016/s0004-9514(07)70022-3
 23. Tantawy SA, Abdelbasset WK, Kamel DM, Al-rawali SM, Alsubaie SF. Laser photobiomodulation is more effective than ultrasound therapy in patients with chronic nonspecific low back pain: a comparative study. *Lasers Med Sci*. 2019;34(4):793-800. doi: 10.1007/s10103-018-2665-8
 24. van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, ve ark. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J*. 2011;20(1):19-39. doi:10.1007/s00586-010-1518-3
 25. Maher CG. Effective physical treatment for chronic low back pain. *Orthop Clin North Am*. 2004;35(1):57-64. doi:10.1016/S0030-5898(03)00088-9
 26. Unde Ayvat P, Aydın ON, Oğurlu M. Algoloji polikliniğine başvuran bel ağrılı hastaların risk faktörleri. *Agri*. 2012;24(4):165-170. doi:10.5505/agri.2012.38258
 27. Koldaş Doğan Ş, Ay S, Evcik D. The effects of two different low level laser therapies in the treatment of patients with chronic low back pain: A double-blinded randomized clinical trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017;30(2):235-240. doi:10.3233/BMR-160739
 28. Yousefi-Nooraie R, Schonstein E, Heidari K, ve ark. Low level laser therapy for nonspecific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005107. doi:10.1002/14651858
 29. Glazov G, Yelland M, Emery J. Low-level laser therapy for chronic non-specific low back pain: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupunct Med*. 2016;34(5):328-341. doi:10.1136/acupmed-2015-011036
 30. Kholoosy L, Elyaspour D, Akhgari MR, Razzaghi Z, Khodamardi Z, Bayat M. Evaluation of the Therapeutic Effect of Low Level Laser in Controlling Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. *J Lasers Med Sci*. 2020;11(2):120-125. doi:10.34172/jlms.2020.21

Koroner Arter Fistülünde Nadir Bir Birliktelik: Vieussens Arterial Halka**A Rare Association in Coronary Artery Fistula: Vieussens Arterial Ring**¹Yakup ALSANCAK, ¹Ahmet Taha ŞAHİN, ¹Muhammed Fatih KALELİ¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Konya, TürkiyeYakup Alsancak: <https://orcid.org/0000-0001-5230-2180>Ahmet Taha Şahin: <https://orcid.org/0000-0002-2928-1059>Muhammed Fatih Kaleli: <https://orcid.org/0000-0001-7649-5503>**ÖZ**

Koroner arter fistülü tanısı için koroner anjiyografi en iyi yöntemdir. Asemptomatik koroner-pulmoner fistüllerde tedavi fistül boyutuna, hasta yaşına, semptom varlığına ve girişimsel işlemin kar/zarar dengesine göre değişmektedir. Genellikle asemptomatik olan bu hastalar koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi veya invaziv koroner anjiyografi esnasında rastlantısal olarak tanı alırlar. Bu vaka sunumunun amacı, Vieussens halkası ve pulmoner fistülün nadir birlikteliğini göstermektir. Bu vaka sunumunda, efor dispnesi şikayeti ile hipertansiyonu, atrial fibrilasyonu ve tip-2 diabetes mellitus olan 82 yaşında bir kadın hasta çalışmaya alınmıştır. Hastanın fiziksel muayenesinde kardiyak oskültasyonda 3/6 sistolik üfürüm saptandı. Hastanın elektrokardiyografisinde, ortalama 80/dk kalp hızında atrial fibrilasyon ritminin olduğu görüldü. Hastanın koroner anjiyografisinde ana koroner distali plaklı, sol anterior proksimal plaklı, sirkumfleks normal, sağ koroner arter normal izlendi. Diagonal arter ve optus marjinal arterden köken alıp pulmoner artere uzanan gelişmiş kollateraller ile sağ koroner arter konus dalından köken alan kollaterallerin pulmoner arterlere uzanan kollaterallerle anastomoz (Vieussens arteriyel halka) yapıldığı izlendi.

Anahtar Kelimeler: Anjiyografi, fistül, koroner, pulmoner, vieussens

ABSTRACT

Coronary angiography is the best method for the diagnosis of coronary artery fistula. Treatment of asymptomatic coronary-pulmonary fistulas varies according to fistula size, patient age, presence of symptoms, and the profit/loss balance of the interventional procedure. These patients, who are usually asymptomatic, are diagnosed incidentally during coronary computed tomographic angiography or invasive coronary angiography. In the case report, it was aimed to show the rare association of Vieussens ring and pulmonary fistula. In this case report, an 82-year-old female patient with exertional dyspnea, hypertension, atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus was included in the study. In the physical examination of the patient, a 3/6 systolic murmur was detected on cardiac auscultation. In the electrocardiography of the patient, atrial fibrillation rhythm was observed at an average heart rate of 80/min. In the coronary angiography of the patient, the main coronary distal plaque, left anterior proximal plaque, normal circumflex and normal right coronary artery were observed. It was observed that developed collaterals originating from the diagonal artery and optus marginal artery extending to the pulmonary artery and collaterals originating from the right coronary artery conus branch anastomose (Vieussens arterial ring) with collaterals extending to the pulmonary arteries.

Keywords: Angiography, coronary, fistula, pulmonary, vieussens

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Muhammed Fatih Kaleli

NEU Meram Tıp Fakültesi Konya Türkiye

Tel: +905454765767

E-mail: mfatihkaleli@gmail.com**Yayın Bilgisi / Article Info:**

Gönderi Tarihi/ Received: 11/02/2022

Kabul Tarihi/ Accepted: 18/03/2022

Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

Atf/ Cited: Alsancak Y ve ark. Koroner Arter Fistülünde Nadir Bir Birliktelik: Vieussens Arterial Halka. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2022;7(2):326-328. doi: 10.26453/otjhs.1072270

GİRİŞ

Koroner arter fistülü, bir koroner arter ile kalp boşluklarından biri veya büyük damarlardan biri arasında miyokardiyal kapiller ağı atlayarak oluşan anormal bağlantıdır. Koroner arter fistülü genellikle koroner anjiyografi esnasında rastlantısal olarak bulu-

nur. Koroner arter fistülünün klinik bulguları; şantın yeri, şantın ciddiyeti ve fistülün tipine göre değişkendir. Koroner arter fistülünün genel popülasyondaki insidansı yaklaşık %0,002 olarak bildirilmektedir. En sık drenaj yeri sağ ventriküldür. Koroner arter fistülü tanısı için koroner anjiyografi en iyi

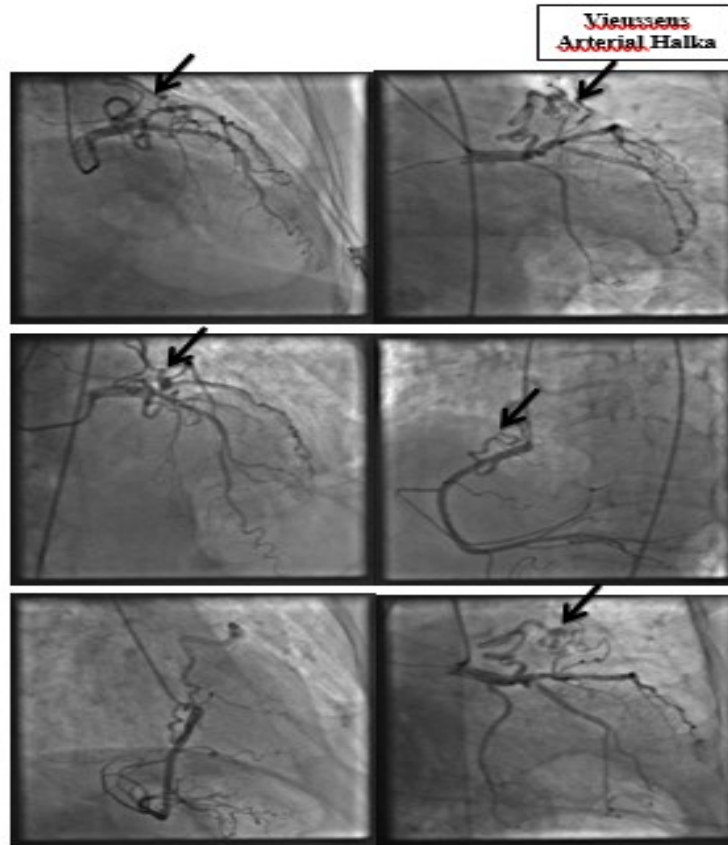
yöntemdir.¹ Fistülün pulmoner gövdeye drenajı vakaların %17'sinde bildirilmiştir. Kalp yetmezliği ve miyokard iskemisi gibi klinik semptom ortaya çıktığında veya asemptomatik bir hastada yüksek akışlı fistül varlığı olduğunda perkütan yada cerrahi müdahale endikedir.² Vieussens halkası, ilerlemiş koroner arter hastalığında interkoroner kollateral damar olması sebebi ile klinik önem kazanan embriyolojik bir kalıntıdır.³ Vieussens arterial halka sağ koroner arter ve sol koroner arter arasında kollateral dolaşım olması durumudur. İlk olarak 1706 yılında Raymond de Vieussens tarafından tanımlanmıştır.⁴ Bu vaka sunumunda Vieussens halkası ve pulmoner fistülün nadir birlikteliğini göstermek amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Etik Komite Onayı: Olgu sunumu için Etik Kurul İznine gerek yoktur. Çalışma uluslararası bildirme, kılavuz vb uygun gerçekleştirilmiştir. Hasta/yakınlarına bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalatılmıştır.

Bilinen hipertansiyonu, atrial fibrilasyonu ve tip 2 diabetes mellitus olan 82 yaş kadın efor dispnesi şikayeti ile başvurduğu dış merkezde çekilen miyokard perfüzyon sintigrafisinde reversibl iskemi bulguları olması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Hastanın fiziksel muayenesinde kardiyak oskültasyonunda mitral odakta mid sistolik kreşendo-

dekreşendo vasfında 3/6 sistolik üfürüm saptandı. Hastanın elektrokardiyografisinde ortalama 80/dk kalp hızında atrial fibrilasyon ritminde olduğu görüldü. Transtorasik ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu normal olarak görüldü. Kapak patolojilerine bakıldığında hafif orta mitral yetmezliği, hafif aort yetmezliği hafif orta derece triküspit yetmezliği görüldü. Pulmoner arter basıncı 40 mmHg olarak değerlendirildi. Necmettin Erbakan üniversitesi tıp fakültesi hastanesinde hastanın tanısı konulduğu tarihlerde BT cihazı arızası ve teknik destek eksikliği sebebi ile Koroner Bilgisayarlı Tomografi tetkiki görülememiştir. Hastanın medikal tedavisi düzenlenerek koroner anjiyografi laboratuvarına alındı. Hastanın koroner anjiyografisinde ana koroner distali plaklı, sol anterior proksimal plaklı, normal sirkumfleks, normal sağ koroner arter izlendi. Diagonal arter ve optus marjinal arterden köken alıp pulmoner artere uzanan gelişmiş kollateraller ile sağ koroner arter konus dalından köken alan kollaterallerin pulmoner arterlere uzanan kollaterallerle anastomoz (Vieussens arteriyel halka) yaptığı izlendi (Resim 1). Hastanın semptomatik olduğu sürece optimal medikal tedavi almaması, takiplerinde hemodinamisinin stabil olması ve ileri yaşı göz önünde bulundurularak hastaya perkütan yada cerrahi tedavi planlanmadı, optimal medikal tedavi ile takip edildi.



Resim 1. Koroner anjiyografi görüntüleri.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Koroner arter fistülleri çok nadir görülen doğumsal anomalilerdir ve tüm konjenital kalp hastalığı vakalarının %0,2 ila %0,4'ünü oluşturur. Ventriküler septal defekt ve pulmoner atrezisi olan pediatrik hastaların %10 unda koroner - pulmoner arter fistülü görülmektedir.⁵ 363 koroner arter fistülü vakasının incelendiği bir çalışmada fistüllerin %50'sinin sağ koroner arterden, %42'sinin sol koroner arterden ve %5'inin her iki koroner arterden kaynaklandığı saptanmıştır.⁶ Güncel çalışmalarda ise en sık sol koroner arter(%84) den kaynaklandığı sonrasında sağ koroner arter (%38)den kaynaklandığı gözlenmiştir.⁵ Anatomik çalışmalara göre Vieussens arterial halka popülasyonda %48 oranında gözlenmektedir.⁷

Vieussens arterial halka sağ koroner arter ve sol koroner arter arasında kollateral dolaşım olması durumudur. Güncel bir çalışmada 3443 hastanın 4 yıl boyunca koroner bilgisayarlı tomografi görüntüleri incelenmiş ve Vieussens arterial halka sıklığı %3,19 olarak gözlenmiştir. Vieussens halkası anatomik çalışmalarda yüksek oranda gözlenirse de görüntüleme çalışmalarında nadir gözlenmektedir.⁸ Sağ koroner sistem ve sol koroner sistem arasında normal koşullarda belirgin basınç farkı olmadığı için mevcut anastomozlardan belirgin kan akımı gözlenmemektedir. Sağ veya sol koroner sistemde anlamlı bir darlık durumunda anastomoz damarları genişleyip düşük basınç olan sisteme kan akımı sağlanmasına sebep olur. Bu sebeple Vieussens arteriyal halka hayat kurtarıcı olabilir.⁸

Bizim vakamızda olduğu gibi hem Vieussens arteriyal halkası olan hem de bunların pulmoner arter ile fistül oluşturduğu vakalar çok nadir gözlenmektedir. Bizim vakamızda hastanın tanısı invaziv koroner girişim esnasında konulmuştur cihaz arızası sebebi ile tanı konma noktasında çok önemli olan bilgisayarlı tomografi kullanılamamıştır. Koroner arter fistülü olan hastalar genelde asemptomatiktir fakat anjina, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve aritmi gibi çeşitli semptomlarla başvurabilirler. Asemptomatik koroner-pulmoner fistüllerde tedavi fistül boyutuna, hasta yaşına, semptom varlığına ve girişimsel işlemin kar/zarar dengesine göre değişmektedir.⁹ Semptomatik koroner ve pulmoner arter arasındaki fistülü olan hastaların tedavisinde oral antikoagülan tedavi, girişimsel endovasküler prosedürler ve cerrahi ligasyon hastaya uygunluğuna göre değerlendirilebilir.²

Bizim vaka sunumumuzun amacı birlikte nadir gözlenen iki anomalinin özelliklerini ve birlikteliğini ortaya koymaktır. Sonuç olarak Vieussens arteriyal halka ve pulmoner fistül birlikteliği nadir gözlenmekle birlikte çeşitli kardiyak semptomlara neden olabilir ve tanı konulmasının ardından birçok parametre göz önüne alınarak tedavi prensibi belirlenir.

Etik Komite Onayı: Olgu sunumu için Etik Kurul İznine gerek yoktur. Çalışma uluslararası bildirge, kılavuz vb uygun gerçekleştirilmiştir. Hasta/yakınlarına bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalatılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir – YA; Denetleme-YA; Malzemeler – ATŞ; Veri toplanması ve/veya işlemesi-ATŞ, MFK; Analiz ve/veya yorum –YA, ATŞ, MFK; Yazıyı yazan – ATŞ, MFK.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

KAYNAKLAR

1. Mangukia CV. Coronary artery fistula. Ann Thorac Surg. 2012;93(6):2084-2092.
2. An X, Guo S, Dong H ve ark. Congenital coronary artery-to-pulmonary fistula with giant aneurysmal dilatation and thrombus formation: a case report and review of literature. BMC Cardiovascular Disorders, 2021;1:1-5.
3. Klein LW, Campos EP. The embryologic origin of vieussens' ring. J Invasive Cardiol. 2019;31(3):49-51.
4. Alsancak Y, Baştuğ S, Yaşar AS, Bayram, NA, Bozkurt E. A rare angiographic image of Vieussens' arterial ring associated with coronary to pulmonary artery fistula. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46(1):78. doi:10.5543/tkda.2017.92805
5. Yun G, Nam TH, Chun EJ. Coronary Artery Fistulas: Pathophysiology, Imaging Findings, and Management. Radiographics. 2018;38(3):688-703.
6. Sandhu JS, Uretsky BF, Zerbe TR, ve ark. Coronary artery fistula in the heart transplant patient. A potential complication of endomyocardial biopsy. Circulation. 1989;79(2):350-356.
7. Hirzallah MI, Horlick E, Zelovitzky L. Coronary artery to main pulmonary artery fistulae via a Vieussens' arterial ring. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2010;4(5):339-341.
8. Doğan N, Dursun A, Özkan H. Vieussens' arterial ring: A rare coronary variant anatomy. Diagn Interv Radiol. 2019;25(2):109-113.
9. Gelmana S, Benina A, Savoja J, Gulatia R, Patankara K, Hua P. A fistula where? Left anterior descending to pulmonary artery fistula. Journal of Medical Cases. 2020;11(10):306-308.

Bilateral Tek Sistem Ektopik Üreter: Erken Tanı ve Başarılı Tedavi**Bilateral Single System Ectopic Ureter: Early Diagnosis and Successfully Treatment**¹Sevim YENER, ²Zekeriya İLÇE, ²Aytekin KAYMAKÇI¹Health Sciences University Umraniye Training and Research Hospital / Department of Pediatric Urology, Istanbul/Turkey²Health Sciences University Umraniye Training and Research Hospital / Department of Pediatric Surgery, Istanbul/TurkeySevim Yener: <https://orcid.org/0000-0002-7327-8228>Zekeriya İlçe: <https://orcid.org/0000-0002-3473-5051>Aytekin Kaymakçı: <https://orcid.org/0000-0002-6147-5566>**ÖZ**

Bilateral tek sistem ektopik üreter (BTSEÜ) ürolojideki en nadir durumlardan biridir. Şimdiye kadar 80'den daha az olgu bildirilmiştir. Altta yatan anomaliye göre değişkenlik göstermekle birlikte bu hastalarda inkontinansın yönetimi zordur. Trigon ve mesane boynu bölgesinin yetersiz gelişmesi nedeniyle üriner kontinans ve uzun kuru aralıkların elde edilmesi son derece nadirdir. Burada üriner diversiyona veya mesane boynu rekonstrüksiyonuna gerek kalmadan sadece üreterik reimplantasyon yapılarak tatmin edici üriner kontinans ve mesane kapasitesiyle birlikte normal böbrek fonksiyonları sağlanan BTSEÜ olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ektopik üreter, hidroureteronefroz, inkontinans

ABSTRACT

Bilateral single system ectopic ureter (BSSEU) is one of the rarest conditions in urology. Fewer than 80 cases have been reported so far. Although it varies according to the underlying anomaly, incontinence is difficult to manage in these patients. Urinary continence and long dry intervals are extremely rare due to insufficient development of the trigone and bladder neck region. Here, we present a case of BSSEU, with satisfactory urinary continence and bladder capacity, as well as normal renal functions, by ureteric reimplantation without the need for urinary diversion or bladder neck reconstruction.

Keywords: Ectopic ureter, hydronephrosis, incontinence

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Sevim Yener
Elmalıkent, Adem Yavuz Cd., 34764 Ümraniye/İstanbul
Tel: +90 (216) 632 18 18
E-mail: sevimyener@msn.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 01/03/2022
Kabul Tarihi/ Accepted: 08/04/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/06/2022

Atf/ Cited: Yener S and et al. Bilateral Single System Ectopic Ureter: Early Diagnosis and Successfully Treatment. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2022;7(2):329-332. doi: 10.26453/otjhs.1080441

INTRODUCTION

An ectopic ureter is an opening in a region other than the posterolateral aspect of the trigon.¹ Despite this embryological absence of the bladder neck and trigon, some patients achieve continence with bladder neck reconstruction or ureter reimplantation alone without urinary diversion. Here, we present a bilateral single system ectopic ureter case who became continent with bilateral ureter reimplantation and whose bilateral renal functions were preserved. In this case, we aimed to present a case with bilateral single system ectopic ureter, no dysplastic kidney, and postoperative continence.

CASE

Certificate of consent has been received. Ethics committee approval is not required for case report.

A three-month-old female patient presented with recurrent urinary tract infection and fever since birth. Renal function tests were found to be normal (creatinine 0.4 mg/dl). There was pyuria in the complete urinalysis and Escherichia Coli (100,000 CFU/ml) growth in the urine culture. Ultrasonography revealed bilateral grade 1 hydronephrosis. The bladder was found to be normal. Antibiotic prophylaxis treatment was started. Voiding cyst-

ourethrography was performed under sterile urine conditions. Grade 4 vesicoureteral reflux was observed on the left and grade 5 reflux on the right in the voiding phase. Bladder capacity was normal (Figure 1).

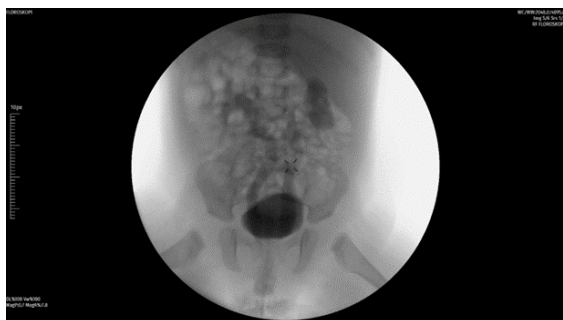


Figure 1. Voiding cystourethrography image (bilateral vesicoureteral reflux).

In the static kidney scintigraphy of the patient, radiopharmaceutical involvement in both renal parenchyma was sufficient and the contours of the kidneys were regular. There was a hypoactive area secondary to the medial side of the right kidney to the posterior pelvicalyceal structures. The contribution of the right kidney to the total renal function was 53.2%, and the contribution of the left kidney was 46.8%.

Diagnostic cystoscopy was performed at the age of 6 months in the patient whose symptomatic urinary tract infection continued under prophylaxis. Bilateral ectopic opening orifices was observed at the level of

the urethra-bladder neck at the level of 10 and 2 o'clock. No other intra vesical orifice was observed. Trigone development was not complete, but insufficient. Retrograde pyelography was performed by passing catheters through both very wide orifices with ectopic opening orifices. Bilateral wide tortuous ureter and dilated pelvicalyceal structures were observed. Bladder capacity was found to be approximately 40 ml, a volume suitable for the expected bladder capacity. Bilateral ureteral reimplantation was performed at the age of 12 months (Figure 2).

During the release of the patient's ectopic ureters, aggressive dissection of the bladder neck was avoided with an extravesical approach. In accordance with the Politano Leadbetter method, the ureters were first released with an extravesical approach and then ureteroneocystostomy was completed with an intravesical approach. No additional procedures were performed, except gentle dissection of the bladder neck to prevent incontinence.

Postoperative 6th and 12th months follow up while bilateral kidney sizes and parenchymal thicknesses were within normal limits, grade 2 pelvicaliectasia was observed in the right kidney in the urinary ultrasonography in the postoperative 6th month follow-up. In the DMSA control at the 12th and 18th months, bilateral renal scar was absent and its functions were normal. There was no reflux in her perioperative voiding cystourethrography. Bladder capacity was 110 ml (Expected bladder capacity:120 ml). It was observed that the patient's urinary continence was achieved at the age of 2 years.

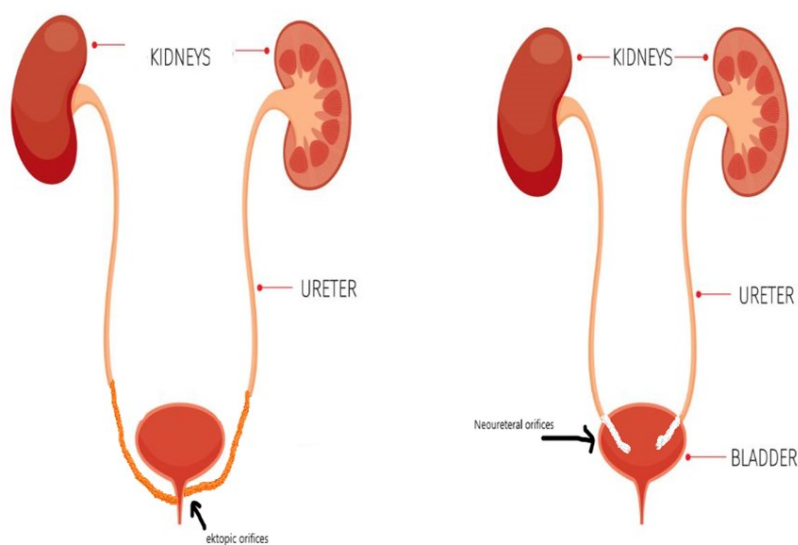


Figure 2. Preoperative ectopic opening schematic drawing (left side), postoperative ureteral reimplantation schematic drawing (right side).

DISCUSSION AND CONCLUSION

About 80% of ectopic ureters are associated with the duplex system. Single system ectopias are less common (10-20%), while BSSEU's are even rarer.^{1,2} Ensuring continence is the most important issue in the management of BSSEU. This anomaly is seen more frequently in female patients.^{3,4} The most common presentation symptoms are urinary tract infection, incontinence, and kidney failure.⁵ Preservation of kidney functions is the main goal in these patients, as in other anomalies. Discussions continue about whether to use only ureteral reimplantation or augmentation and bladder neck reconstruction with ureteral reimplantation or continent-urinary diversion and bladder neck closure in treatment planning. Kesavan et al. reported that the bladder neck and trigone were not developed in 75% of bilateral ectopic ureter cases and in 54% of unilateral ectopic ureter cases.⁶ Heuser reported that ureteral reimplantation alone cannot solve the problem of continence due to insufficient development of the trigone and bladder neck.⁷ Therefore, when deciding on surgery in children with bilateral single system ectopic ureter, subsequent surgical procedures should be kept in mind. Various procedures have been described in the literature by Young-Dees-Leadbetter, Kropp, including the pubovaginal sling to increase the artificial sphincter and bladder neck resistance. Jayanthi et al. reported that all patients were incontinent in their series consisting of 6 female and 1 male patients.⁸ To prevent incontinence, a total of 8 surgical interventions were performed to increase bladder outlet resistance; Young-Dees-Leadbetter in 3 patients, Kropp in 2 patients, Stamey in 1 patient, Burch in 1 patient, and pubovaginal sling procedure in 1 patient. According to this study, Jayanthi et al. suggested that day and night continence was achieved only with bladder neck closure, appendicovesicostomy and augmentation.

Shimada et al. successfully treated two cases with hypoplastic bladder and BSSEU with staged surgery.⁹ In the staged surgery, ureterovesicostomy was first performed between the dilate ureter and the lateral wall of the bladder. The purpose of performing ureterovesicostomy is stated to increase bladder capacity. When sufficient bladder capacity was reached, ureterocystostomy was performed. In these two patients, urinary incontinence was achieved without bladder augmentation and bladder neck surgery. The first point that attracted attention in our case was the absence of scarring in the kidneys despite the presence of recurrent urinary tract infection and the preservation of both renal functions. Sufficient bladder capacity was also determined as the second noteworthy positive data. We did not need a surgical procedure to increase the bladder capacity since it was determined that the bladder capacity of

the patient was sufficient during the diagnosis process. We did not have the chance to evaluate the continence at the age when the surgical procedure was planned, but it was observed that continence was achieved by the age of 2 years in the follow-up. A study supporting our data and results has also been reported by Podesta. He reported that a bladder with BSSEU is not necessarily under-capacity and that most patients can achieve normal bladder function and capacity with satisfactory continence, urethral normal voiding pattern.¹⁰

Our patient underwent bilateral ureteral reimplantation (Politano Leadbetter technique) and it was observed that the patient was completely continent in the follow-up. Therefore, we think that aggressive reconstructive surgery can be avoided by performing ureteral reimplantation alone in some patients with BSSUE. In rare cases, the bladder may not develop enough storage capacity to prevent incontinence.

In conclusion, the bilateral extravesical approach provided a good assessment of the location of ectopic openings and a controlled bladder neck dissection. Ureteroneocystostomy was completed with intravesical and trigone evaluation. We think that aggressive surgery should be avoided while performing bladder neck dissection in order to preserve sphincter function in cases with bilateral ectopic ureteral opening. In addition, the trans sphincteric opening of the ectopic ureters provided sufficient bladder capacity. We think that this situation has a positive effect on ensuring continence. In cases with small bladder capacity we think that this problem can be solved by performing augmentation with colocoloplasty or cecocoloplasty to enlarge the bladder capacity.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval is not required for case report. The patient / relatives have signed an informed consent / consent form, and the study was conducted in accordance with international declaration, guideline, etc.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Author Contributions: Concept – SY, AK; Supervision – AK, Zİ; Materials – SY; Data Collection and/ or Processing – SY, AK; Analysis and/ or Interpretation – SY, Zİ, AK; Writing –SY, AK.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Other Information: Congress presentation, 16th Turkish Pediatric Urology Congress, 26-28 November 2021 (Oral Presentation) Bilateral Single System Ectopic Ureter: Early Diagnosis and Successfully Treatment

REFERENCES

1. Meisheri IV, Bhatnagar SN. Bladder capacity in single system ectopic ureter with solitary kidney. *BHJ*. 2006;48(1):168-171.

2. Redman JF, Lightfoot ML, Reddy PP. Bilateral single system ectopia in a boy. *Urology*. 2002;60(3): 514.doi:10.1016/S0090-4295(02)01820-4
3. Gangopadhyaya AN, Upadhyaya VD, Pandey A, et al. Single system ectopic ureters in females: A single centre study. *J Indian Assoc Paediatr Surg*. 2007;12(4):202–205.
4. Chowdhary SK, Lander A, Parashar K, Corkery JJ. Single system ectopic ureter: a 15-year review. *Pediatr Surg Int*. 2001;17:638-641.doi:10.1007/s003830100011
5. Ritchey ML, Kramer SA, Benson Jr RC, Kelalis PP. Bilateral single ureteral ectopia. *Eur Urol*. 1988;14(1):41-45. doi:10.1159/000472895
6. Kesavan P, Ramakrishnan MS, Fowler R. Ectopia in unduplicated ureters in children. *Br J Uro*. 1977;49(6):481-493. doi:10.1111/j.1464-410x.1977.tb04188.x
7. Heuser M, Zoller G, Seseke F, Zappel H. Bladder dysfunction in children with single ectopic ureters. *J Pediatr Surg*. 2002; 37(5):15-17.
8. Jayanthi VR, Churchill BM, Khoury AE, McLorie GA. Bilateral single ureteral ectopia: difficulty attaining continence using standard bladder neck repair. *J Urol*. 1997;158(5):1933-1936. doi:10.1016/s0022-5347(01)64184-3
9. Shimada KHS, Taguchi K, Ikoma F. Clinical analysis of children with bilateral single ectopic ureter and single ectopic ureter in a solitary kidney. *Jpn J Pediatr Surg*.1992;28:356-363.
10. Podesta E, Scarsi PL, Di Rovasenda E, Ferretis, Magillo, Doderò P. Vesical continence in bilateral ectopic single ureters. *J Urol*.2001;165:2363-2365. doi:10.1097/00005392-200106001-00036