

11. | 2. | 2022

cilt  
volume

sayı  
issue

ağustos  
august

ISSN: 1305-4392

e-ISSN: 2147-1800

# Abant Tıp Dergisi

(abantmedj)

Abant Medical Journal



# Abant Tıp Dergisi

## Abant Medical Journal

Cilt/Volume:11 Sayı/ Issue: 1 - Nisan / April 2022  
e-ISSN: 2147-1800

### SAHİBİ / OWNER

**Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU** - abantmedj@ibu.edu.tr  
Dean of Medical Faculty of Bolu Abant Izzet Baysal University, Bolu - Türkiye

### BİLİMSEL YAYIN VE DERGİLER KOORDİNATORLÜĞÜ / SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND JOURNALS COORDINATOR

**Assoc. Prof. Dr. Mustafa YİĞİTOĞLU** - mustafayigitoglu@ibu.edu.tr  
Coordinator, Bolu Abant Izzet Baysal University, Bolu - Türkiye

**Assist. Prof. Dr. Can DOĞAN** - can.dogan@ibu.edu.tr  
Coordinator Assistant, Bolu Abant Izzet Baysal University, Bolu - Türkiye

**Assoc. Prof. Dr. Fatma DEMİRAY AKBULUT** - demiray\_f@ibu.edu.tr  
Coordinator Assistant, Bolu Abant Izzet Baysal University, Bolu - Türkiye

### BAŞ EDİTÖR/ EDITOR IN CHIEF

**Assoc. Prof. Dr. Murat ALIŞIK** - muratalisik@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Bolu - Türkiye

### BAŞ EDİTÖR YARDIMCILARI/ DEPUTY EDITOR IN CHIEF

**Assoc. Prof. Dr. Semih BOLU** - semih.bolu@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Department of Child Health and Diseases, Bolu - Türkiye  
**Assist. Prof. Dr. Elif YAKŞI** - elifyaksi@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Bolu - Türkiye

### ALAN EDİTÖRLERİ/ FIELD EDITORS

**Prof. Dr. Akcan AKKAYA** - akcanakkaya@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Bolu - Türkiye  
**Prof. Dr. Fatih ULAŞ** - fatihulas@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Bolu - Türkiye  
**Prof. Dr. Hikmet TEKÇE** - hikmettekce@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Bolu - Türkiye  
**Prof. Dr. İbrahim EREN** - ibrahimeren@sdu.edu.tr  
Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Isparta -Türkiye  
**Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL** - ibrahimkurtul@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Bolu - Türkiye  
**Prof. Dr. Mahmoud MUSTAFA** - m.Al-mustafa@ju.edu.jo  
An-najah National University, Medical Faculty, Department of Urology, Nablus, Palestine  
**Prof. Dr. Şehmus ERTOP** - drsertop@beun.ibu.edu.tr  
Zonguldak Bulent Ecevit University, Department of Internal Medicine, Zonguldak -Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Akif GÜNEŞ** - akif.gunes@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Department of Otorhinolaryngology, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Akif Hakan KURT** - hakankurt@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Department of Medical Pharmacology, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Ashi ÇELEBİ TAYFUR** - ashi.celebitayfur@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Elif KARALI** - elifkarali@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Department of Otorhinolaryngology, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Erkan KILINÇ** - erkankilinc@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Fatma AVCIOĞLU** - fatmaavcioglu@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Güray CAN** - guraycan@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Mehmet Özgür YİS** - ozgurmehmetyis@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Mustafa BEHÇET** - mustafabehcet@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ** - nadire.kucukoztas@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Sebahat GÜCÜK** - sebahatgucuk@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN** - tubaduman@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Bolu - Türkiye  
**Assist. Prof. Dr. Ali Can ÖNAL** - acan.onal@beun.edu.tr  
Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Medical Pathology, Zonguldak - Türkiye  
**Assist. Prof. Dr. Emrullah SÖĞÜTDELEN** - emrullahsogutdelen@ibu.edu.tr  
Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Bolu - Türkiye

**Assist. Prof. Dr. Mehmed Uğur IŞIK** - mehmedugur@windowslive.com  
Kastamonu University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kastamonu -Türkiye  
**Assist. Prof. Dr. Murat YILMAZ** - murat.yilmaz@ibu.edu.tr  
Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Bolu – Türkiye  
**Assist. Prof. Dr. Mustafa Enes DEMİREL** - mustafaenesdemirel@ibu.edu.tr  
Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Bolu - Türkiye  
**Assist. Prof. Dr. Samet ŞAHİN**- sametsahin@mu.edu.tr  
Muğla Sıtkı Koçman University, Department of General Surgery, Muğla -Türkiye  
**Assist. Prof. Dr. Tacettin AYANOĞLU** - tacettinayanoglu@ibu.edu.tr  
Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Bolu - Türkiye  
**Assist. Prof. Dr. Yunus YILMAZSOY**- yunusyilmazsoy@ibu.edu.tr  
Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Bolu - Türkiye  
**Dr. Ayşegül DANIŞ** - ayseguldanis7@gmail.com  
BAIBU İzzet Baysal Training and Research Hospital, Pediatric Neurology, Bolu - Türkiye  
**Dr. Tuğba ALIŞIK** – dr.tugbaakkoyun@hotmail.com  
BAIBU İzzet Baysal Physical Treatment and Rehabilitation Training and Research Hospital, Physical Medicine and Rehabilitation, Bolu - Türkiye

#### **YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD**

**Prof. Dr. Ali KILIÇGÜN**  
Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Bolu – Türkiye  
**Prof. Dr. Fatma TÖRE**  
Biruni University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Istanbul - Türkiye  
**Prof. Dr. Fuat AKPINAR**  
Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Istanbul - Türkiye  
**Prof. Dr. Hülya ÖZTÜRK**  
Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Bolu - Türkiye  
**Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR**  
Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara – Türkiye  
**Prof. Dr. Mustafa ŞİT**  
Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Bolu – Türkiye  
**Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ**  
Health Sciences University Gülhane Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Ankara - Türkiye  
**Prof. Dr. Ömer ANLAR**  
Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara – Türkiye  
**Prof. Dr. Safiye GÜREL**  
Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Bolu - Türkiye  
**Prof. Dr. Seyit Ali KAYIŞ**  
Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Bolu - Türkiye  
**Prof. Dr. Yusuf Özgür BİÇER**  
Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Akif Hakan KURT**  
Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Bolu - Türkiye  
**Assoc. Prof. Dr. Mehmet Özgür YİS**  
Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Bolu – Türkiye  
**Assist. Prof. Dr. Görker SEL**  
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Department of Obstetrics and Gynecology, Zonguldak - Türkiye  
**Assist. Prof. Dr. Hamdi AFŞİN**  
Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Bolu – Türkiye  
**Dr. Khadijeh TAIYARI**  
Cardiff University, Centre for Trials Reserach, Cardiff- Galler  
**Dr. Muhammad AKHLAQ**  
Gomal University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Dera Ismail Khan – Pakistan

#### **İNGİLİZCE DİL EDİTÖRLERİ / ENGLISH LANGUAGE EDITORS**

**Assist. Prof. Dr. Ömür Gülsüm DENİZ** - omur.deniz @ibu.edu.tr  
Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Bolu – Türkiye

#### **İSTATİSTİK EDİTÖRLERİ / STATISTICAL EDITORS**

**Assist. Prof. Dr. Oya KALAYCIOĞLU** - oyakalaycioglu@ibu.edu.tr  
Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Bolu - Türkiye

#### **YAYIN EDİTÖRÜ, MİZANPAJ EDİTÖRÜ / BROADCAST EDITOR, LAYOUT EDITOR**

**Lecturer Adnan ŞEN** – adnan@ibu.edu.tr  
Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Information Technology, Bolu – Türkiye

#### **TEKNİK EDİTÖR, WEB EDİTÖRÜ / TECHNICAL EDITOR, WEB EDITOR**

**Lecturer Adnan ŞEN** – adnan@ibu.edu.tr  
Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Information Technology, Bolu – Türkiye

## HAKEM KURULU / REFEREE BOARD



**Abant Tıp Dergisi [Abantmedj]**, en az iki hakemin görev aldığı çift taraflı kör hakemlik sistemi kullanmaktadır. Hakem isimleri gizli tutulmakta ve yayımlanmamaktadır. / **Bu konuda genel bilgi için** <https://dergipark.org.tr/pub/abantmedj>  
**Abant Medical Journal [Abantmedj]** uses double-blind review fulfilled by at least two reviewers. Referee names are kept strictly confidential. **For detailed information, please click here:** <https://dergipark.org.tr/pub/abantmedj>

## ADRES/ADDRESS

Abant Tıp Dergisi Editörlüğü  
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 14030 BOLU - TÜRKİYE  
Tel: +90 374 253 46 56 Faks: +90 374 253 45 59  
e-posta: [abantmedj@ibu.edu.tr](mailto:abantmedj@ibu.edu.tr)  
Web: <https://dergipark.org.tr/pub/abantmedj>

## DİZİNLENME BİLGİLERİ / ABSTRACTING AND INDEXING SERVICES

**Abant Tıp Dergisi**, Türk Medline, Sobiad Atıf Dizini, Google Scholar, TR Dizin (2013 - 2015 yılları arası) tarafından taranmaktadır.

	<p><b>Abant Tıp Dergisi (Abantmedj)</b>, sağlık bilimlerindeki tüm etik yönergelere uygun olarak hazırlanmış klinik ve deneysel araştırma makaleleri, olgu bildirimleri, derleme makaleleri, teknik notlar ve editöre mektupları yayınlamaktadır. Abant Tıp Dergisi Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olan bir dergidir. Yılda 3 sayı halinde (Nisan, Ağustos, Aralık) elektronik ortamda yayınlanır. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergimiz "Şeffaflık ve Akademik Yayıncılık En İyi Uygulamalar İlkelerine" (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing) (<a href="http://doaj.org/bestpractice">doaj.org/bestpractice</a>) uygun olarak yayınlanmaktadır. Yayınlanan yazıların bütün yayın hakları <b>Abantmedj</b>'e ait olup, yayıncının izni olmadan kısmen veya tamamen basılamaz, çoğaltılamaz ve elektronik ortama taşınmaz. Yazıların yayınlanıp yayınlanmamasından yayın kurulu sorumludur."</p>
	<p><b>Abant Medical Journal (Abantmedj)</b>, publishes all forms of clinical and research articles prepared in line with all ethical principles in the health sciences, case reports, review articles, technical notes, and letters to the editor. The Abant Medicine Journal is the official publishing organ of the Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine. It is published electronically three times a year (in April, August, and December). The journal's official languages are Turkish and English. It is published in accordance with the 'Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing' (<a href="http://doaj.org/bestpractice">doaj.org/bestpractice</a>). Published texts belong to abantmedj, and cannot be published partly or in full, reproduced, or transferred to an electronic environment without permission. The responsibility for whether or not texts should be published lies with the editorial board."</p>

## İçindekiler / Contents

i-v	<b>Jenerik / Generic</b>
<b>Araştırma Makalesi / Research Article</b>	
184-193	<b>Evaluation of the Effects of the Ramadan and the Seasons on Peptic Ulcer Perforations</b> Türkiyede Lokal Anestezi Alanında Yapılmış Lisansüstü Tezlerin Bibliografik Analizi Aziz ÇATALTEPE, Kadir ÖZNAM
194-199	<b>The Role of Fine Needle Aspiration Biopsy in The Diagnosis of Parotis Masses</b> Parotis Kitlelerinin Teşhisinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinin Rolü Ercan KURT, Mahmut ÇORAPLI, Safiye KAFADAR, Bilge AYDIN TÜRK, Koray TİMÜKLÜ
200-206	<b>Clinical Outcomes of Ureter Stone Treatment Delayed Due to The Sars-Cov-2 Pandemic</b> Sars-Cov-2 Pandemisi Nedeniyle Geciktirilen Üreter Taşı Tedavisinin Klinik Sonuçları Çağlar YILDIRIM, Mehmet Yılmaz SALMAN, Mehmet Şirin ERTEK, Göksel BAYAR
207-222	<b>Yürütücü İşlev Ölçeği: Bir Ölçek Uyarlama Çalışması</b> Executive Function Index: A Scale Adaptation Study Hatice KAFADAR, Hasibe ARICAN
223-230	<b>Does Experience Affect the Cancer Detection Rate in Cognitive Fusion Prostate Biopsy? A Comparison of the First and Last 60 Cases</b> Kognitif Füzyon Prostat Biyopsisinde Deneyim Kanseri Tespit Oranını Etkiliyor Mu? İlk ve Son 60 Vakanın Karşılaştırılması Osman AKYÜZ, Haydar Kamil ÇAM
231-242	<b>The Effects of Bupropion and Varenicline on Morphine Withdrawal Syndrome in Rats</b> Sıçanlarda Bupropion ve Vareniklinin Morfin Yoksunluğu Sendromu Üzerine Etkileri Oruç YUNUSOĞLU, Çağla KÖSE, Andleeb SHAHZADÍ, Sibel ÖZYAZGAN, Bülent DEMİR, Burak ÖNAL, Ahmet Gökhan AKKAN
243-249	<b>Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Tuvalet Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi ve Böbrek Hasarı Gelişmesinde Rol Oynayan Risk Faktörlerinin Araştırılması</b> Evaluation of Toilet Habits in Children with Recurrent Urinary Tract Infections and Investigation of Risk Factors That Play a Role in The Development of Kidney Damage Nuran ÇETİN, Aslı KAVAZ TUFAN
250-256	<b>Servikal Vertebral Aks Düzleşmesi: Demografi ve Nedenler</b> Cervical Vertebral Axis Flattening: Demographics and Causes Adnan DEMİREL, Burhan ADAK

- 257-263 | **Ramazan Ayının ve Mevsimlerin Peptik Ülser Perforasyonları Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi**  
Evaluation of the Effects of the Ramadan and the Seasons on Peptic Ulcer Perforations The Ramadan and Peptic Ulcer Perforation  
Ali Kemal TAŞKIN, Bülent ÖZÇETİN

#### Olgu Sunumu / Case Report

---

- 264-268 | **İzole Spontan Baziler Arter Diseksiyonu: Olgu Sunumu**  
Isolated Spontaneous Basilar Artery Dissection: A Case Report  
Serdar ÖZDEMİR, Abuzer ÖZKAN, Hatice Şeyma AKÇA, Abdullah ALGIN
- 269-273 | **A Rare Medicolegal Cause of Acute Abdomen: Gossypiboma Causing Enteroenteric and Enterocutaneous Fistula**  
Nadir Medikolegal Bir Akut Batın Nedeni: Enteroenterik ve Enterokutanöz Fistüle Neden Olan Gossipiboma  
Recep ÇAĞLAR

#### Derleme / Review

---

- 274-282 | **Türkiye’de Lokal Anestezi Konulu Yapılmış Lisansüstü Tezlerin Bibliyografik Analizi**  
Bibliographic Analysis of Postgraduate Theses Done in the Field of Local Anesthetics in Türkiye  
Emel YILDIZ, Halil YILDIZ, Sevil ALKAN, Özlem ARIK



## Do We Concern Ourselves with Blood Loss and Blood Transfusions of the Peri-articular Injection of Tranexamic Acid after Unilateral Total Knee Arthroplasty?

Tek Taraflı Total Diz Artroplastisi Sonrası Traneksamik Asit Peri-artiküler Enjeksiyonunun Kan Kaybı ve Kan Transfüzyonları ile İlgili Endişemiz Var mı?

Aziz ÇATALTEPE<sup>1\*</sup> , Kadir ÖZNAME<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Orthopedic Surgery and Traumatology Medipol University, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 02.10.2021

Kabul Tarihi (Accepted): 19.04.2022

Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

### Abstract

**Objective:** The means of peri-articular (PA) administration of tranexamic acid (TXA) is not examined sufficiently in unilateral total knee arthroplasty (TKA). The primary purpose of this study was to evaluate postoperative blood loss and transfusions rates after the administration of PA injection of TXA in TKA. In addition, PA TXA may decrease pain owing to reduced hemarthrosis after TKA.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, 113 patients who underwent a primary unilateral TKA with or without a PA injection of TXA were included. A total of 1500 mg/50 ml TXA was injected into the extra-articular soft tissue around the medial, lateral capsules and muscular soft tissue around the quadriceps tendon immediately after cementation the prothesis, but before capsular closure and 15 minutes before the deflation of the tourniquet. A total of 56 patients in the control group did not receive TXA. The surgical procedure was standardized in all of the patients.

**Results:** There was a statistically significant reduction in hidden blood loss, estimated blood loss, and receiving a postoperative allogeneic blood transfusion in the TXA group compared with the control group (p=0.0001). We found a significant correlation between blood transfusion and the length of hospital stay (p=0.0001). No significant difference was found regarding pain VAS score after postoperative 1st day and postoperative 3rd day (p=0.597 and p=0.183, respectively). 1500 mg/50 ml (30 mg/ml) TXA was a relatively optimal dose to minimize the cytotoxic effects on the soft tissue around the knee compared with 50 mg/ml. No patients encountered any thromboembolic and wound complications.

**Conclusion:** The PA administration of TXA may offer a significant reduction in postoperative blood loss and transfusions rates as well as the length of hospital stay without increasing the risk of thromboembolic complications and cytotoxic effects on cartilage and peri-articular soft tissue. However, we did not observe a significant reduction in postoperative pain VAS score.

**Keywords:** Total Knee Arthroplasty, Tranexamic Acid, Peri-Articular Injection, Blood Loss

&

### Öz

**Amaç:** Tek taraflı total diz artroplastisinde (TDA) traneksamik asidin (TXA) peri-artiküler (PA) uygulama şekli yeterince incelenmemektedir. Bu çalışmanın birincil amacı, TDA'da TXA'nın PA enjeksiyonunun uygulanmasından sonra postoperatif kan kaybı ve transfüzyon oranlarını değerlendirmektir. Ek olarak, PA TXA, TDA sonrası hemartrozun azalması nedeniyle ağrıyı azaltabilir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya TXA PA enjeksiyonu olan veya olmayan primer tek taraflı TDA uygulanan 113 hasta dahil edildi. Protezin simante edilmesinden sonra, ancak kapsül kapanmadan ve turnike indirilmeden 15 dakika önce, medial, lateral kapsüller ve kuadriseps tendonu çevresindeki kas yumuşak doku çevresindeki eklem dışı yumuşak dokuya toplam 1500 mg/50 ml TXA enjekte edildi. Kontrol grubundaki toplam 56 hasta TXA almadı. Tüm hastalarda cerrahi prosedür standardize edildi.

**Bulgular:** Kontrol grubuna kıyasla TXA grubunda gizli kan kaybında, tahmini kan kaybında ve postoperatif allojenik kan transfüzyonu almada istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı (p=0,0001). Kan transfüzyonu ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulduk (p=0,0001). Postoperatif 1. gün ve postoperatif 3. günden sonra ağrı VAS skoru açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,597 ve p=0,183, sırasıyla). 1500 mg/50 ml (30 mg/ml) TXA, 50 mg/ml ile karşılaştırıldığında diz çevresindeki yumuşak doku üzerindeki sitotoksik etkileri en aza indirmek için nispeten optimal bir dozdu. Hiçbir hastada herhangi bir tromboembolik ve yara komplikasyonu görülmedi.

**Sonuç:** TXA'nın PA uygulaması, tromboembolik komplikasyon ve kıkırdak ve periartiküler yumuşak doku üzerinde sitotoksik etki riskini artırmadan, postoperatif kan kaybı ve transfüzyon oranlarında ve hastanede kalış süresinde önemli bir azalma sağlayabilir. Ancak postoperatif ağrı VAS skorunda anlamlı bir azalma gözlemlenmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Total Diz Artroplastisi, Traneksamik Asit, Periartiküler Enjeksiyon, Kan Kaybı

**Atf/Cite as:** Çataltepe A., Özname K. Do We Concern Ourselves with Blood Loss and Blood Transfusions of the Peri-articular Injection of Tranexamic Acid after Unilateral Total Knee Arthroplasty?. Abant Med J. 2022; 11(2): 184-193. doi:10.47493/abantmedj.1016189

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

\*Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Aziz Cataltepe, e-mail: aziz.cataltepe@medipol.edu.tr



## Introduction

One of the most common problems related to total knee arthroplasty (TKA) is intraoperative and postoperative blood loss leading to anemia-related complications, such as the increased risk of infection, cardiovascular complications, hemarthrosis and decreased patient's satisfaction (1,2). To avoid excessive blood loss and transfusion-related complications, various methods have been proposed, such as spinal anaesthesia, careful surgical electrocautery, drain clamping, intraoperative autologous blood transfusion, intraoperative blood saving, hypotensive anesthesia and antifibrinolytic therapy (3,4).

One of the pharmacological agents is tranexamic acid (TXA) which has been well established in a variety of surgical procedures, mostly in TKA (5). Trauma or surgery results in the release of tissue plasminogen activator, which triggers fibrinolysis (6). TXA is an antifibrinolytic agent that acts by competitively blocking a lysine-binding site of plasminogen and thereby inhibiting the formation of plasmin (7,8). The optimal administration means of TXA in TKA is still controversial (8,9). In the literature, most of the studies have suggested that the use of IV TXA is effective in reducing postoperative blood loss and the necessity of an allogenic blood transfusion (9). Many surgeons are, however, concerned that patients who have several comorbidities, such as a history of thrombosis, myocardial infarction, and severe renal dysfunction, may experience thromboembolic problems as the result of major surgery and the use of IV TXA (6,10). Moreover, only a small percentage of the IV TXA diffuses into the target location of soft tissue (8,11). Therefore, some studies focused on the topical application of TXA in the TKA (11,12). The administration of intra-articular (IA) TXA has been documented in many studies in which TXA was found effective and safe for diminishing blood loss after arthroplasty surgery (12,13,14). Nevertheless, Mao et al. thought that the volume of IA TXA solution might be insufficient to reach the anterior soft tissues of the knee joint while the patient is in a supine position until they walk (11). Moreover, IA TXA may have the potential to be cytotoxic to cartilage (15). Benoni et al. indicated that the positive effects of TXA on blood loss in knee arthroplasty were exerted mainly by inhibition of the fibrinolytic activity locally in the surgical field (16). Hence, some studies suggested the peri-articular (PA) application of TXA in TKA (17,18). However, the means of PA administration of TXA is not examined sufficiently.

We determined that the use of TXA in the way of peri-articular (PA) injection may promise some advantages, including lead to reach sites of soft tissue release and incisional edge, no systemic effects of TXA, reduced thromboembolic events, and decreased cytotoxic effects on cartilage and peri-articular tissue. The primary purpose of this study was to evaluate postoperative blood loss and transfusions rates due to the administration of PA injection of TXA in patients who encountered unilateral TKA. In addition, we hypothesize that PA TXA may decrease pain owing to reduced hemarthrosis after TKA.

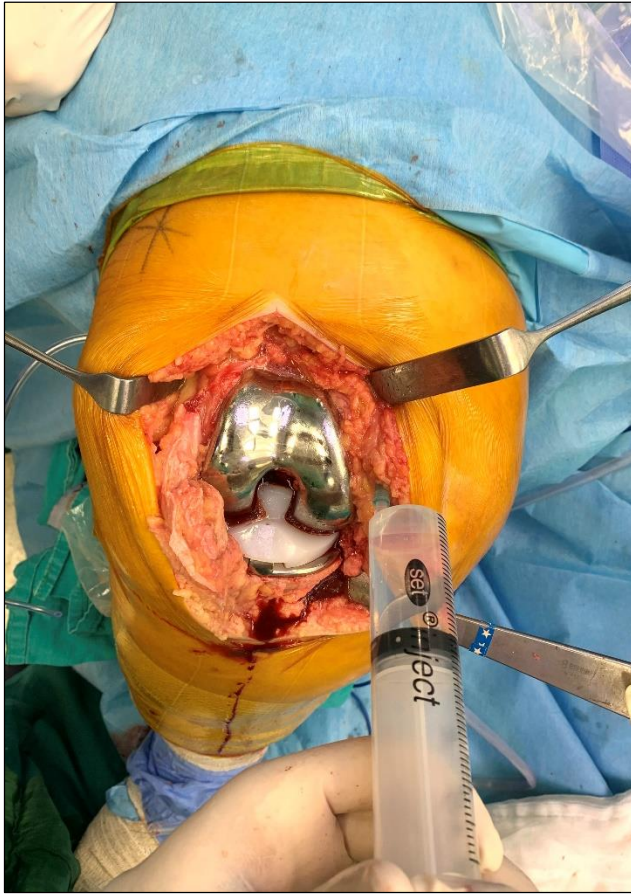
## Materials and Methods

After approval of the local ethics committee of Medipol University (no, E-10840098-772.02-2616; date, 27/01/2021), a cohort of 113 consecutive patients who performed between November 2017 and January 2021 with unilateral TKA was retrospectively assessed. We commenced applying for PA TXA in the middle of 2019. The patients who met the inclusion criteria in this study were divided into two groups. A total of 57 patients received 1500 mg/50 ml TXA in the TXA group, while 56 patients did not receive TXA in the control group. We excluded the patients who had rheumatoid arthritis, revision TKA, simultaneous bilateral TKA, American Society of Anaesthesiologists (ASA) Level 4, severe allergic history to local anesthetics or TXA, bleeding or clotting disorders, and desperate renal failure. All patients stopped the anticoagulant and non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAID) 7 days before the surgery. Written informed consent was obtained from all patients.

All knees were performed according to comorbidity and preference of the patient under general anesthesia or spinal anesthesia combined with epidural block. All patients were performed through a standard medial



prepatellar approach without patellar eversion to expose the surgical site of the knee joint under tourniquet control. The technique included cemented posterior stabilized NexGen (Zimmer, LPS-Flex Mobile, Warsaw, Indiana and USA) prosthesis without patellar replacement was utilized in all patients. TXA (Transamine, 250 mg/5 ml; Pharmacia, Teva, Turkey) with 50 ml saline solution was prepared in the TXA group. A total of 1500 mg/50 ml TXA was injected into the medial, lateral capsules and muscular soft tissue around the quadriceps tendon immediately after performing knee prosthesis, before capsular closure and 15 minutes before the deflation of the tourniquet (Figure 1). The tourniquet was inflated before the skin incision at 300 mmHg during the procedure. After 15 minutes of injection of the TXA and the cement was completely polymerized, the tourniquet was deflated immediately. When the tourniquet was deflated we asked the anesthesiologist to reduce the blood pressure in safe zone. We aimed hypotension during the last period of the surgery until closed the wound. We calculated peroperative blood loss. No patients received any local injection into the knee joint, such as ropivacaine with epinephrine during the procedure. In both groups, the sole drain was placed and clamped for two hours in both groups. We monitored suction drainage blood volume and removed it when the drain 24-h volume of drainage was less than 50 ml after the surgery. All of the patients received the same physical rehabilitation program in which continuous passive machine motion was initiated within 12 h after the surgery and continued on postoperative day 1. After removing the drain, all of the patients began full weight bearing walking with the use of a walker postoperative day 1.



**Figure 1.** The way of applying PA-TXA

All of the patients were administered a standard course of an antithrombotic agent, which was low molecular-weight heparin (enoxaparin sodium, 40 mg) at eight hours postoperatively and continued three weeks after the surgery. Prophylactic antibiotic (cefazolin sodium, 1000 mg) was administered to all patients 30 minutes before the tourniquet inflated and continued postoperatively over the 24 h.

We recorded the levels of preoperative and postoperative hemoglobin, hematocrit and its drop during the procedure. Laboratory measures were determined from venous blood samples postoperative day 1, 2, and 3. Criteria of allogenic blood transfusion were a postoperative hemoglobin level of  $\leq 8$  g/dL or a postoperative hemoglobin level between 8 and 10 g/dL with the clinical signs of hemodynamic instability, including light-headedness, presyncope, palpitation or shortness of breath not owing to other causes. Pre-donation of autologous blood was not administered for any patients.

We calculated total blood volume (TBV) using the Nadler method (19). Estimated blood loss (EBL) was monitored using Gross's formula (20), which considers the initial hematocrit before surgery, the minimum postoperative hematocrit level, and the average of the initial and minimum hematocrit levels. Measured blood loss (MBL) was calculated as the sum of the intraoperative blood loss plus the total drain output. Hidden blood loss (HBL) was calculated using Sehat's formula (21), which subtracts the total MBL from the EBL and adds the volume of blood transfused (each packed red blood cell unit contains 200 ml).

We evaluated the two groups regarding blood loss in the volume of intraoperative blood, the volume of drain output, the volume of HBL, the volume of EBL, hemoglobin and hematocrit concentrations, the necessity of allogeneic transfusion, total operation time, pain visual analog score (VAS), the risk of the thromboembolic complications, length of hospital stay, age, sex, body mass index (BMI) and ASA. The surgical procedures and data collection processes were performed by the two authors who participated in this study.

All of the statistical analyses were performed with NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA). Data description was based on the mean  $\pm$  standard deviation (SD). The Shapiro-Wilk test was used to test for normality. The one-way analysis of variance (ANOVA) test was used to detect differences between patients from each group for normal distributions. Groups were compared using the Student t-test for normally distributed continuous variables. Subgroups were compared with the Newman-Keuls test. The Chi-square test was used to analyse qualitative comparative parameters. A value of  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

## Results

In this study, 117 patients were assessed retrospectively from medical records in our institution. No statistically significant differences were found in the demographic variables except for body mass index between the two groups (Table 1).

We found a statistically significant reduction in section drainage blood loss in the TXA group compared with the control group ( $320.09 \pm 89.74$  ml and  $413.39 \pm 118.34$  ml, respectively). The hidden blood loss was significantly lower in the TXA group than in the control group ( $386.78 \pm 108.05$  ml and  $581.87 \pm 198.29$  ml, respectively). Estimated blood loss was less in the TXA group than in the control group ( $812.58 \pm 134.66$  ml and  $1025.64 \pm 247.08$  ml, respectively). Furthermore, hemoglobin reduction was significantly lower in the TXA group compared with the control group at three days postoperatively ( $p = 0.0001$ ). However, there was no significant difference between the TXA and the control group concerning intraoperative blood loss ( $p = 0.343$ ) (Table 2).

In terms of receiving a postoperative allogeneic blood transfusion, there was a highly significant difference between the TXA and the control group ( $p = 0.009$ ) (Table 3). Whereas the TXA group received 6 units, the control group received 20 units. In addition, no patients in the TXA group received more than one unit erythrocyte suspension.

A significant reduction in length of hospital stays was found in the TXA group compared with the control group ( $p = 0.01$ ) (Table 4). No significant difference was observed between the two groups regarding pain VAS score after postoperative 1st day and postoperative 3rd day ( $p = 0.597$  and  $p = 0.183$ , respectively)

(Table 5). However, postoperative pain declined daily in both groups. No patients encountered any thromboembolic and wound complications.

**Table 1**

Demographic Characteristics Of The Patients.

Variable	TXA group (n = 57)	Control group (n= 56)	P value
Age (years)	67.19 ± 6.86	67.98 ± 7.16	0.551*
Sex (female/male)	47/10	48/8	0.636+
BMI (kg/cm <sup>3</sup> )	30.11 ± 3.66	32.45 ± 3.38	0.001*
Side (left/right)	30/27	33/23	0.500+
ASA class (I/II/III)	11/36/10	14/30/12	0.583+
Type of anesthesia			
Spinal + epidural	43 (75.44%)	45 (80.36%)	
General + epidural	14 (24.56%)	11 (19.64%)	0.529+
Operation time (min)	73.54 ± 6.33	72.20 ± 6.26	0.258*
Tourniquet time (min)	58.19 ± 5.99	57.86 ± 5.91	0.765*
Hospital stay (day)	3.09 ± 0.29	3.27 ± 0.45	0.01*
Total blood volume (ml)	4405.57 ± 507.89	4411.71 ± 518.53	0.949*

Values presented as mean (standard deviation) and p calculated by using the Student t test (\*) and the chi-square test (+).

**Table 2**

Blood Loss Calculation (ml)

Variable	TXA group (n = 57)	Control group (n= 56)	P value*
Intraoperative blood loss (ml)	103.41 ± 20.69	106.98 ± 19.15	0.343
Drainage blood loss (ml)	320.09 ± 89.74	413.39 ± 118.34	0.0001
Hidden blood loss (ml)	386.78 ± 108.05	581.87 ± 198.29	0.0001
Estimated blood loss (ml)	812.58 ± 134.66	1025.64 ± 247.08	0.0001
Hemoglobin (g/dl)			
Preoperative	12.96 ± 0.97	12.91 ± 0.95	0.794
Postoperative 1st day	11.71 ± 0.86	11.28 ± 0.97	0.014
Postoperative 2nd day	11.03 ± 0.77	10.60 ± 0.95	0.01
Postoperative 3rd day	10.49 ± 0.77	10.14 ± 0.85	0.027
p†	0.0001	0.0001	
Hemoglobin reduction (g/dl)	2.49 ± 0.49	2.85 ± 0.56	0.0001
Hematocrit (%)			
Preoperative	38.92 ± 2.63	38.63 ± 3.05	0.590
Postoperative 1st day	35.69 ± 2.39	34.21 ± 3.01	0.004
Postoperative 2nd day	33.80 ± 2.25	32.10 ± 2.85	0.001
Postoperative 3rd day	32.36 ± 2.19	30.77 ± 2.59	0.001
p†	0.0001	0.0001	
Hematocrit reduction (%)	6.62 ± 1.10	8.02 ± 1.62	0.001

Values presented as mean (standard deviation, range) and p calculated by using the Student t test (\*) and the one-way analysis of variance (ANOVA) test (†).

**Table 3**

The Number of Blood Transfusions

Variable	TXA group (n = 57)	Control group (n= 56)	P value*
Number of patients (%)	6 (10.53%)	17 (30.36%)	0.009
Transfusion (in unit)	6	20	-

Values presented as n (%); \*p calculated by using the chi-square test

**Table 4**

The Correlation Of Blood Transfusion and The Length of Hospital Stay

Variable	TXA group (n = 57)	Control group (n= 56)
Hospital stay in BT (-)	3.08 ± 0.27	3.11 ± 0.31
Hospital stay in BT (+)	3.17 ± 0.41	3.65 ± 0.49
p*	0.0001	0.479

Values presented as mean (standard deviation, range) and p\* calculated by using the Student t test. BT= Blood transfusion.

**Table 5**

Visual Analogue Score (VAS) for pain

Variable	TXA group (n = 57)	Control group (n= 56)	P value*
Preoperative	6.96 ± 0.79	7.09±0.74	0.391
Postoperative 1st day	5.09 ± 0.72	5.02 ± 0.72	0.597
Postoperative 3rd day	3.96 ± 0.71	3.79 ± 0.67	0.183
p†	0.0001	0.0001	

Values presented as mean (standard deviation, range) and p calculated by using the Student t test (\*) and the one-way analysis of variance (ANOVA) test (†).

## Discussion

The current study suggested that patients who underwent TKA could obtain some advantages, such as smaller reduction of hemoglobin and hematocrit level, less drainage volume, less hidden blood loss, and less transfusion rate without an increase in the risk of thromboembolic disease and cytotoxic effects on cartilage and peri-articular tissue through PA administration of TXA.

Some studies focused on the use of IA TXA (11,12,13). In a recent randomized controlled trial performed by Meshram et al. demonstrated that there was no difference between IA alone and combined IA plus IV regimen of TXA administration (13). In addition, to avoid potential complications associated with systemic administration, they recommended that IA alone is sufficient to reduce blood loss and blood transfusion rates for routine TKA. In contrast, IA TXA may have some disadvantages, such as TXA leakage owing to soft tissue release and cytotoxic impact on chondrocytes (11,22). Therefore, some studies suggested the peri-articular (PA) application of TXA owing to the need to administer a sole dose, its easy employment, and maximum concentration of TXA at the surgical site in TKA (17,18,23).

Few studies have analyzed the effects of PA TXA administration on blood loss in TKA. In the literature, the means of PA administration of TXA is not examined sufficiently. Mao et al. performed a study that provided a significant reduction in the EBL (11). However, they did not calculate intraoperative blood loss and HBL. Pinsornsak et al. compared IV TXA and PA TXA without a control group and calculated only blood loss in the hemovac drain, which is insufficient to evaluate total blood loss (17). Yozawa et al. and Hirose et al. assessed the efficacy of PA TXA after TKA, in which EBL in the PA group was significantly lower than in the control group (18,23). Nevertheless, they did not search for intraoperative blood loss and HBL. Furthermore, there is a lack of consensus on the optimal dose of PA TXA. Mao et al. utilized 2000 mg PA TXA; Pinsornsak et al. used 750 mg; Yozawa et al. and Hirose et al. utilized 1000 mg after TKA (11,17,18,23). We injected 1500 mg PA TXA into the knee after TKA. At the end of the current study, the outcomes revealed that PA injection of 1500 mg TXA obtained a significant reduction in not only the EBL but also the HBL in the TXA group compared with the control group.

According to some reports, intramuscular administration of a single 1 g dose of TXA reaches its maximum plasma concentrations in 30 minutes and then rapidly diffuses into the joint fluid and synovial membranes (24,25). We employed TXA in the way of PA injection technique before 15 minutes tourniquet deflation to gain more soft tissue concentrations of the edge of the bleeding sites before closing the capsule. We found that although the mean calculated postoperative blood loss significantly diminished in the TXA group compared with the control group, intraoperative blood loss was similar in all patients. We concluded that we could employ TXA 30 minutes before tourniquet release.

When we analyzed the data, the PA administration of TXA effectively diminished the need for blood transfusion in the patients who underwent TKA (11,17,18). Yozawa et al. found that only two of 44 (4.5%) cases in the control group received postoperative an allogeneic blood transfusion, whereas no case in the TXA group received a transfusion (18). However, they used an autologous blood transfusion that is not utilized widely in the orthopaedic field and in our institution and did not consider this. In our present study, allogeneic blood transfusions administered to patients in the TXA group were less than those in the control group. This outcome is crucial concerning allogeneic blood transfusion.

We found similar outcomes concerning the length of hospital stay compared with other studies in which the length of hospital stay was higher in patients who did not receive TXA (1,14). The possible reason for this phenomenon is that the patients who administered blood transfusion owing to intra- and postoperative blood loss needed to stay more days at the hospital. We found a significant correlation between blood transfusion and the length of hospital stay. The control group received more blood transfusion and stayed longer at the hospital compared with the TXA group in the present study.

Huang et al. indicated that the most important findings of their study were significant reduced postoperative knee pain and severity of knee swelling by combing a total dose of 3000 mg IV and topical application of TXA (1). The same conclusion was drawn by Ishida et al., who revealed that 2000 mg IA TXA decreased knee swelling and pain VAS score after TKA (8). Therefore, we hypothesized that PA TXA might decrease pain owing to reduced hemarthrosis after TKA. We found no significant difference with respect to pain between the two groups using a total of 1500 mg TXA, which was low-dose in our study compared with the two previous studies. Likewise, Hirose et al. demonstrated that although a PA injection of 1000 mg TXA was effective for promoting early recovery of knee range of motion (ROM) after TKA, there was no significant difference in pain VAS score (23). However, they injected ropivacaine with epinephrine in both the TXA knee and the control knee. Hence, according to previously reported studies, we assume that the PA TXA dose (1500 mg) used in our study was insufficient to reduce the VAS pain score. In contrast, Wong et al. conducted a randomized and controlled trial that compared the low-dose (1500 mg) and high-dose (3000 mg) topical TXA with a placebo (26). Their report revealed that there was no difference among the three groups in terms of postoperative VAS pain scores. Thus, further study is necessary to optimize doses and timings to obtain more advantages from the PA technique of TXA.



Reale et al. indicated that TXA did not lead to the risk of thromboembolic complications (27). We observed similar results with no thromboembolic events, such as pulmonary emboli (PE) or deep venous thromboembolism (DVT) in both groups. The means of PA TXA injection around the soft tissue of the knee may suggest minimal TXA resorption into the systemic circulation. Moreover, Astedt et al. showed that TXA tranexamic acid did not suppress the fibrinolytic activity in the vessel walls, which may explain why previous studies and our study have not indicated a higher incidence of thromboembolic complications in patients given TXA (28).

In the literature, effective doses for the topical TXA ranging from 250 mg to 3 g have been applied by most surgeons (22-Goderecci). Although TXA provides a significant reduction of blood loss in total joint arthroplasty, one of the major concerns about the use of topical TXA is that TXA has the potential to be cytotoxic to cartilage, tendon and synovium, especially in an enclosed joint space (15,22,29,30). Tuttle et al. showed that 50 mg/ml TXA led to cytotoxic effects on cartilage, whereas 25 mg/ml did not result in a cytotoxic impact on chondrocytes (15). We may deal with this problem through PA injection because we do not apply TXA directly into the joint area. Moreover, Mc Lean et al. investigated the interaction between human periarticular tissues and TXA and found that 50 mg/ml or 100 mg/ml of topical TXA triggered significant periarticular tissue toxicity (29). Çıraklı et al. evaluated the effects of 50 mg/ml TXA injected into the soft tissue around Achilles tenotomy surgical sites in rats (30). At the end of the study, they revealed that topical TXA caused a long-term adverse effect on tendon healing. PA injections are partly intramuscular injection, administrating into the muscular soft tissue around the quadriceps tendon. We did not inject TXA directly into the quadriceps tendon, which has poor regenerative capacities. Furthermore, we employed 1500 mg/50 ml (30 mg/ml) TXA to minimize blood loss and the cytotoxic effects on the soft tissue around the knee, which was a relatively optimal dose compared with 50 mg/ml used by Çıraklı et al (27).

The main limitation of this study is its retrospective design. Secondly, IV or IA TXA use should have been chosen as the control group in this study. Another limitation of this study is that we did not evaluate the leg swelling. Postoperative leg swelling is affected by multiple factors, such as cardiovascular or renal dysfunction, soft tissue inflammation, and deep venous thromboembolic complications. Furthermore, we did not monitor TXA in the blood test. Finally, we searched only symptomatic DVT after surgery. We did not search asymptomatic DVT. Thus, we do not know the exact number of DVT in the patients administered TXA.

One of the strengths of our study is that this study has involved a consecutive group of patients who were performed through the same approach and the same implants and standardized perioperative procedure at a single institution. Furthermore, both groups were comparable about demographic characteristics, and preoperative levels of hemoglobin and hematocrit were not significantly different between the two groups.

In conclusion, the PA administration of TXA after unilateral TKA may offer a significant reduction in postoperative blood loss and transfusions rates as well as the length of hospital stay without increasing the risk of thromboembolic complications and cytotoxic effects on cartilage and peri-articular soft tissue. However, we did not observe a significant reduction in postoperative pain VAS score.

**Ethics Committee Approval:** Ethical permission was obtained from the scientific committee of Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital with the protocol number 49109414 dated 20.11.2017.

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the Ethics Committee Medipol University (date: 27.01.2021 and approval number: E-10840098-772.02-2616).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Acknowledgement:** Special thanks to Renza Konyalioglu who is a statistician.

## References

1. Huang Z, Ma J, Shen B, Pei F. Combination of intravenous and topical application of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty*. 2014 Dec;29(12):2342-6.
2. Goodnough LT (2005) Risks of blood transfusion. *Anesthesiol Clin North Am* 23(2):241–252.
3. Lu Q, Peng H, Zhou GJ, Yin D. Perioperative Blood Management Strategies for Total Knee Arthroplasty. *Orthop Surg*. 2018 Feb;10(1):8-16.
4. White CC 4th, Eichinger JK, Friedman RJ. Minimizing Blood Loss and Transfusions in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2018 Aug;31(7):594-599.
5. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth*. 2003 May;90(5):596-9.
6. Murphy WG, Davies MJ, Eduardo A. The haemostatic response to surgery and trauma. *Br J Anaesth*. 1993 Feb;70(2):205-13.
7. Levy JH. Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. *Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):3-4.
8. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, Kubo S, Matsumoto T, Matsushita T, Chin T, Iguchi T, Kurosaka M, Kuroda R. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2011 Nov;35(11):1639-45.
9. Xu S, Chen JY, Zheng Q, Lo NN, Chia SL, Tay KJD, Pang HN, Shi L, Chan ESY, Yeo SJ. The safest and most efficacious route of tranexamic acid administration in total joint arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis. *Thromb Res*. 2019 Apr; 176:61-66.
10. Peng H, Wang L, Weng X, Zhai J, Lin J, Jin J, Qian W, Gao N. Effect of tranexamic acid on symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Arch Med Sci*. 2020 Jan 19;16(3):603-612.
11. Mao Z, Yue B, Wang Y, Yan M, Dai K. A comparative, retrospective study of peri-articular and intra-articular injection of tranexamic acid for the management of postoperative blood loss after total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 19;17(1):438.
12. Patel JN, Spanyer JM, Smith LS, Huang J, Yakkanti MR, Malkani AL. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J Arthroplasty*. 2014 Aug;29(8):1528-31.
13. Meshram P, Palanisamy JV, Seo JY, Lee JG, Kim TK. Combined Intravenous and Intraarticular Tranexamic Acid Does Not Offer Additional Benefit Compared with Intraarticular Use Alone in Bilateral TKA: A Randomized Controlled Trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2020 Jan;478(1):45-54.
14. Konig G, Hamlin BR, Waters JH. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013 Oct;28(9):1473-6.
15. Tuttle JR, Feltman PR, Ritterman SA, Ehrlich MG. Effects of Tranexamic Acid Cytotoxicity on In Vitro Chondrocytes. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2015 Dec;44(12): E497-502.
16. Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thromb Res*. 1997 Feb 1;85(3):195-206.
17. Pinsornsak P, Rojanavijitkul S, Chumchuen S. Peri-articular tranexamic acid injection in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Jul 26; 17:313.
18. Yozawa S, Ogawa H, Matsumoto K, Akiyama H. Periarticular Injection of Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and the Necessity for Allogeneic Transfusion After Total Knee Arthroplasty Using Autologous Transfusion: A Retrospective Observational Study. *J Arthroplasty*. 2018 Jan;33(1):86-89.



19. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962 Feb;51(2):224-32.
20. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology*. 1983 Mar;58(3):277-80.
21. Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 May;86(4):561-5.
22. Goderecci R, Giusti I, Necozone S, Cinque B, D'Ascenzo S, Dolo V, Calvisi V. Short exposure to tranexamic acid does not affect, in vitro, the viability of human chondrocytes. *Eur J Med Res*. 2019 Feb 22;24(1):15.
23. Hirose H, Ogawa H, Matsumoto K, Akiyama H. Periarticular injection of tranexamic acid promotes early recovery of the range of knee motion after total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2019 Sep-Dec;27(3):2309499019864693.
24. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br*. 2001 Jul;83(5):702-5.
25. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012 Mar 26;72(5):585-617.
26. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, Syed KA, Muhammad Ovais Hasan S, De Silva Y, Chung F. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Nov 3;92(15):2503-13.
27. Reale D, Andriolo L, Gursoy S, Bozkurt M, Filardo G, Zaffagnini S. Complications of Tranexamic Acid in Orthopedic Lower Limb Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2021 Jan 16; 2021:6961540.
28. Astedt B, Liedholm P, Wingerup L. The effect of tranexamic acid on the fibrinolytic activity of vein walls. *Ann Chir Gynaecol*. 1978;67(6):203-5.
29. McLean M, McCall K, Smith IDM, Blyth M, Kitson SM, Crowe LAN, Leach WJ, Rooney BP, Spencer SJ, Mullen M, Campton JL, McInnes IB, Akbar M, Millar NL. Tranexamic acid toxicity in human periarticular tissues. *Bone Joint Res*. 2019 Feb 2;8(1):11-18.
30. Çıraklı A, Gürgör PN, Uzun E, Erdem H, Çankaya S, Baş O. Local application of tranexamic acid affects tendon healing negatively in the late period. *Eklem Hastalik Cerrahisi*. 2018 Apr;29(1):20-6.



## The Role of Fine Needle Aspiration Biopsy in The Diagnosis of Parotis Masses

Parotis Kitlelerinin Teşhisinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinin Rolü

Ercan KURT <sup>1\*</sup> , Mahmut ÇORAPLI <sup>2</sup> , Safiye KAFADAR <sup>2</sup> 

Bilge AYDIN TÜRK <sup>3</sup> , Koray TÜMÜKLÜ <sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Bölümü, Adıyaman, Türkiye

<sup>2</sup> Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Adıyaman, Türkiye

<sup>3</sup> Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Adıyaman, Türkiye

<sup>4</sup> Sanko Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 23.01.2022

Kabul Tarihi (Accepted): 21.04.2022

Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

### Abstract

**Objective:** The aim of this study is to determine the accuracy and usefulness of fine needle aspiration biopsy(FNAB) in the diagnosis of parotid masses. **Materials and Methods:** FNAB findings of 123 patients who were operated over a last ten years period were retrospectively analyzed and compared with histopathological findings. We examined the sensitivity, the specificity, the positive predictive value (PPV), the negative predictive value (NPV) of FNAB.

**Results:** FNAB results of the patients who participated in the study are as follow; non-diagnostic for 7 patient (%5.7), atypia of undetermined significance for 7 patients (%5.7), benign neoplasm for 98 patients (79.7%) and malign cytology for 11 patients (%8.9). Histopathological results were malignant found in 1 out of 98 patients with benign neoplasm in cytology results in FNAB. The histopathological result was benign in 2 of 11 patients with malignant neoplasm in the cytology findings with FNAB. The specificity of FNAB in the diagnosis of parotid masses was found as 98% and the sensitivity was 90%. The positive predictive value (PPD) was detected as 86% and the negative predictive value was detected 98%.

**Conclusion:** Since malignant masses of the parotid are rare and diverse, diagnosis with FNAB can be difficult. Another complicating factor is the similarity of low-grade malignant tumor and benign tumor. As a result, FNAB has high accuracy for benign parotid tumors, but low for malignant parotid tumors.

**Keywords:** Parotid Masses, Fine Needle Aspiration Biopsy, Parotidectomy, Salivatory Gland

&

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; parotis kitlelerinin teşhisinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin doğruluğu ve yararlılığını belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** 10 yıllık süre içinde parotis bezinde kitle nedeniyle opere edilen 123 hastanın ince iğne aspirasyon biyopsisi bulguları retrospektif olarak incelendi ve histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değerlerine (NPV) bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 123 hastanın 67'si erkek (%54.4), 56'sı bayandı (%45.6). Hastaların yaş ortalaması 52'dir (yaş aralığı: 38-84). Çalışmaya katılan hastaların İİAB sonuçları 7 hastanın non-diagnostik (%5.7), 7 hastanın atypia of undetermined significance (%5.7), 98 hastanın benign sitoloji (79.7), 11 hastanın ise malign sitoloji (%8.9) gelmiştir. İİAB'de sitoloji sonucu benign neoplazm gelen 98 hastanın, 1 tanesinde histopatolojik sonuç malign olarak gelmiştir. İİAB'de sitoloji sonucu malign neoplazm gelen 11 hastanın, 2 tanesinde histopatolojik sonucu benign olarak gelmiştir. Parotis kitlelerinin tanısında İİAB'nin özgüllüğü %98, duyarlılığı %90 olarak bulundu. Pozitif prediktif değer %86, negatif prediktif değer %98 olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Malign karakterli parotis kitlelerinin nadir olması, malign tümör çeşitliliğinin çok olması nedeniyle malign parotis kitlelerinin ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanısı zordur. Diğer zorlaştırıcı faktör benign tümörler ile düşük dereceli malign tümörlerin benzer yapıda olmasıdır. Preoperatif İİAB'nin tanısallı doğruluğu, iyi huylu tümörler için yüksek ve kötü huylu tümörler için düşüktür.

**Anahtar Kelimeler:** Parotis Kitleleri, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Parotidektomi, Tükürük Bezi

**Atf/Cite as:** Kurt E. , Çoraplı M. , Kafadar S. , Aydın Türk B. , Tümüklü K. The Role of Fine Needle Aspiration Biopsy in The Diagnosis of Parotis Masses. Abant Med J. 2022; 11(2): 194-199. doi:10.47493/abantmedj.1061042

**Copyright** © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

## Introduction

Salivary gland tumors constitute 3-5% of all head and neck tumors and 0.5% of all malignant tumors. The overall incidence of salivary gland tumors is 0.99/1000 in female and 1.49/1000 in males (1). 85% of salivary gland tumors originated from the parotid. Pleomorphic adenoma is the most common benign parotid tumor with a rate of 70%, and mucoepidermoid carcinoma is the most common malignant parotid tumor (2). Benign and malignant parotid lesions cannot be diagnosed by simple physical examination. It may be necessary to use the fine-needle aspiration biopsy (FNAB) together with the radiological examination. Ultrasonography (USG), Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) are required radiologically. FNAB combined with USG, a commonly used diagnostic tool to evaluate both neoplastic and inflammatory lesions of the salivary glands. FNAB is a minimally invasive, simple, reliable, low-cost, reproducible procedure that does not require general anesthesia (3).

FNAB helps to distinguish between inflammatory masses, benign and malignant masses of the salivary glands. The sensitivity of FNAB for parotid tumors is between 57-98% and the specificity is between 86-100% (4). FNAB showed a low sensitivity of 58.8% in the most common malignant squamous cell carcinoma of the parotid (5).

The purpose of this study is to analyze the data of patients who underwent parotidectomy retrospectively and compare the cytological findings obtained as a result of FNAB with the histopathological findings.

## Materials and Methods

Between 2010-2020, 123 patients who applied to the ENT clinic of Adiyaman Education and Research Hospital due to parotid mass and underwent surgery were included in this study. Parotid masses that were operated without FNAB were not included in this study. Superficial parotidectomy was performed on all patients participating in this study. Ethics committee approval was obtained at Adiyaman University on 05.02.2021 and the consent of the patients was obtained.

The records of all patients were reviewed retrospectively. FNAB results and postoperative histopathological results of the patients were examined. FNAB findings of parotid masses were compared with histopathological findings. We utilise SPSS version 2.0 for statistical analysis, looking at sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV).

We compared the results of the cytological sample obtained with FNAB and the histopathological sample obtained after surgery. We examined the sensitivity and specificity of FNAB in distinguishing between malignant and benign tumors.

## Results

The gender of the 123 patients who participated in the study, 67 were male (54.4%) and 56 were female (45.6%). The mean age of the patients is 52 (age range: 38-84). FNAB results of the patients included in the study were non-diagnostic (5.7%) in 7 patients, atypia of undetermined significance in 7 patients (5.7%), benign neoplasm in 98 patients (79.7%), and malignant cytology in 11 patients (8.9%). Considering the histopathological results of the patients who participated in this study, 63 patients had pleomorphic adenoma (51.2%), 32 patients had Whartin tumor (26%), 9 patients had basal cell adenoma (7.3%), 5 patients had pleomorphic adenoma ex carcinoma (4%), Mucoepidermoid carcinoma was reported in 3 cases (2.4%), adenoid cystic carcinoma (0.8%) in 1%, and others (8.3%) in 10 cases. Whartin tumor (57.1%) in 4 out of 7 patients whose FNAB results were non-diagnostic, it was reported as pleomorphic adenoma in 2 (28.6%) and local lymph node (14.3%) in 1. Whartin tumor in 25 (25.5%) out of 98 patients with benign FNAB results, basal cell adenoma in 8 (8.1%), reactive lymph nodes (4%) were found in 4 cases. Pleomorphic adenoma ex carcinoma in 4 cases (40.9%) and in 3 out of 11 patients whose FNAB results were malignant (Table 1).

**Table 1**  
Cytopathology and Histopathology Results

Diagnoses	Number of Patients	Rate Of Patients (%)
<b>A. Benign neoplasm</b>	<b>98</b>	<b>79.7</b>
1) Pleomorphic adenoma	57	58.4
2) Warthin tm	25	25.5
3) Basal cell adenoma	8	8.1
4) Lenf Nodu	4	4
5) Branchial cyst	2	2
6) Myoepithelioma	1	1
7) Pleomorphic adenoma ex carsinom	1	1
<b>B. Malign neoplasm</b>	<b>11</b>	<b>8.9</b>
1) Pleomorphic adenoma ex carsinom	4	40.9
2) Mucoepidermoid carsinoma	3	27.2
3) Pleomorphic adenoma	2	13.9
4) Adenoid cystic carsinom	1	9
5) Malign melanom metastasis	1	9
<b>C. Non-diagnostic</b>	<b>7</b>	<b>5.7</b>
1) Warthin tm	4	57.1
2) Pleomorphic adenoma	2	28.6
3) Intraparotid lymphadenophy	1	14.3
<b>D. Atypia of undetermined significance</b>	<b>7</b>	<b>5.7</b>
1) Warthin tm	3	42.8
2) Pleomorphic adenoma	2	28.6
3) Basal cell adenoma	1	14.3
4) Sialoadenitis	1	14.3

FNAB has an important role in the diagnosis of parotid masses. In our study, the histopathological result was malignant in 1 out of 98 patients whose cytology results were found to be benign neoplasms in FNAB. Histopathological result was benign in 2 out of 11 patients whose cytology results were found to be malignant neoplasms in FNAB. The specificity of FNAB in the diagnosis of parotid masses was found as 98% and the sensitivity was 90%. The positive predictive value (PPD) was detected as 86% and the negative predictive value was detected 98%. The accuracy rate of FNAB in the diagnosis of parotid masses was found to be 97% (Table 2).

**Table 2**  
Accuracy Rate of FNAC

Cytopathology	Histopathology		Total percentage(%)
	Bening	Malign	
<b>Bening</b>	97	1	
<b>Malign</b>	2	9	
<b>Sensitivity</b>			90
<b>Specificity</b>			98
<b>PPV(Positive predictive value)</b>			86
<b>NPV(Negative predictive value)</b>			98
<b>Diagnostic accuracy</b>			97

## Discussion

FNAB has an important place in the diagnosis of parotid masses. The cytological examination findings obtained as a result of FNAB help us to have an idea about the malignant or benign cytological structure of the masses. Thus, the type of surgical procedure to be performed is decided. In various studies, the sensitivity of FNAB varies between 39.1% and 90%, and the specificity varies between 86% and 100%. In our current study, the sensitivity of FNAB in the diagnosis of parotid masses was found 90% and the specificity was found 98% (Table-3).

**Table 3**  
**Comparison of Our Current Study Result Between Literature.**

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Jeong et al. [10]	39.1	99.3	90	90.5
Bartels et al. [11]	83	86	83	86
Feinstein et al. [12]	75	95.1	84.9	91.2
Ghantous et al. [13]	90	98	90	98
Weerasinghe et al. [14]	75	97.5	96	83
Hartimath et al. [15]	90.9	96.6	90	96.7
Marzouki et al. [16]	50	100	100	91.4
Present study	90	98	86	98

FNAB is good at diagnosing benign parotid masses. In study of Gudmundsson et al. 63% of the parotid masses were pleomorphic adenoma and 17.5% were warthin tumors. The sensitivity rate of FNAB in malignant tumors was found 73% and the specificity rate was found 97%. It was found that FNAB was correctly diagnosed in parotid masses with a rate of 95% (6).

In malign parotid masses in a study of Galli et al. was detected before surgery by FNAB in 32 cases (48.5%) among 66 parotid tumors with histopathologically malignant results. The sensitivity rate of FNAB in detecting malignancy was found to be weak (7).

In different organs, sensitivity and specificity of FNAB varies. For example; Dallar et al. In their study to determine the accuracy rate of FNAB in 168 patients with thyroid nodule, salivary gland mass and cervical mass; Kappa statistics for the degree of agreement between FNAB and histopathology (good > 0.6 and excellent > 0.8) were 0.74 for thyroid nodules, 0.83 for parotid masses, and 0.71 for submandibular and cervical masses(8).

Hanege et al. In their study on 268 patients with parotid mass, no diagnosis could be made in 13 (4.54%) patients. Atypia of undetermined significance was reported in 12 (4.1%) patients, 196 (68.5%) benign neoplasms, and 43 (15%) patients were reported as suspicious for malignancy. In the histopathological examination of 13 patients who could not be diagnosed with FNAB, 7 (53.8%) Warthin tumors, 4 (30.7%) pleomorphic adenomas, and 2 (15.5%) lymph nodes were reported. Thus, the sensitivity rate of FNAB was low in malignant parotid masses and high in benign parotid masses (9).

### Limitations of this Study

Low number of patients, the fact that cytological and histopathological examinations were not performed by the same pathologist, and FNAB was not taken by the same person(s) cited as factors limiting our study. Studies to be performed on a large number of patients with different centers may yield different results.

### Conclusion

Since the malignancy rate is low in parotid masses, there is a wide variety of carcinomas, and benign masses and low-grade carcinomas are cytologically similar, it is difficult to diagnose malignancy with FNAB. Although benign tumor diagnosis is easy with FNAB, malignant tumor diagnosis is difficult. Especially in malignant masses, the accuracy of FNAB decreases, so the risk of inadequate surgery is high. With an experienced pathologist and properly collected cytology samples, the rate of correct diagnosis can be increased with FNAB.

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the Ethical Committee of Non-Invasive Clinical Research of Adıyaman University (date: 16.02.2021 and approval number: 2021/02-7).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

### References

1. Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(6):834-40.
2. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumors. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site age and sex distribution. *J Pathology* 1985; 146:51-8.
3. Stewart CJ, MacKenzie K, McGarry GW, Bir M. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases. *Diagn Cytopathol.* 2000; 22:139-46.
4. Zbaren P, Schar C, Hotz MA, Loosli H. Value of fine needle aspiration cytology of parotid gland masses. *Laringoskop.* 2001; 111 (11 Pt 1): 1989-92.
5. Henrys C.E, Grigg. Use of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of parotid neoplasms, *OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY*, First published: 26 November 2014 <https://doi.org/10.1111/ans.12939>
6. Gudmundsson JK, Ajan A. Abtahi J. The accuracy of fine-needle aspiration cytology for diagnosis of parotid gland masses: a clinicopathological study of 114 patients *J Appl Oral Sci.* Nov-Dec 2016;24(6):561-67. doi: 10.1590/1678-775720160214.
7. Galli A, Tulli M, Giordano L, Biafora M, Santo DD, Bondi S, Piccioni LO, Bussi M, Fine needle aspiration cytology for parotid neoplasms: risk of malignancy through inconclusive results and lower grade tumors, *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Mar;277(3):841-51. doi: 10.1007/s00405-019-05733-w. Epub 2019 Nov 19.
8. S Dalları , Gusella B , P Campanella , M Ciommi , P Pantanetti , E Tortato , Castriotta B, Current usefulness of aspiration cytology (FNAC) in the head and neck diagnosis, *Pathologica.* 2017 Dec;109(4):355-62.
9. Hanege FM, Tüysüz O, Sakallıoğlu Ö, Solmaz ÖA, Diagnostic value of preoperative fine needle aspiration cytology in parotid gland tumors, *Diagn Cytopathol.* 2020 Jun 20. doi: 10.1002/dc.24514.
10. Jeong WJ, Park SJ, Cha W, Sung MW, Kim KH, Ahn SH. Fine needle aspiration of parotid tumors: utility from a clinical perspective. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71:1278-82.
11. Bartels S, Talbot JM, diTomasso J, Everts EC, Andersen PE, Wax MK, et al. The relative value of fine-needle aspiration and imaging in the preoperative evaluation of parotid masses. *Head Neck.* 2000; 22:781-6.

12. Feinstein AJ, Alonso J, Yang SE, St John M. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration for parotid and submandibular gland lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 155:431---6.
13. Ghantous Y, Naddaf R, Barak M, Abd-Elraziq M, Abu Eln- Naaj I. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of parotid gland tumors: correlation with preoperative computer- ized tomography tumor size. *J Craniofac Surg.* 2016;27: e192---6.
14. Weerasinghe A, Lai FY, Foong MM. Re: Use of fine-needle aspira- tion cytology in the diagnosis of parotid neoplasms. *ANZ J Surg.* 2015; 85:892.
15. Hartimath B, Kudva A, Rathore AS. Role of fine-needle aspiration cytol- ogy in swellings of the parotid region. *Indian J Surg.* 2011; 73:19-23.
16. Marzouki HZ, Altabsh MA, Albakrei MO, Al-Khatib TA, Merdad MA, Farsi NJ. Accuracy of preoperative fine needle aspiration in diagnosis of malignant parotid tumors. *Saudi Med J.* 2017;38(10):1000-6.





## Clinical Outcomes of Ureter Stone Treatment Delayed Due to The Sars-Cov-2 Pandemic

### Sars-Cov-2 Pandemisi Nedeniyle Geciktirilen Üreter Taşı Tedavisinin Klinik Sonuçları

Çağlar YILDIRIM<sup>1</sup> , Mehmet Yılmaz SALMAN<sup>2</sup> , Mehmet Şirin ERTEK<sup>1</sup> , Göksel BAYAR<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Mardin Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Mardin, Türkiye

<sup>2</sup> Sancaktepe Şehit Prof Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 16.10.2022

Kabul Tarihi (Accepted): 21.04.2022

Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

#### Abstract

**Objective:** Our aim was to assess the outcomes for ureter stones with delayed treatment due to the SARS-CoV-2 pandemic.

**Materials and Methods:** Data from patients with ureterorenoscopy (URS) performed due to ureter stones were retrospectively assessed in the period during the pandemic of 1-31 January 2021 and the period before the pandemic of 1-31 January 2020. On first attendance, patients were assessed for emergency drainage requirements, ureter JJ stent requirement, post-op stone-free rate, re-URS requirements, and the presence of complications rated Clavien-2 and above.

**Results:** The study included 102 patients in total, 38 after and 64 before the pandemic. The post-pandemic group had a significantly higher impacted stone rate (15.8%) compared to the pre-pandemic group (3.1%) ( $p = 0.021$ ). Seven patients (18.4%) in the first group and two patients (3.1%) in the second required emergency drainage ( $p = 0.008$ ). Further, ureteral JJ stent requirements were significantly higher in the first group (71%) than in the second group (29.7%) ( $p < 0.001$ ). The re-URS requirements in the first group were significantly higher (18.4% vs 4.7%,  $p = 0.024$ ), and in the postoperative period, stage 2 and higher complications developed in 10 patients in the first group (26.3%) and 3 patients in the second (4.7%) ( $p = 0.002$ ).

**Conclusion:** Ureter stones with delayed treatment linked to the SARS-CoV-2 pandemic caused increased complications, permanent morbidity, and more difficult treatment processes.

**Keywords:** SARS-CoV-2 Pandemic, Ureter Stone Treatment, Complication

&

#### Öz

**Amaç:** SARS-CoV-2 pandemisi nedeniyle tedavisi gecikmiş üreter taşlarının sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Üreter taşı nedeniyle üreterorenoskopi (URS) yapılan hastalardan elde edilen veriler 1-31 Ocak 2021 pandemi döneminde ve 1-31 Ocak 2020 pandemi öncesi dönemde retrospektif olarak değerlendirildi. Acil drenaj gereksinimleri, üreter JJ stent gereksinimi, ameliyat sonrası taşsızlık oranı, yeniden URS gereksinimleri ve Clavien-2 ve üzeri olarak derecelendirilen komplikasyonlar kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya pandemi sonrası 38 ve pandemi öncesi 64 olmak üzere toplam 102 hasta dahil edildi. Pandemi sonrası grupta, pandemi öncesi gruba (%3,1) kıyasla önemli ölçüde daha yüksek gömülü taş oranı (%15,8) vardı ( $p = 0.021$ ). Birinci grupta yedi hasta (%18,4) ve ikinci grupta iki hasta (%3,1) acil drenaj gerektirdi ( $p = 0.008$ ). Ayrıca üreteral JJ stent gereksinimi birinci grupta (%71) ikinci gruba (%29,7) göre anlamlı derecede yükseldi ( $p < 0.001$ ). Birinci grupta re-URS gereksinimleri anlamlı olarak daha yükseldi (%18,4'e karşı %4,7,  $p = 0,024$ ). Birinci grupta 10 hastada (%26,3) ve ikinci grupta 3 hastada (%4,7) ( $p = 0,002$ ) evre 2 ve üzeri komplikasyon gelişti.

**Sonuç:** SARS-CoV-2 pandemisine bağlı tedavisi geciken üreter taşları artan komplikasyonlara, kalıcı morbiditeye ve daha zor tedavi süreçlerine neden olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** SARS-CoV-2 Pandemisi, Üreter Taşı, Üreteroskopi, Komplikasyon

**Atıf/Cite as:** Yıldırım Ç. , Salman M. Y. , Ertek M. Ş. , Bayar G. Clinical Outcomes of Ureter Stone Treatment Delayed Due To The Sars-Cov-2 Pandemic. Abant Med J. 2022; 11(2): 200-206. doi:10.47493/abantmedj.1008821

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

## Introduction

The SARS-CoV-2 virus, first seen in Wuhan state in China in December 2019, became a pandemic affecting the whole world in a dramatic way in a very short period. The first case in Turkey confirmed by the Ministry of Health was reported on March 11, 2020. After the sudden and rapid spread of the disease, like all branches, urology had to revise clinical recommendations and current treatment regimens. Though there were differences between countries, the general approach was first shaped by use of all medical infrastructure as a priority in the struggle against the pandemic. In this period, all health professionals chose to delay non-emergency interventions. All elements relating to health labor, inpatient services, intensive care units, and respiratory devices were used first in the struggle against the pandemic (1-3).

Urinary system stone disease has a broad clinical spectrum, from asymptomatic situations to serious complications requiring emergency surgical intervention. Delayed treatment of ureter stones, especially with complications causing obstruction, renal failure, and infection, may cause serious morbidity (4). Ureterorenoscopy (URS), commonly used around the world, is a safe and effective choice for stone disease treatment, with higher stone-free rates compared to shockwave lithotripsy and lower complication rates compared to percutaneous nephrolithotomy (5). During the pandemic, clinical decision-making in stone disease management was not just based on factors related to the patient and stone, but also linked to all other disciplines and available health infrastructure, including anesthesiologists, patient beds, mechanical ventilators, and intensive care units. It should not be forgotten that delayed intervention with ureter stones is a possible risk factor that may negatively affect the whole process (6).

Considering this data, our study aimed to compare the clinical features and complications in the postoperative period for patients who underwent ureter stone treatment at our clinic before the pandemic with those for patients after the pandemic.

## Materials and Methods

This is single center retrospective study. Our hospital is in southeast region of Turkey. The third wave of the pandemic was not seen in this region as of February 2021. Second wave is over at December 2020 and, limited working in urology clinic and operation has started on January 1st with 8 patient beds. After the pandemic, patients who underwent URS during January 2021 were investigated. The control group comprised patients operated one year before, in January 2020 before the pandemic. Patients who were pregnant, younger than 18 years, solitary kidney and with interventions for kidney stones were excluded from the study. Although most of the patients did not come to the hospital despite having symptoms, there was a delay not only in treatment but also in diagnosis. Therefore, we analyzed time of from first symptom to treatment. Those with an ECOG performance score greater than 0 or those with a persistent disease (diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease etc.) were considered to have co-morbidities. Previous stone surgery was explored in terms of all urolithiasis procedures; open or endoscopic stone surgery, ureteroscopy, percutaneous nephrolithotomy. The diagnosis of ureteral stones was made by non-contrast tomography. Routine blood count, creatinine, electrolytes, coagulation parameters, urine culture were performed to all patients. Patients in both groups had demographic (age, gender), pre-operative (stone localization, dimension and surface area, impaction into mucosa, emergency statue, pre-treatment duration), per-operative (the need for a ureteral JJ stent at the end of the procedure, the stone-free rate) and post-operative (re-URS requirements, and Clavien-2 and higher complications) were investigated. All patients were checked three months after the operation, three months after stent removal if stent inserted. Emergency drainage requirements were determined by increased creatinine value, anuria, and pyonephrosis. In emergency patients, urine culture result was not waited and drainage was performed. In not emergency patients, procedure was done after seen sterile urine culture. Stone sized between 5-10 mm and without any emergency indication, we waited for spontaneously passing for one week, we gave alpha-blocker and anti-inflammatory drugs during the waiting period. Stone sized larger than 10 mm, we started

to prepare for the operation. However, we could not operate most of the patients early in the pandemic period. The primary reasons for delays in operations were not finding appropriate patient beds and the patient attending the hospital late during the pandemic. Definition of impacted stone is that the guide wire or contrast material does not pass next to the stone. Stone surface area was calculated with three-dimensional measurements on computed tomography. Prophylactic 1g ceftriaxone was done patients whom urine culture was sterile. Operation was performed by 6/7.5 Fr Ureteroscope (Richard Wolf®, Knittlingen, Germany), guide wire was sensor tip and 0.035-inch diameter (Boston Scientific®, Marlborough, Massachusetts, USA). Laser was used as the energy source for lithotripsy with Mega Pulse 30 W (Richard Wolf®, Knittlingen, Germany). Patients with an operation duration longer than half an hour; with an injury or suspected injury to the ureter; and with impacted, residual, or probable residual stones had a JJ stent inserted after URS. The stone-free was defined as the absence of a stone observation on computed tomography during check-up in the sixth week. Patients with stones that did not pass themselves in up to 6 weeks had URS performed again. Complication classification was made according to Clavien, and those with stage 2 and above were recorded. The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from the patients. The study received permission from the Ministry of Health and from the local ethics committee. The study was approved by the Ethics Committee of Sancaktepe Sehit Prof.Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital (date: 10.02.2021 and approval number: 2021/108). Normality test was done by Kolmogorov-Smirnov, afterward the distribution of all numerical data was not normal. So non-parametric Mann Whitney U test was used and comparison of binary values used Pearson's chi-squared test. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ , and statistical analysis was performed using the SPSS for Windows software version 17 (Chicago, IL, USA).

## Results

The study included 102 patients in total, 38 during the pandemic and 64 before the pandemic. The demographic data of the patients are shown in Table 1. There was no difference between the two groups in terms of age, gender, presence of co-morbidities, and previous stone surgery. The stone side, localization, and mean surface area were similar in the two groups (Table 1). Median time of from first symptom to treatment was 35 days in group 1 and 7 days in group 2 ( $p < 0.001$ ) (Table 1). The impacted stone rate at attendance during the pandemic (15.8%) was significantly higher compared to the group before the pandemic (3.1%;  $p = 0.021$ ). There were seven patients requiring emergency drainage in the first group (18.4%) and two in the second (3.1%;  $p = 0.008$ ). The reason for emergency drainage was a progressive creatinine increase or anuria for four patients in the first group and one in the second, while the reason was pyonephrosis for three patients in the first group and one in the second. Ureteral JJ stent requirements were significantly higher in the first group (71%) compared to the second group (29.7%;  $p < 0.001$ ). Re-URS was needed by seven of nine patients in the first group and three of five patients in the second group for residual stones that did not pass. The remaining four patients experienced a spontaneous passage of their stones within the 6-week period. The re-URS requirements in the first group were significantly higher than in the second group (18.7% vs. 4.7%,  $p = 0.024$ ).

Stage 2 or higher complications developed in 9 patients in the first group (23.7%) and three patients in the second group (4.4%;  $p = 0.004$ ). In the first group, stage 2 complications were a febrile urinary tract infection in four patients. Stage 3a complications were ureter perforation in three patients were treated only with a JJ stent. Ureter stricture was occurred in two patients and ureter balloon dilatation and stent insertion performed due to stricture. The one of two patients with a stage 4a complication had a nearly 6-month duration between diagnosis and first URS and had a JJ stent inserted due to a ureter perforation developing during URS. A later follow-up found hydronephrosis did not regress, and with separation function at 7% on renal scintigraphy after 6 months, the patient underwent a nephrectomy. The other patient with ureter stricture was done open ureteroureterostomy after 6 months later in reason of stricture resistance to balloon dilatation and classified 3b. In the second group, only three patients had complications. Of these, one was

a febrile urinary tract infection, one hematuria that cause renal colic and lengthened hospitalization (stage 2) and one had a JJ stent inserted for ureter perforation and did not require additional treatment (stage 3).

**Table 1**

Comparison of the patient's pre-operative details (IQR: Inter quartile range, \*: p value is significant under 0.05).

	After pandemic January 2021	Before pandemic January 2020	P value
Number of patients (n)	38	64	
Median age (year) (IQR 25-75)	39 (28.5-50.5)	41 (34-51.75)	0.961
Gender (male/female) (%)	16/22 (42-58 %)	22/42 (34-66 %)	0.435
Co-morbidities (%)	5 (13.2%)	6 (9.4%)	0.552
Previous stone surgery (%)	3 (7.9%)	4 (6.3%)	0.755
Localization (proximal/distal) (%)	17/21 (45-55 %)	28/36 (44-56 %)	0.923
Side (right/left) (%)	22/16 (58-42 %)	29/35 (45-55 %)	0.219
Median stone surface area (mm <sup>2</sup> ) (IQR 25-75)	50.24 (39.2-63.6)	45.5 (36-62.8)	0.526
Laterality (bilateral) (%)	3 (7.9%)	1 (1.6%)	0.111
Median time of from first symptom to treatment (days) (IQR 25-75)	35 (28-62.5)	7 (5-10)	<0.001*

**Table 2**

Comparison of the patient's peri- and post-operative outcomes (URS: ureteroscopy, \*: p value is significant under 0.05).

	After pandemic January 2021	Before pandemic January 2020	P value
Number of patients (n)	38	64	
Impaction of stone (%)	6 (15.8%)	2 (3.1%)	0.021*
Requirement for emergency drainage on attendance (%)	7 (18.4%)	2 (3.1%)	0.008*
	Due to increased creatinine or anuria	4 (10.5%)	1 (1.55%)
	Due to pyonephrosis	3 (7.9%)	1 (1.55%)
Stone-free rate (%)	29 (76.3%)	59 (92.2%)	0.024*
Requirement for ureter JJ stent (%)	27 (71%)	19 (29.7%)	<0.001*
Requirement for Re-URS (%)	7 (18.4%)	3 (4.7%)	0.024*
Complication rate (%)	9 (23.7%)	3 (4.7%)	0.004*
	Stage 2	4 (10.5%)	2 (3.1%)
	Stage 3a	3 (7.9%)	1 (1.55%)
	Stage 3b	1 (2.65%)	0
	Stage 4a	1 (2.65%)	0

## Discussion

SARS-CoV-2 is a newly discovered virus that spread around the world in a short duration, causing a pandemic (7). As in all branches, there were changes in urological clinical practice during the adjustment process to the pandemic, and stone disease management changed in this period (8). A recent study in the field of urology by Ficarra et al. recommended postponing all non-emergency urological interventions during the pandemic and proposed an organization scheme for all surgical procedures to be performed (9). The first data from the field in the study by Gökçe et al. reported that suitable strategies may be developed after a 21-day adaptation process for an optimum preoperative assessment by anesthesiologists and urologists for stone disease (10). Even after an appropriate preoperative assessment, Stensland et al. proposed the need to limit endourological stone interventions for obstruction and infection during the SARS-CoV-2 pandemic. They proposed insertion of a percutaneous nephrostomy catheter under local anesthesia or, if possible, a ureteral JJ stent insertion as priority treatment choices (11). In our clinic, a center where stone disease is frequently treated, palliative choices were first used for the treatment of ureter stones due to the present conditions; however, when necessary, patient-specific invasive treatment choices were included in practice. For this reason, though covering similar time intervals, the case numbers in the study groups were more limited after the pandemic.

Urinary system stones have a highly broad range of clinical presentations. In addition to the presence of asymptomatic stone patients, patients may attend hospital with severe and life-threatening complications (12). The latest guidelines report the general complication rate of URS as 9–25% (4). Among the most important of these are the proximal retreat of the stone, re-intervention due to residual stones, septic complications, and ureter injuries (13, 14). A study including 11,885 patients by the URS study group of the Clinical Research Office of Endourological Society reported the most common complications were fever, unsuccessful intervention, and hemorrhage. Postoperative mortality was observed in five patients in total (15). No study found in the literature compares the complication rates encountered after ureter stone interventions in the periods before and after the pandemic. Our study with this focus is the first to research the difference in clinical presentation and complication rates between these two periods. In the study, we observed complication rate was higher in post pandemic group.

Patient behavior in using the health system changed due to the pandemic (16). In this period, patient admission to health centers was largely affected by the SARS-CoV-2 transmission risk. A study reported that during the pandemic, urology, just like all branches of expertise, underwent rooted change from face-to-face interviews to telemedicine (17, 18). When we approach the topic from the perspective of ureter stone treatment, it is possible to encounter patients with delayed treatment in clinics without the technological infrastructure available. Due to difficulties experienced in accessing professional opinions, the duration between the onset of symptoms in patients and admission to hospital was significantly longer during the pandemic in our study. As expected, stones remaining in the ureter for long periods led to difficulties in clinics at the time of attendance and during operation procedures. Postoperative complication rates were significantly higher (19). The most dramatic example of this situation in a nephrectomy having been performed due to function loss as a result. In the literature, delayed treatment is shown to increase the risk of postoperative negative outcomes (19). In addition, our study identified higher rates of impacted stones, emergency interventions, and JJ stent and re-intervention requirements among patients with delayed diagnosis due to the pandemic compared to the period before the pandemic. In this group, postoperative complications, ureter injury and stenosis, were observed more frequently. In other words, managing the treatment process for these patients in the preoperative period is riskier and more difficult.

Low patient number and retrospective nature may be deficiencies of the study. However, we think that single center nature is superior to multicenter in terms of establishing homogenization. Retrospectivity is inevitable method, because a method such as disrupting the treatment of patients cannot be scientific and ethical. All operations have not performed by same urologist, but all operation have been done under the





12. Raja A, Wood F, Joshi HB. The impact of urinary stone disease and their treatment on patients' quality of life: a qualitative study. *Urolithiasis*. 2020; 48:227-234.
13. Ordon M, Schuler TD, Honey RJ. Ureteral avulsion during contemporary ureteroscopic stone management: "the scabbard avulsion". *J Endourol*. 2011; 25:1259-62.
14. Somani BK, Giusti G, Sun Y, Osther PJ, Frank M, De Sio M, Turna B, de la Rosette J. Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research Office of Endourological Society URS Global study. *World J Urol*. 2017; 35:675-681.
15. Boehm K, Ziewers S, Brandt MP, Sparwasser P, Haack M, Willems F, Thomas A, Dotzauer R, Höfner T, Tsaour I, Haferkamp A, Borgmann H. Telemedicine Online Visits in Urology During the COVID-19 Pandemic-Potential, Risk Factors, and Patients' Perspective. *Eur Urol*. 2020; 78:16-20.
16. Micoogullari U, Kisa E, Yucel C, Ozbilen MH, Karaca E, Cakici MC, Ozcift B, Ilbey YO. The effect of the first wave of COVID-19 pandemic on urology practice and anxiety scores of patients awaiting surgery. *Int J Clin Pract*. 2021;75: e14201.
17. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382:1679-1681.
18. Stahel PF. How to risk-stratify elective surgery during the COVID-19 pandemic? *Patient Saf Surg*. 2020;31; 14:8.
19. Fukushima H, Kobayashi M, Kawano K, Morimoto S. Performance of Quick Sequential (Sepsis Related) and Sequential (Sepsis Related) Organ Failure Assessment to Predict Mortality in Patients with Acute Pyelonephritis Associated with Upper Urinary Tract Calculi. *J Urol*. 2018; 199:1526-1533.





## Yürütücü İşlev Ölçeği: Bir Ölçek Uyarlama Çalışması Executive Function Index: A Scale Adaptation Study

Hatice KAFADAR <sup>1\*</sup> , Hasibe ARICAN <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Deneysel Psikoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 14.02.2022

Kabul Tarihi (Accepted): 27.05.2022

Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada Yürütücü İşlev Ölçeği'nin (YİÖ, Executive Function Index), Türkçeye uyarlanması amaçlanmıştır. Ölçeğin psikometrik özellikleri, katılımcıların üniversite öğrencisi olduğu örneklem gruplarında belirlenmeye çalışılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ölçeğin dil geçerliğini sınamak için 88, yapı ve ölçüt geçerliği ile güvenilirliğini belirlemek için 605 katılımcı araştırmaya katılmıştır. Katılımcıların yaşları 16-31 arasında değişmiş, yaş ortalaması 21.93 (SS=2.47) olan, 383 kadın ve 219 erkek araştırmaya dahil olmuştur. YİÖ'nün psikometrik özelliklerini belirlemek amacıyla, açıklayıcı faktör analizi, doğrusal (linear) regresyon analizi, Pearson korelasyon katsayısı, t-testi ve Cronbach Alpha iç tutarlılık katsayısı hesaplanmıştır.

**Bulgular:** YİÖ'nün ölçüt geçerliğini belirlemek amacıyla katılımcılara aynı zamanda Frontal Sistem Davranış Envanteri, Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu, Kişilerarası Tepkisellik İndeksi uygulanmıştır. Yapı geçerliği için gerçekleştirilen açıklayıcı faktör analizi bulguları, orijinal YİÖ ile aynı sayıda alt testler olduğunu göstermiş, Türkçe formun Cronbach Alpha güvenilirlik katsayıları. 54 ile 76 arasında değişmiştir. Ölçeğin alt testleri impuls kontrol, stratejik planlama, organizasyon, empati ve motivasyonel dürtü olarak belirlenmiştir. Doğrusal regresyon analizi sonuçları, yaşın toplam puanı anlamlı olarak yordadığını gösterirken, cinsiyet toplam puanı anlamlı olarak yordamamış, t-testi analizi sonuçları ise cinsiyetin sadece impuls kontrol ve empati alt testlerinde anlamlı olduğunu ve orta etki büyüklüğüne sahip olduğunu göstermiştir. Ölçüt geçerliğini belirlemek amacıyla yapılan Pearson korelasyon katsayısı analizi sonuçları, büyük oranda anlamlı olmuştur.

**Sonuç:** Elde edilen bulgular, ölçeğin orijinal formu ile benzerlik göstermiştir. Sonuç olarak araştırma bulguları, ölçeğin Türk üniversite öğrencilerinin yürütücü işlev fonksiyonlarını ölçmek amacıyla kullanılabilmesine işaret etmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Yürütücü İşlev Ölçeği, Empati, İmpuls Kontrolü, Stratejik Planlama, Organizasyon

&

### Abstract

**Objective:** This study aimed to adapt the Executive Function Index (EFI) to Turkish. The psychometric characteristics of the scale were determined in the sample groups where the participants were university students.

**Materials and Methods:** The linguistic equivalence of the scale was tested with the participation of 88 people, while data from 605 participants was used to test the construct and criterion validity and reliability of the measurement tool. 383 females and 219 males participated in the study. The age range of the participants was between 16 and 31, with a mean age of 21.93 (SD=2.47).

**Results:** In order to identify the psychometric characteristics of the EFI, explanatory factor analysis, linear regression analysis, Pearson correlation analysis, and t-test were performed, and the Cronbach's alpha internal consistency coefficient was calculated. The participants were administered the Frontal System Behavior Inventory, Short Form of Barratt Impulsivity Scale, and Interpersonal Reactivity Index to test the criterion validity of the EFI. The explanatory factor analysis conducted for construct validity showed that the Turkish version of the scale had the same number of sub-tests as the original EFI, and the Cronbach's alpha reliability coefficients of the Turkish scale ranged from .54 to .76. The sub-tests of the scale were determined as impulse/impulse control, strategic planning, organization, empathy and motivational impulse. The linear regression analysis showed that age significantly predicted the total score, while gender did not predict the total score significantly. The t-test results showed that gender was significant only in impulse/impulse control and empathy sub-tests and had a moderate effect size. The results of the Pearson correlation analysis performed to test the criterion validity of the scale were mainly significant.

**Conclusion:** The findings were largely similar to the original form of the scale. As a result, the research findings indicated that the scale could be used to measure the executive functions of Turkish university students.

**Keywords:** Executive Function Index, Empathy, Impulse Control, Strategic Plan, Organization

**Atıf/Cite as:** Kafadar H. , Arıcan H. Yürütücü İşlev Ölçeği: Bir Ölçek Uyarlama Çalışması. Abant Med J. 2022; 11(2): 207-222. doi:10.47493/abantmedj.1072722

**Copyright** © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

\*Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Doç. Dr. Hatice Kafadar, e-mail: haticekafadar@yahoo.com

## Giriş

Yürütücü işlevler, yeni davranış biçimlerini kolaylaştıran ve bireyin alışılmadık koşullara yaklaşımını optimize eden üst düzey bilişsel süreçlerdir. Günlük yaşamda karşılaştığımız birçok durum, daha önce karşılaştığımız durumlarla tam olarak aynı olmadığından, yürütme süreçlerinin işleyişinin çok geniş bir davranış yelpazesine eşlik ettiği sonucu çıkar. Ancak, örneğin gelecek için bir plan yaptığımızda, gönüllü olarak bir faaliyetten diğerine geçtiğimizde veya dikkat dağıtıcı, uygun olmayan uyarılara karşı direndiğimizde bu tür süreçler devreye girer. Başka bir deyişle bağımsız, amaçlı yaşamlar sürmeye çalıştığımızda, bu süreçlerin en az bir kısmının beynin ön loblarındaki yapılar tarafından desteklendiği düşünülmektedir (1).

Davranışların en karmaşığı olarak bilinen yürütücü işlevler, belirli yeni durumlara uygun tepki verme yeteneğinin yanı sıra, aynı zamanda pek çok bilişsel, duygusal ve sosyal becerinin temelini oluşturur (2). Yürütücü işlevler kavramsal olarak dört bileşen içerir: irade, planlama ve karar verme, amaçlı eylem ve etkili performans (2). Yürütücü işlevler, diğer işlemlerin çalışmasını değiştiren ve belirli bir amaca ulaşmak adına zihinsel aktiviteyi koordine etmekten sorumlu süreçler olarak da tanımlanabilir (3). Yürütücü işlevlerin aktive ettiği frontal lob, aynı zamanda üst düzey bilişsel süreçler olarak nitelendirilen dikkat, planlama, tasarlama, düşünme, muhakeme etme ve ahlaki yargı, dürtü kontrolü, kendi davranışlarını izleme, özeleştirme, empati, analitik düşünme gibi işlevlerden sorumludur<sup>4</sup>. Ayrıca, araya giren çeldiricileri baskılama, hedefe yönelik davranışları sürdürmede, yürütücü işlevler olarak nitelendirilir (5). Yürütücü işlevlerden sorumlu nöroanatomi bölge olarak kabul edilen frontal lobun, genellikle üç bölgeye ayrıldığı kabul edilir: primer motor korteks, premotor korteks ve prefrontal korteks. Primer motor korteks, örneğin ağız ve uzuvlar gibi temel hareketleri ve bu hareketlerin kuvvetini düzenler. Primer motor bölgenin ön kısmında bulunan premotor korteks, konuşmadan sorumlu olmasının yanı sıra, motor hareketlerin düzenlenmesi, hareketin başlatılması ve ardışık bir şekilde öğrenilmiş hareketlerin yapılmasını sağlar. Subkortikal alanlar ve limbik sistemle yoğun bağlantıları olan prefrontal korteks ise dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), orbitofrontal korteks (OFK) ve ventromedial prefrontal korteks (VMPFK) olarak üçe ayrılır. DLPFK, planlama, problem çözme, soyut düşünme, yargılama, motivasyon, güdü gibi yürütücü işlev davranışlarından; OFK, duruma uygun davranışsal tepkilerin oluşturulmasından, duygusal bilgilerin birleştirilmesinden ve uygun olmayan davranışların inhibe edilmesinden; VMPFK ise prefrontal korteksin duygularla ilişkili bölümünü oluşturup, risk, korku gibi davranışların yanı sıra, duygusal tepkilerin ketlenmesi ve karar verme gibi davranışlardan sorumludur (6,7).

Literatürde pek çok davranışsal bileşeni içerdiği ileri sürülen yürütücü işlevlerin hem klinik değerlendirme ve araştırma hem de temel bilim niteliğindeki araştırmalar kapsamında ölçülmesine yoğun bir ilgi olduğu düşünülmektedir. Yürütücü işlevlerin ölçülmesi veya klinik amaçlı olarak çeşitli hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan beyin hasarı sonucu davranışlarda oluşan değişimin değerlendirilmesi amacıyla çoğunlukla, bireysel olarak uygulanan, performansa dayalı nöropsikolojik testler kullanılmaktadır.

Yürütücü işlevlerin geleneksel olarak ölçümünde, bilişsel performansa dayalı testler kullanılmaktadır (8). Bu testler, Wisconsin kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test) (9), Stroop Test (10), Londra Kulesi (Tower of London), Hanoi Kulesi (Tower of Hanoi) (12,13), İz Sürme (Trail Making)(14,15) gibi testlerin yanı sıra, batarya halinde yayınlanmış yürütücü işlevleri çok kapsamlı bir şekilde ölçme ve değerlendirme imkanı sağlayan Delis-Kaplan Yürütücü İşlev Bataryası da, (Delis-Kaplan Executive Function System) yürütücü işlevleri ölçmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Belirli koşullar altında, nesnel olarak uygulandığında, kişisel önyargılardan daha az etkilenen nöropsikolojik testlerin, çeşitli kısıtlılıkları, güçlükleri bulunmaktadır.

Bireysel olarak uygulanan nöropsikolojik testlerin başlıca güçlüklerinden ilki, bu testlerin uygulama, puanlama, değerlendirme (assessment) gibi işlevlerini kullanabilmek için, test uygulayan kişinin özel eğitim almasını gerektirmesidir. Ayrıca, testlerin uygulanabilmesi için özel fiziksel koşullara gereksinim vardır<sup>16</sup>. Bilişsel performansa dayalı testler, yüksek düzeyde standartlaştırılmış koşullarda

uygulanmalıdır (17). Nöropsikolojik testin uygulandığı ortamın, test uygulamaya elverişli olması gerekir. Ayrıca bireysel olarak uygulanan nöropsikolojik testlerin uygulaması zaman alıcı olduğu gibi hem test alan hem de test uygulayan açısından yorucudur. Özellikle test alan kişinin, testlere ilişkin yüksek farkındalığını, dikkatini sağlamasını gerektirmesinin yanı sıra, motivasyon, kişilik gibi faktörler de performans üzerinde etkili olabilir. Nöropsikolojik testlere ilişkin getirilen önemli bir eleştiride, ekolojik geçerliklerinin kısıtlı olmasıdır. Ekolojik geçerlik, doğal olmayan ortamlarda gözlemlenen davranışın, doğal ortama genellemesinin yapılabileceğini ifade eder (18). Kontrollü bir ortamda uygulanan nöropsikolojik testlerin gerektirdiği görevlerin kapsamları sınırlıdır ve günlük yaşamın çok çeşitli koşullarında pek çok davranışı örnekleyemezler (19). Ancak puanlamalarının ve uygulamalarının standart olması, nöropsikolojik testlerin avantajlarındanır.

Nöropsikolojik testler hem sağlıklı kişilerde hem de çeşitli hastalık durumlarında kullanılabilen ölçme araçları olmasına rağmen, sağlıklı kişilerde yürütücü işlevleri ölçmek üzere geliştirilmiş öz-bildirim ölçeklerinin sayısı ise çok azdır. YİÖ, sağlıklı bireylerde yürütücü işlevlerin çeşitli alt boyutlarını ölçmek üzere geliştirilmiş bir öz-bildirim ölçeğidir (20). Ölçek 27 madde ve 5 alt testten oluşmakta olup, bu alt testler prefrontal-subkortikal yapıların etkinliğini yansıtmak için, yürütücü işlevlere ilişkin klinik ve deneysel çalışmaların incelenmesi ile oluşturulmuştur (20). Empati alt ölçeğinin maddeleri başkalarının iyiliği, olumlu sosyal davranışlar ve işbirlikçi bir tutum için endişeyi; stratejik planlama, geleceğe ilişkin planlama yapmayı, strateji kullanmayı; organizasyon, çoklu görevlerde karar vermeyi, sıralamayı ve bilgileri akılda tutmayı; impuls kontrol, kendini engellemeyi, risk alma ve sosyal davranışı ve motivasyonel dürtü, davranışsal dürtü, aktivasyon düzeyi ve yeniliğe olan ilgiyi ölçmeyi amaçlamaktadır (20). Mevcut çalışma, YİÖ'nün Türkçe formunun psikometrik özelliklerinin belirlenmesi ve ölçeğin Türkçeye uyarlanması amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla, ölçeğin Türkçeye çevirisi, dil, yapı ve ölçüt geçerliği, demografik değişkenlerle ilişkisi ve güvenilirlik katsayısının belirlenmesine yönelik işlemlerin gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntemler

### Katılımcılar

Araştırmanın veri toplama süreci birlikte sürdürülen iki aşamadan oluşmuştur. İlk aşamaya Türkiye'de çeşitli üniversitelerde lisans, yüksek lisans ve doktora eğitimine devam eden 655 kişi katılmıştır. Yaş aralıkları 16-64 arasında değişen bu katılımcılardan elde edilen yaş verilerine, aşırı değerleri belirlemek amacıyla z standart puanı hesaplaması uygulanmış, analiz sonucunda z standart puanı 2.00'nin üzerinde olan katılımcıların verisi çıkartılmış, geriye 605 katılımcı kalmıştır. Bu katılımcıların yaş aralığı 16-31 arasında değişmiş, yaş ortalaması 21.93 (SS=2.47), 383 (% 63.3) kadın, 219 (% 36.2) erkekten oluşmuş, 3 kişi ise cinsiyetini bildirmemiştir. İkinci aşamaya ise Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü'nde eğitim gören ve İngilizce hazırlık dersleri almış ve başarı ile hazırlık dönemini tamamlamış olan 88 lisans öğrencisi katılmıştır. Katılımcılar, psikiyatrik veya nörolojik hastalık bildirmemişlerdir. Verilerin tamamı, gönüllülük esasına göre çevrimiçi olarak toplanmıştır.

Araştırma için, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimlerde İnsan Araştırmaları Etik Kurulu onayı alınmıştır (Protokol no:2021/123).

### Veri Toplama Araçları

#### *Yürütücü İşlev Ölçeği (Executive Function Index)*

YİÖ, bireyin yürütücü işlev fonksiyonlarını beş ayrı alt test ile ölçmektedir. Ölçek, motivasyonel dürtü (4 madde), organizasyon (5 madde), impuls kontrol (5 madde), empati (6 madde) ve stratejik planlama (7 madde) olmak üzere toplam 27 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin Cronbach Alpha güvenilirlik katsayıları yukarıdaki sıraya göre .70, .75, .69, .76, .70 ve toplam puan için .82 olarak hesaplanmıştır. Öz-bildirime dayalı YİÖ'de katılımcılardan, ölçekte bulunan ifadelerin her birini okuyarak, bu ifadelerin kendilerini ne

kadar iyi tanımladığını, 5'li Likert derecelendirme ölçeğine (1=Kesinlikle katılmıyorum, 5=Tamamen katılıyorum) göre işaretlemeleri istenmektedir. Ölçekte ters puanlama yapılan maddeler de bulunmaktadır (2,4,5,6,11,12,13,15,17,20,22,23,24). Ölçekten alınan yüksek puan, yürütücü işlevlerin etkin bir şekilde işlev gördüğü anlamına gelmektedir (Ek-1).

YİÖ, yazar tarafından açık kaynaklarda yayınlanmıştır. Bu nedenle yazar ile ölçeğin uyarlanması konusunda onay almak için, herhangi bir şekilde iletişime geçilmemiştir. YİÖ, 2 doktora öğrencisi (Psikoloji ve İngilizce Öğretmenliği) ve bir çevirmen tarafından İngilizceden Türkçeye çevrilmiştir. Bu üç çeviriden hangisinin ölçekte yer alacağına karar vermek amacıyla test, yaklaşık 20 kişiden oluşan bir (öğretim üyeleri, psikoloji yüksek lisans ve doktora öğrencileri) gruba çevrimiçi olarak gönderilmiş ve kişilerden her bir ölçek maddesi için yapılmış üç ayrı çeviriye, 1 (en az beğenilen) ile 5 (en çok beğenilen) arasında puan vermeleri istenmiştir. Bu uygulamada en yüksek puan alan çeviri, ölçeğe konulmak üzere seçilmiştir. Bu işlemler, 17.03.2021-19.04.2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Daha sonra ölçek, İngilizce Öğretmenliği Bölümü'nde çalışan bir akademisyen tarafından Türkçeden İngilizceye çevrilmiş, son aşamada ise Türk Dili ve Edebiyatı Bölümü'nden bir akademisyen, her bir ölçek maddesini Türkçe ifadeye uygunluğu bakımından değerlendirmiş, bu aşamadan sonra YİÖ son halini almıştır.

#### *Frontal Sistem Davranış Envanteri (Frontal Systems Behaviour Scale)*

Frontal Sistem Davranış Envanteri (FrSBe)'nin frontal sistem hasarına bağlı olarak, frontal davranışlarda ortaya çıkan değişimleri ölçmek amacıyla Türkçe çeviri, güvenilirlik ve geçerlik çalışması klinik örneklemde Akça-Kalem (2004) tarafından yapılmıştır<sup>21</sup>. Ölçeğin iki ayrı cevap kategorisi bulunmaktadır. İlki bireyin hasar öncesi davranışlarını, ikincisi bireyin hasar sonrası davranış değişimlerini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Ölçeğin her bir kategorisindeki yanıtlar 5'li Likert derecelendirmesi ile yapılmakta olup, iki ayrı soru formu bulunmaktadır. Bunlardan ilki, hasta veya sağlıklı bireylerin kendilerini değerlendirerek yanıtladığı bireysel değerlendirme formu; ikinci soru formu ise aile yakınlarının hasta veya sağlıklı bireyleri değerlendirerek yanıtladığı ailesel değerlendirme formudur. Araştırma kapsamında, bireysel değerlendirme formu kullanılmıştır. FrSBe, 46 madde ve üç alt testten oluşmaktadır: apati, disinhibisyon ve eksekütif disfonksiyon. Mevcut araştırma kapsamında Cronbach Alpha katsayısı apati .51, disinhibisyon ve eksekütif disfonksiyon .64 olarak hesaplanmıştır.

#### *Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (Short Form of Barratt Impulsiveness Scale-11)*

Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BIS-11-KF) pek çok psikiyatrik hastalıkta görülen bir belirti olan dürtüsellik ölçmek amacıyla, yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçek hem sağlıklı örneklem hem de psikiyatrik tanı almış hasta gruplarına uygulanabilmektedir. Kısa form, özellikle alan araştırmalarında ve klinik örneklemde tercih edilmektedir. Ölçeğin uzun formu 30 maddeden oluşurken, kısa form 15 maddeden oluşmakta olup, kısa formun Türkçe uyarlaması Tamam, Güleç ve Karataş (2004) tarafından yapılmıştır (22). Sağlıklı örneklem grubunda yapılan faktör analizi sonucunda, ölçeğin maddeleri 3 faktöre yüklenmiş ve bu 15 madde ölçeğin kısa formunu oluşturmuştur. Bu faktör analizinden elde edilen bulgulara göre ölçek, plan yapamama (PY), motor dürtüsellik (MD) ve dikkatte dürtüsellik (DD) olarak 3 alt testten oluşmuştur. Mevcut araştırma kapsamında 3 alt testin Cronbach Alpha katsayısı sırasıyla .79, .59 ve .75 olarak hesaplanmıştır.

#### *Kişilerarası Tepkisellik İndeksi (Interpersonal Reactivity Index)*

Kişilerarası Tepkisellik İndeksi (KTI), bireylerin empati ve başkalarının bakış açılarını alma özelliklerini ölçmek amacıyla geliştirilmiş olup, Türkçe psikometrik özellikleri Kumru, Carlo ve Edwards (2004) tarafından belirlenmiştir (23). Ölçek her biri 7 maddeden oluşan üç alt test ve toplam 21 maddeden oluşmaktadır. Alt testler empati, başkalarının kişisel bakış açısını alma ve kişisel stresten oluşmakta olup, mevcut araştırmada empati ve başkalarının kişisel bakış açısını alma alt testleri kullanılmıştır. Bu alt testlerin Cronbach Alpha katsayıları sırasıyla .71 ve .70 olarak hesaplanmıştır.

#### **İşlem**

Araştırma kapsamında bütün veriler çevrimiçi olarak toplanmıştır. Ölçeğin yapı geçerliğini ve güvenilirliğini test etmek amacı ile YİÖ'nün 27 maddelik Türkçe çevirisi ile FrSBe, BIS-11-KF ve KTI katılımcılara birlikte uygulanmıştır. Veri toplamak amacıyla, ülkemizdeki bütün üniversitelere resmi kanallar aracılığıyla araştırma linki gönderilmiş ve katılımcılardan gönüllü olarak ölçekleri doldurmaları istenmiştir. Uygun örnekleme yöntemi olarak adlandırılan bu yöntem ile veri toplama 7.06.2021 ile 28.08.2021 tarihleri aralığında yaklaşık 3 ay sürmüştür.

Araştırmanın diğer aşamasında ölçüm aracının dil geçerliğini belirlemek amacıyla, İngilizce hazırlık dersleri almış psikoloji lisans öğrencilerinden oluşan 88 katılımcıya ölçeğin orijinal İngilizce formu ile Türkçe formu birlikte uygulanmıştır. Bu işlemler 07.05.2021-16.06.2021 tarihleri arasında yapılmıştır.

## Bulgular

Araştırma kapsamında 605 katılımcıdan elde edilen verilerin, betimsel istatistik değerleri hesaplanmıştır. Verilerin çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerlerinin önemli bir sapma göstermediği, normallik sayıltısını karşıladığı sonucuna varılmış, elde edilen sonuçlar Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1**

YİÖ, Betimsel İstatistik Değerleri

	N	Ortalama	SS	Çarpıklık	Basıklık
Motivasyonel dürtü	605	14.17	3.33	-.402	-.285
Organizasyon	605	17.05	3.96	-.196	-.108
Stratejik planlama	605	24.95	4.27	-.288	-.159
İmpuls kontrol	605	17.75	3.56	-.534	.323
Empati	605	24.85	4.17	-.947	.734
Toplam	605	98.79	11.54	-.164	-.363

YİÖ'nün dil geçerliğini saptamak amacıyla, aynı katılımcı grubuna hem Türkçe hem İngilizce formu birlikte uygulanmıştır (24). Bu gruptan elde edilen betimsel istatistik değerleri ve Pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Tablo 2'de görüldüğü üzere iki ölçüm arasındaki Pearson korelasyon katsayıları empati .67, organizasyon .81, motivasyonel dürtü .86, stratejik planlama .90, impuls kontrol .74 ve toplam puan için .82 ( $p < 0.01$ ) olarak hesaplanmıştır.

### Yürütücü İşlevler Ölçeği Yapı Geçerliğine İlişkin Bulgular

YİÖ'nün yapı geçerliğini belirlemek amacıyla açımlayıcı faktör analizi (temel bileşenler analizi ve varimax döndürmesi) yapılmış ve özdeğeri 1.00'den büyük 5 faktör örüntüde yer almış, bunlar toplam varyansın %49.024'ünü açıklamıştır (Tablo 3). Bu 5 faktör YİÖ'nün orijinalinde de elde edilmiş olan alt testler ile aynıdır. Ancak 3., 5. ve 12. maddeler kendi faktör yapılarına ait, faktör örüntüsünde yer almamıştır. Ölçeğin orijinalinde 5. faktör stratejik planlama altında yer alması gereken 3. madde ve 4.faktör impuls kontrolde yer alması gereken 5. madde, motivasyonel dürtü faktörünü oluşturan 2. faktörde; 1.faktörde yer alması gereken 12. madde, 4. faktör olan impuls kontrolde yer almıştır. Bu 3 madde dışındaki diğer 24 madde ise kendi faktörleri altında yer almıştır.



**Tablo 2**

YİÖ, Türkçe ve İngilizce Formlarına İlişkin Betimsel İstatistik Değerleri ve Korelasyon Katsayıları

Alt Testler	N	Ortalama	SS	Çarpıklık	Basıklık	r
Motivasyonel dürtü Türkçe	88	11.37	2.41	-.582	-.136	.86**
Motivasyonel dürtü İngilizce	88	11.36	2.39	-.237	-.598	
Organizasyon Türkçe	88	17.36	4.17	-.125	-.521	.81**
Organizasyon İngilizce	88	17.37	3.61	-.044	-.695	
Stratejik planlama Türkçe	88	18.88	3.31	-.376	-.076	.90**
Stratejik planlama İngilizce	88	18.46	3.69	-.314	-.129	
İmpuls/dürtü kontrol Türkçe	88	12.77	2.13	-1.174	1.277	.74**
İmpuls/dürtü kontrol İngilizce	88	12.21	2.40	-.699	-.151	
Empati Türkçe	88	21.95	2.45	-.605	.088	.67**
Empati İngilizce	88	21.13	3.03	-.560	-.070	
Toplam puan Türkçe	88	82.35	9.16	-.354	.837	.82**
Toplam puan İngilizce	88	80.55	9.76	-.048	-.164	

(P≤.01)

*Demografik Etkiler*

Mevcut araştırma kapsamında ölçeğin 27 maddelik Türkçe formunda, cinsiyet ve yaşın toplam puana ilişkin yordayıcı etkisini belirlemek için doğrusal regresyon analizi yapılmış, analiz sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir. Analiz sonuçlarına göre cinsiyet değişkeni toplam puanı anlamlı olarak yordamamış, yaş değişkeni ise toplam puanı anlamlı olarak yordamış ve toplam puandaki varyansın %11'ni açıklamıştır. Regresyon katsayılarının anlamlılığına ilişkin bulgular incelendiğinde, sadece yaşın toplam puan üzerinde anlamlı, yordayıcı bir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

Araştırmada, Türkçe formun alt testler ve toplam puan üzerinde cinsiyet açısından farklılaşp farklılaşmadığını belirlemek amacıyla t-testi yapılmıştır (Tablo 5). Elde edilen sonuçları göre cinsiyet etkisi, beş alt test ve bir toplam puandan sadece impuls kontrol  $t=3.644$  ( $p \leq .000$ ) ve empati  $t=2.535$  ( $p \leq .01$ ) üzerinde anlamlı bir farklılık göstermiş olup, etki büyüklüğü sırasıyla 0.305 ve 0.215 olarak hesaplanmıştır. İmpuls kontrol ve empati alt testlerinde kadınların ortalama puanları, erkeklerin ortalama puanlarından daha yüksek çıkmıştır.

*Ölçüt Geçerliliği*

Ölçeğin ölçüt geçerliliğini belirlemek amacıyla, İngilizce formunda olduğu gibi, YİÖ'nün beş alt testi ve toplam puanı ile FrSBe, BIS-11-KF ve KTİ arasında Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 3

## YİÖ, Açıklayıcı Faktör Analizi Sonuçları

	Faktör1 EM	Faktör2 MD	Faktör3 ORG	Faktör4 İK	Faktör5 SP
16.Birinin başı dertte olduğunda ona yardım etme ihtiyacı duyarım. EM	.773	.244	-.042	.048	.020
8.Başkalarının iyiliğini çok önemserim. EM	.734	.269	-.051	.097	.099
18.Kendisine kötü davranılan bir arkadaşına karşı koruyucu olurum. EM	.732	.147	.037	-.041	.178
21.Bir şey yaparken başkalarının duygularını göz önünde bulundururum. EM	.689	.082	-.151	.079	.229
25.Davranışlarımın veya sözlerimin başka birini incitmesinden hoşlanmam. EM	.580	.004	-.109	.158	.175
1.Bir şeyler yapmak için çok hevesliyim. MD	.073	.796	.053	.122	.133
14.Enerjik bir insan olma eğilimindeyim. MD	.235	.706	.109	-.061	.076
7.Yeni şeyler yapmakla ilgilenirim. MD	.204	.691	.072	-.020	.148
3.Gelecek için plan yapmaya çalışırım. SP	.202	.537	-.023	-.005	.259
5.Bazen eğlenmek için risk alırım. İK	-.061	-.451	.025	.439	-.016
4.Hiçbir şey yapmadan saatlerce oturabilirim. MD	-.173	.320	.281	.237	.140
6.Aynı anda iki şey yaparken sorun yaşıyorum. ORG	.117	-.040	.755	-.045	-.081
17.Bazen yapmakta olduğum işi takip edemiyorum. ORG	-.092	.094	.691	.260	.099
2.Arka arkaya birkaç şey yaparken sıralarını karıştırırım. ORG	-.029	-.038	.689	-.042	.071
22.Karar vermek için bilgileri toplamakta güçlük çekerim. ORG	-.104	.089	.676	.087	.033
23.Bir şeyleri yapmaya başlarım ama sonra ilgimi kaybedip farklı bir şey yaparım. ORG	-.120	.230	.591	.299	.074
11.Başkalarının utanç verici bulduğu şeyleri söylerim veya yaparım. İK	.095	-.023	.030	.710	.046
24.Küfrederim/Müstehcen sözler kullanırım. İK	-.015	.110	.104	.691	.126
12.Kendisinden yararlanılacak kadar aptal olan insanlar bunu hak eder. EM	.174	.071	-.063	.622	-.139
15.Yakışksız cinsel yaklaşımlar sergilerim ya da yakışksız müstehcen yorumlar yaparım. İK	.201	-.045	.192	.602	.012
20.Üzüldüğüm zaman öfkelenirim. İK	-.218	-.068	.189	.360	.027
10.Düzenli olarak para biriktiririm. SP	-.028	.094	.011	.143	.686
26.Bir şeyleri hatırlamak için stratejiler kullanırım. SP	.076	.222	-.069	-.044	.635
19.Bir davranışı yapmadan önce sonuçlarını düşünürüm. SP	.447	-.011	.037	-.061	.592
27.Hatalarımı yakalayabilmek için kendimi izlerim. SP	.376	.209	.116	.002	.558
9.Düzenli/ tertipli bir insanım. SP	.241	.259	.135	.178	.519
13.Hatalardan ders çıkarmak için bir kez hata yapmak yeterlidir. SP	-.258	-.022	-.152	.145	-.368
Özdeğer	5.148	3.205	2.126	1.463	1.294
Açıklanan Varyans	12.251	9.737	9.694	8.960	8.383
Birikimli Varyans	12.251	21.988	31.682	40.642	49.024



**Tablo 4**

Toplam Puanın Yordanan, Cinsiyet ve Yaşın Yordayıcı Değişken Olarak Analiz Edildiği Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları

	B	Standart Hata	$\beta$	t	p	İkili r	Kısmi R
Cinsiyet	-1.132	.992	-.047	-1.142	.254	-.028	-.047
Yaş	.469	.193	.101	2.433	.015	.092	.099

R0.103 R<sup>2</sup>=.011  
F<sub>(2,598)</sub>=3.201 (P≤.04)

**Tablo 5**

YİÖ Cinsiyet Etkisine İlişkin T-Testi Sonuçları

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS	t	p	Cohen d
Motivasyonel Dürtü	Kadın	383	14.05	3.25	-1.172	.242	
	Erkek	219	14.38	3.46			
Organizasyon	Kadın	383	16.87	3.94	-1.376	.169	
	Erkek	219	17.33	3.97			
Stratejik Planlama	Kadın	383	24.79	4.23	-1.361	.174	
	Erkek	219	25.28	4.32			
İmpuls Kontrolü	Kadın	383	18.15	3.41	3.644	.000	0.305
	Erkek	219	17.06	3.71			
Empati	Kadın	383	25.19	4.23	2.535	.012	0.215
	Erkek	219	24.30	4.01			
Toplam	Kadın	383	99.07	11.60	.713	.476	
	Erkek	219	98.37	11.38			

**Tablo 6**

YİÖ ile FrSBe, BIS-11-KF ve KTİ arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları

Ölçekler	MD	İK	EM	ORG	SP	Toplam
Apati	-.30**	-.36**	.03	-.45**	-.05	-.36**
İnhibisyon	-.025	-.60**	-.06	-.35**	-.09*	-.35**
Eksekütif disfonksiyon	-.13**	-.29**	.05	-.49**	.015	-.27**
BIS- 11-KF PY	-.38**	-.13**	-.35**	-.32**	-.57**	-.60**
BIS- 11-KF MD	-.08	-.32**	-.14**	-.29**	-.25**	-.37**
BIS- 11-KF DD	-.26**	-.24**	-.23**	-.43**	-.40**	-.53**
KTİ Empati	.19**	.20**	.53**	.014	.21**	.39**
KTİ Perspektif alma	.21**	.14**	.44**	.16**	.36**	.45**

(P≤.01)

Elde edilen bulgulara göre, FrSBe'nin apati alt testi ile motivasyonel dürtü (-.30), impuls kontrol (-.36), organizasyon (-.45) ve toplam puan (-.36) (p≤.01) ile anlamlı ve negatif korelasyon katsayıları gösterirken, empati (.03) ve stratejik planlama (-.05) ile anlamlı korelasyon göstermemiştir. İnhibisyon alt testi ile motivasyonel dürtü (.025) ve empati (-.06) arasında anlamlı bir korelasyon katsayısı elde edilememişken, impuls kontrol (-.60), organizasyon (-.35), stratejik planlama (-.09) ve toplam puan (-.35) (p≤.05 ve p≤.01) düzeyinde anlamlı ve negatif korelasyon katsayısı göstermiştir. FrSBe'nin eksekütif disfonksiyon alt testi ise motivasyonel dürtü (-.13), impuls kontrol (-.29), organizasyon (-.49), toplam puan (-.27) (p≤.01) ile anlamlı ve negatif korelasyon katsayıları göstermiş, stratejik planlama (-.015) ve empati (.05) ile anlamlı

korelasyon göstermemiştir. YİÖ alt testleri ile BIS-11-KF plan yapamama alt testi arasında motivasyonel dürtü (-.38), impuls kontrol (-.13), empati (-.35), organizasyon (-.32), stratejik planlama (-.57) ve toplam puan (-.60) ve ( $p \leq .01$ ) düzeyinde anlamlı ve negatif korelasyon göstermiştir. BIS-11-KF motor dürtüsellik alt testi ile motivasyonel dürtü (-.08) anlamlı korelasyon göstermezken, impuls kontrol (-.32), empati (-.14), organizasyon (-.29), stratejik planlama (-.25) ve toplam puan (-.37) ( $p \leq .01$ ) düzeyinde anlamlı ve negatif korelasyon göstermiştir. BIS-11-KF dikkat dürtüsellik alt testi ile motivasyonel dürtü (-.26), impuls kontrol (-.24), empati (-.23), organizasyon (-.43), stratejik planlama (-.40) ve toplam puan (-.53) ( $p \leq .01$ ) düzeyinde anlamlı ve negatif korelasyon göstermiştir. YİÖ alt testleri ile KTİ'nin empati ve perspektif alma alt testleri arasında elde edilen korelasyon katsayıları ise şöyle bulunmuştur: empati alt testi ve motivasyonel dürtü (.19), impuls kontrol (.20), empati (.53), stratejik planlama (.21) ve toplam puan (.39) ( $p \leq .01$ ) düzeyinde anlamlı ve pozitif korelasyon göstermiş, organizasyon alt testi ise (.014) ile anlamlı korelasyon göstermemiştir. Perspektif alma ise motivasyonel dürtü (.21), impuls kontrol (.14), empati (.44), organizasyon (.16) stratejik planlama (.36) ve toplam puan (.45) ( $p \leq .01$ ) düzeyinde anlamlı ve pozitif korelasyon göstermiştir.

#### Güvenirlilik

YİÖ'nün 27 maddelik Türkçe formunun alt testleri ve toplam puanı için hesaplanan Cronbach Alpha güvenirlilik katsayıları motivasyonel dürtü (.66), impuls kontrol (.54), empati (.75), organizasyon (.74), stratejik planlama (.54) ve toplam puan (.76) olarak hesaplanmıştır. Ayrıca YİÖ'nün iki yarım güvenirliliği de tek ve çift rakamlı maddelerin ikiye bölünmesi ile hesaplanmış, ölçeğin iki yarım güvenirlilik korelasyon katsayısı .65 ( $p < .01$ ) olarak bulunmuştur. YİÖ'nün beş alt testi olan MD, ORG, SP, IC, EM ve toplam puan arasında da korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Alt testlerin korelasyon katsayıları çoğunlukla anlamlı olmuş ve .70 ile -.018 arasında değişmiştir (Tablo 7). YİÖ'nün madde toplam puan korelasyon katsayıları da hesaplanarak Tablo 8'de sunulmuştur. Elde edilen korelasyon katsayıları çoğunlukla anlamlı olmuş ve katsayılar .51 ile .001 arasında değişmiştir.

**Tablo 7**

YİÖ Alt Testlerinin Korelasyon Katsayıları

	MD	ORG	SP	IC	EM	Toplam
MD	1					
ORG	.254**	1				
SP	.417**	.116**	1			
IC	.018	.270**	.058	1		
EM	.298**	-.061	.440**	.122**	1	
Toplam	.645**	.521**	.708**	.472**	.627**	1

( $P \leq .01$ )

**Tablo 8**  
YİÖ Madde-Test Toplam Puan Korelasyon Katsayıları

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	Toplam		
1	1																													
2	.014	1																												
3	.442**	.018	1																											
4	.238**	.158**	.027	1																										
5	-.168**	-.009	-.157**	.053	1																									
6	.032	.364**	-.053	.140**	.007	1																								
7	.501**	.055	.355**	.178**	-.295**	.058	1																							
8	.275**	-.069	.287**	-.007	-.085*	.033	.320**	1																						
9	.293**	.102*	.259**	.110**	-.090*	.076	.243**	.314**	1																					
10	.181**	.033	.210**	.112**	-.029	.030	.176**	.171**	.358**	1																				
11	.093*	.032	.007	.104*	.218**	.015	-.009	.083*	.153**	.077	1																			
12	.062	-.012	.025	.089*	.132**	-.075	.034	.144**	.072	.038	.327**	1																		
13	-.125**	-.053	-.156**	-.014	.057	-.074	-.128**	-.174**	-.176**	-.156**	.014	.047	1																	
14	.519**	.060	.335**	.179**	-.287**	.087*	.413**	.316**	.296**	.101*	.010	.021	-.205**	1																
15	.048	.101*	.060	.086*	.184**	.132**	.079	.130**	.153**	.072	.378**	.241**	-.055	.016	1															
16	.240**	-.084*	.269**	.001	-.120**	.015	.278**	.645**	.277**	.097*	.064	.143**	-.161**	.277**	.126**	1														



## Tartışma

Bu araştırma, sağlıklı bireylerde yürütücü işlevleri ölçmek amacıyla bir öz-bildirim ölçeği olarak geliştirilen YİÖ'nün, Türk üniversite öğrencileri üzerinde psikometrik özelliklerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ölçeğin dil geçerliği, yapı ve ölçüt geçerliği, demografik değişkenlerle ilişkisi ve ölçekten elde edilen puanlar üzerinde, cinsiyet etkisi olup olmadığını belirlemek amacıyla çeşitli analizler yapılmış, ölçeğin güvenilirliğini belirlemek üzere iç tutarlılık katsayıları hesaplanmıştır. Beyinde prefrontal-subkortikal devreleri etkinleştiren, motivasyonel dürtü, empati, stratejik planlama, organizasyon, impuls kontrol gibi yürütücü işlev bileşenlerini ölçmek üzere bir öz-bildirim ölçeği olarak geliştirilen YİÖ'nün, Flemenkçe bir uyarlama çalışması da yapılmıştır (19).

Dil geçerliğini belirlemek amacıyla, aynı katılımcı grubuna ölçeğin Türkçe ve İngilizce formu birlikte uygulanmış, ölçeğin iki formu arasında elde edilen anlamlı ve yüksek korelasyon değerleri, ölçeğin iki formu arasında dil geçerliği olduğunu göstermiştir. Ölçeğin yapı geçerliğini belirlemek amacıyla açımlayıcı faktör analizi yapılmış, elde edilen sonuçlar 3 madde dışında diğer test maddelerinin, kendi faktörleri altında yer aldığını göstermiştir. YİÖ'nün Türkçe formu için yapılan analizi sonuçları, ölçeğin açıkladığı birikimli varyans oranının orijinal YİÖ ile benzer olduğunu göstermektedir<sup>20</sup>. Ancak, buldukları alt testlere ait faktör örüntülerinde yer almayan 3 maddeye (3, 5, 12) ilişkin sonuçlar açısından ölçeklerin İngilizce ve Türkçe formları arasında farklılık bulunmakla birlikte, ölçeğin Flemenkçe ve Türkçe formunda benzerlik bulunmaktadır. Üçüncü madde "gelecek için plan yapmaya çalışırım" (stratejik planlama) ve 5. madde "bazen eğlenmek için risk alırım" (impuls kontrol) kendilerine ait faktör örüntülerinde yer almayıp, motivasyonel dürtü faktörünü oluşturan, ikinci faktörde yer almışlardır. Bu maddeler muhafazakar ve macera aramaya daha yakın genç katılımcılar tarafından dürtüsel davranışları kontrol etmek yerine, yeniliğe ilginin bir parçası olarak yorumlanmışlardır<sup>19</sup>. Aynı şekilde 1.faktör olan empati örüntüsünde yer alması gerekirken, 4. faktörde yer alan 12.madde "kendisinden yararlanılacak kadar aptal olan insanlar bunu hak eder" ifadesi katılımcılar tarafından dürtüsel davranışları kontrol etmenin bir parçası olarak değerlendirilmiştir.

Motivasyonel dürtü, aktivite düzeyini, yeniliğe olan ilgiyi ifade ederken; empati alt testinin maddeleri, başkalarının iyiliği olumlu sosyal davranışlar ve işbirlikçi bir tutumu yansıtmaktadır. Duygusal deneyimleri anlama yeteneği olan empati, sosyal bilişte önemli süreçler olup, empatik yanıt verme ile ilişkili ağlar araştıran araştırmalar temporal ve frontal bölgede tutulum olduğuna işaret etmektedir<sup>25</sup>. Stratejik planlama alt testi, geleceği düşünme ve geleceğe dair plan yapabilme ve strateji kullanabilmeyi ölçmektedir. Londra Kulesi ve Hanoi Kulesi gibi nöropsikolojik testlerle de ölçülebilen bu üst düzey bilişsel süreçler, prefrontal kortekste aktivasyon artışına sebep olmaktadır<sup>20</sup>. Çoklu görevler sırasında karar verme, görevlere dair sıralama yapma, bilgileri akılda tutma, hedefe yönelik davranışlar yapmayı içeren organizasyon alt testinin, aynı zamanda bütün bilgileri akılda tutabilmeyi de içermesi bakımından, çalışma belleği ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. İmpuls kontrol alt testi kişinin kendisini engelleyebilmesi, risk alabilmesi gibi davranışları içermekte ve orbitofrontal bölgede aktivasyon artışına yol açmaktadır<sup>6</sup>. YİÖ'nün orijinalinde yapılan ikinci bir faktör analizinde, 5 alt test kendi içinde 3 faktörlü bir yapı oluşturmuş, organizasyon ve stratejik planlama ilk faktöre, empati ve impuls kontrol ikinci faktöre, motivasyonel dürtü ise üçüncü faktöre yüklenmiştir. Ölçeğin bu faktör yapısının, prefrontal korteksin işlevsel organizasyonu ile uyumlu olup, sırasıyla dorsolateral, orbitofrontal ve medial frontal alan tanımlamasına uygun bulunduğu belirtilmektedir (20).

Doğrusal regresyon analizi sonuçları, yaşın YİÖ toplam puanını anlamlı olarak yordadığını gösterirken, cinsiyet açısından böyle bir sonuca ulaşamamıştır. Yaşın toplam puanı anlamlı yordamasına ilişkin bu bulgu, YİÖ'nün orijinal formu ile tutarlı iken, cinsiyet açısından tutarlılık göstermemektedir<sup>20</sup>. YİÖ'nün puanlarındaki yaşa bağlı olarak elde edilen bu sonuç, yürütücü işlevlerdeki yaşam boyunca ortaya çıkan gelişimi ve değişimi göstermesi bakımından literatürle uyumludur (26,27). Cinsiyete ilişkin ölçeğin orijinalinde elde edilen sonuç ile mevcut araştırmadan elde edilen sonuç ise tutarlı olmamıştır. YİÖ'nün

orijinal çalışması ile mevcut araştırmanın katılımcı grubu arasında yaş açısından farklılık bulunmasının, cinsiyet açısından iki araştırma arasındaki sonuç farklılığına yol açtığı düşünülmektedir. YİÖ'nün orijinal araştırmasında katılımcı grubun yaş aralığı 17-60 arasında iken mevcut araştırmada 16-31 arasında olmuştur. İki araştırma arasında ortaya çıkan bu farklılığın daha iyi anlaşılabilmesi için, yaş aralıklarının 10'ar yıl ara ile ele alındığı bir araştırmada, yürütücü işlevler ile cinsiyet arasındaki ilişkinin incelenmesinin daha doğru olacağı düşünülmektedir. Böylece ilerleyen yaşla birlikte yürütücü işlevlerde hem cinsiyet açısından hem de yaş açısından bir farklılık olup olmadığı daha iyi anlaşılabilir.

YİÖ'nün tüm alt testleri ve toplam puan üzerinde cinsiyet etkisi, sadece iki alt testte elde edilmiştir: impuls kontrol ve empati. Bu iki alt testte kadınların erkeklerden daha yüksek ortalamaya sahip olduğu bu sonuçlar, ölçeğin orijinali ile tutarlılık göstermektedir<sup>20</sup>. Literatürde yapılan çalışmalar ise kadınların erkeklere göre tepki ketlemede daha başarılı olduklarını<sup>28</sup>, erkeklere göre daha yüksek empati gösterdiklerini ve ayrıca yardım etme davranışının daha fazla olduğunu göstermektedir<sup>29</sup>.

YİÖ, FrSBe ve BIS-11-KF ile negatif ve KTİ ile pozitif korelasyonlar göstermiştir. YİÖ'den yüksek puan almak, yürütücü işlevlerin iyi düzeyde, etkin işlev gösterdiği anlamına gelmektedir. Bunu sağlamak için YİÖ'nün bazı maddeleri ters çevrilmiştir<sup>20</sup>. KTİ'de de aynı şekilde bazı maddeler ters çevrilmiştir. Bu nedenle YİÖ, FrSBe ve BIS-11-KF ile negatif ve KTİ ile pozitif korelasyon göstermektedir. YİÖ ve FrSBe arasında en yüksek korelasyon toplam puan dışında motivasyonel dürtü ile apati, impuls kontrol ile inhibisyon ve organizasyon ile eksekütif disfonksiyon arasında hesaplanmıştır. YİÖ ve BIS-11-KF arasında en yüksek korelasyon stratejik planlama ile BIS-11-KF plan yapmama ve motor dürtüsellik, organizasyon ile de BIS-11-KF dikkat dürtüselliği arasında bulunmuştur. Diğer en yüksek korelasyonlar ise YİÖ'nün empati alt testi ile KTİ'nin empati ve perspektif alma alt testleri arasında olmuştur. Elde edilen bu sonuçlar, orijinal ölçekle benzerlik göstermekte olup<sup>20</sup>, ayrıca YİÖ'nün ölçüt geçerliğine işaret ettiği düşünülmektedir.

## Sonuçlar

Yürütücü işlevler okul ve iş yaşamı başta olmak üzere, yaşamın birçok alanında önemlidir. Bireyin genel olarak zihinsel ve fiziksel özne iyi oluşuna (well-being) katkıda bulunurlar. Bu üst düzey bilişsel süreçler, yukarıdan-aşağıya işleme ile bireylerin çeşitli davranışlarını yönetmeye yardımcı olur ve hedefe yönelik davranışlarda bulunmalarına izin verirler. Yürütücü işlevler etkin bir şekilde işlev gördüğünde, bireyin yaşamına olumlu katkıda bulunurlar<sup>30</sup>. Belirtilen nedenlerden dolayı sağlıklı bireylerde yürütücü işlevlerin ölçülmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Mevcut araştırmada 5 alt testten oluşan YİÖ'nün Türkçe formunun psikometrik özellikleri saptanmaya çalışılmıştır. Yürütücü işlevlerin nöropsikolojik testlerin dışında, öz-bildirim ölçeği ile ölçülmesine yönelik olarak Türkçe formu oluşturulan YİÖ'nün, ülkemizde sağlıklı örneklem gruplarında yürütücü işlevlerin ölçülmesinde literatüre önemli bir katkısının olacağı ve frontal bölge fonksiyonlarının araştırılmasında yararlı olacağı düşünülmektedir. Öz-bildirim ölçeklerinin uygulanmasının standart koşullar gerektirmemesi, uygulamanın ve puanlamanın nöropsikolojik testlere göre daha kolay olması, büyük örneklem gruplarına uygulanabilmesi, uygulayıcıdan gelebilecek yönlendirmenin olmaması, maliyetinin daha düşük olması bu ölçme türüne yönelik avantajlar sağlamaktadır. Ancak yürütücü işlevlerin öz-bildirim ölçekleri ile ölçülmesinden elde edilecek sonuçların, nesnel kanıtlara dayandırılma ihtiyacının bulunduğu da düşünülmektedir. Beş farklı alt boyutta yürütücü işlevleri ölçen ölçeğin, pek çok davranış ve tutumun (örneğin ahlaki gelişim ve tutumlar, siyasi görüş, kültürel farklılık, yaratıcılık, sosyal biliş, sosyal zekâ, dini inanç, kişilik vb.) yanı sıra çeşitli değişkenlerle (örneğin eğitim, yaş, cinsiyet) ile ilişkisinin ve ayrıca ekolojik geçerliğinin araştırılmasının literatüre önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, YİÖ'nün Türkçe formunun prefrontal korteksin işlevsel organizasyonu ile uyumlu olup olmadığına ilişkin çalışmalar yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.



**Etik Kurul Onayı:** Araştırma için, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimlerde İnsan Araştırmaları Etik Kurulu onayı alınmıştır (Protokol no:2021/123).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılar çevrimiçi ankete gönüllülük esasına göre katılmışlardır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

### EK-1 YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki ifadelerin her birinin sizi ne kadar iyi tanımladığını değerlendirin.

		Kesirlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kısmen katılmıyorum	Katılıyorum	Tamamen Katılıyorum
MD	1 Bir şeyler yapmak için çok hevesliyim.	1	2	3	4	5
ORG	2 Arka arkaya birkaç şey yaparken, sıralarını karıştırırım.*	1	2	3	4	5
SP	3 Gelecek için plan yapmaya çalışırım.	1	2	3	4	5
MD	4 Hiçbir şey yapmadan saatlerce oturabilirim.*	1	2	3	4	5
IK	5 Bazen eğlenmek için risk alırım.*	1	2	3	4	5
ORG	6 Aynı anda iki şey yaparken sorun yaşıyorum.*	1	2	3	4	5
MD	7 Yeni şeyler yapmakla ilgilenirim.	1	2	3	4	5
EM	8 Başkalarının iyiliğini çok önemserim.	1	2	3	4	5
SP	9 Düzenli/ tertipli bir insanım.	1	2	3	4	5
SP	10 Düzenli olarak para biriktiririm.	1	2	3	4	5
IK	11 Başkalarının utanç verici bulduğu şeyleri söylerim veya yaparım.*	1	2	3	4	5
EM	12 Kendisinden yararlanılacak kadar aptal olan insanlar bunu hak eder.*	1	2	3	4	5
SP	13 Hatalardan ders çıkarmak için bir kez hata yapmak yeterlidir.*	1	2	3	4	5
MD	14 Enerjik bir insan olma eğilimindeyim.	1	2	3	4	5
IK	15 Yakışksız cinsel yaklaşımlar sergilerim ya da yakışksız müstehcen yorumlar yaparım.*	1	2	3	4	5
EM	16 Birinin başı dertte olduğunda ona yardım etme ihtiyacı duyarım.	1	2	3	4	5
ORG	17 Bazen yapmakta olduğum işi takip edemiyorum.*	1	2	3	4	5
EM	18 Kendisine kötü davranılan bir arkadaşına karşı koruyucu olurum.	1	2	3	4	5
SP	19 Bir davranışı yapmadan önce sonuçlarını düşünürüm.	1	2	3	4	5
IK	20 Üzülüğüm zaman öfkelenirim.*	1	2	3	4	5
EM	21 Bir şey yaparken başkalarının duygularını göz önünde bulundururum.	1	2	3	4	5
ORG	22 Karar vermek için bilgileri toplamakta güçlük çekerim.*	1	2	3	4	5
ORG	23 Bir şeyleri yapmaya başlarım ama sonra ilgimi kaybedip farklı bir şey yaparım.*	1	2	3	4	5
IK	24 Küfredirim/Müstehcen sözler kullanırım.*	1	2	3	4	5
EM	25 Davranışlarımın veya sözlerimin başka birini incitmesinden hoşlanmam.	1	2	3	4	5
SP	26 Bir şeyleri hatırlamak için stratejiler kullanırım.	1	2	3	4	5

\*Ters puanlanacak maddeler

MD: Motivasyonel Dürtü, ORG:Organizasyon, IK: Impuls Kontrol, EM: Empati, SP:Stratejik Planlama

## Kaynakça

- Gilbert SJ, Burgess PW. Executive Function. *Current biology* 2008;18(3): 110-114.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. 5th ed., New York: Oxford University Press, 2012.
- Smith EE, Kosslyn SM. *Bilişsel Psikoloji (Çeviri Ed. M Şahin)*. Ankara, Nobel Akademik Yayıncılık, 2014, s.280-281.
- Kokaçya MH, Ortanca İ. Frontal Lob Sendromu ve Adli Psikiyatrik Yönleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2020; 12(4): 507-518.
- Weintraub S. *Neuropsychological Assessment of Mental State. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. (Ed. MM Mesulam): New York, Oxford University Press, 2000.
- Kolb B, Wishaw IQ. *Fundamentals of Human Neuropsychology*. 7th Ed., New York: Worth Publishers, 2015.
- Passingham RE, Wise SP. *The Neurobiology of the Prefrontal Cortex: Anatomy Evolution and the Origin Of Insight (No 50)* Oxford: Oxford University Press, 2012.
- Pennington BF, Ozonoff S. Executive Functions And Developmental Psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1996, 37(1): 51-87.
- Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1981.
- Stroop JR. Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *J Exp Psych* 1935, 18: 643-661.
- Shallice T. Specific Impairments of Planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B Biological Sciences* 1982, 298:199-209.
- Simon HA. The functional equivalence of Problem Solving Skills. *Cognitive psychology* 1975, 7: 268-288.
- Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. *Delis-Kaplan Executive Function System: Technical Manual*, San Antonio TX: Harcourt Assessment Company, 2001.
- Partington JE, Leiter RG. Partington's Pathway Test. *Psychological Service Center Bulletin* 1949; 19-20.
- Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 3rd Ed., New York: Oxford University Press, 1995, p.381-384.
- Wechsler D. *WAIS-III Administration and Scoring Manuel*. San Antonio, TX, The Psychological Corporation, 1997.
- Toplak ME, West RF, Stanovich KE. Practitioner Review: Do Performance-Based Measures And Ratings Of Executive Function Assess The Same Construct? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Feb;54(2):131-43.
- Schmuckler, MA. What is Ecological Validity? A Dimensional Analysis. *Infancy*, 2001; 2.4: 419-436.
- Janssen, Gwenny TL, Hubert RA De Mey, and Jos IM Egger. Executive functioning in college students: Evaluation of the Dutch Executive Function Index (EFI-NL). *International Journal of Neuroscience* 2009, 119:6, 792-805.
- Spinella M. Self-Rated Executive Function: Development Of The Executive Function Index. *International Journal of Neuroscience* 2005, 115: 649-667.
- Akça-Kalem Ş. *Frontal Sistem Davranış Skalasının (FrSBe) güvenilirlik ve geçerlik çalışması (Uzmanlık tezi)*. İstanbul Üniversitesi, 2004.
- Tamam L, Güleç H, Karataş G. Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BIS-11-KF) Türkçe Uyarlama Çalışması. *Nöro-Psikiyatri Arşivi* 2013, 50(2):130.
- Kumru A, Carlo G, Edwards CP. Olumlu Sosyal Davranışların İlişkisel Kültürel Bilişsel ve Duyuşsal Bazı Değişkenlerle İlişkisi. *Türk Psikoloji Dergisi* 2004;19 (54):109-125.
- Demirtaş AS. Stresli durumlarda bilişsel kontrol ve bilişsel esneklik: Bir ölçek uyarlama çalışması. *Psikoloji Çalışmaları* 2019; 39(2): 345-368.

25. Völlm BA, Taylor AN, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, Deakin JF, Elliott R. Neuronal Correlates Of Theory Of Mind And Empathy: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study In A Nonverbal Task. *Neuroimage* 2006; 1;29(1):90-8.
26. Davidson MC, Amso D, Anderson LC, Diamond A. Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia* 2006; 44: 2037– 2078.
27. Lamm C, Zelazo PD, Lewis MD. Neural Correlates Of Cognitive Control in Childhood And Adolescence: Disentangling The Contributions Of Age And Executive Function. *Neuropsychologia* 2006; 44(11), 2139-2148.
28. Jentsch JD, Taylor JR. Sex-related differences in spatial divided attention and motor impulsivity in rats. *Behavioral neuroscience* 2003, 117(1): 76.
29. Mehrabian A, Epstein NA. Measure Of Emotional Empathy. *Journal of Personality* 1972; 40(4):525–543.
30. Britz C. Examining the Internal Structure of the Executive Functioning Index in South Africa (Doctoral thesis) University of Johannesburg, 2020.



## Does Experience Affect the Cancer Detection Rate in Cognitive Fusion Prostate Biopsy? A Comparison of the First and Last 60 Cases

Kognitif Füzyon Prostat Biyopsisinde Deneyim Kanseri Tespit Oranını Etkiliyor Mu? İlk ve Son 60 Vakanın Karşılaştırılması

Osman AKYÜZ<sup>1\*</sup>, Haydar Kamil ÇAM<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 16.09.2021

Kabul Tarihi (Accepted): 13.06.2022

Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

### Abstract

**Objective:** We aimed to determine the contribution of the clinical experience gained in cognitive fusion prostate biopsy with the increase in the number of cases to the cancer detection rate.

**Materials and Methods:** The records of 120 patients who underwent cognitive fusion biopsy were retrospectively analyzed. All patients underwent 3-T multiparametric magnetic resonance imaging (Mp-MRI) and they were evaluated with Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS). The initial 60 cases were included in group 1, and the later subsequent 60 cases performed by the same surgeon were included in group 2. Any cancer and clinically significant prostate cancer (CSPrCa) detection rates in groups 1 and 2 were compared.

**Results:** The mean ages of the patients for group 1 and group 2 were determined as  $64.08 \pm 8.15$  and  $65.15 \pm 6.93$  years, respectively. Age, prostate specific antigen (PSA), prostate volumes and the number of suspicious lesions of the groups were similar. Any cancer positivity rate was 33.3% for group 1, and 40% for group 2, without any significant intergroup difference ( $p=0.494$ ). CSPrCa positivity was 40% and 70.83% for groups 1 and 2, respectively, and there was a significant improvement in CSPrCa detection in favor of group 2 ( $p=0.027$ ).

**Conclusion:** Regarding the cognitive fusion biopsies, a learning curve is required. It was concluded that the rate of detecting clinically significant prostate cancer was almost doubled with the increased experience in fusion biopsy.

**Keywords:** Biopsy, Cognitive Fusion, Learning Curve, Magnetic Resonance Imaging, Prostate Cancer

&

### Öz

**Amaç:** Bilişsel füzyon prostat biyopsisinde elde edilen klinik deneyimin vaka sayısındaki artışla birlikte kanser tespit oranına katkısını belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Kognitif füzyon biyopsisi yapılan 120 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Tüm hastalara 3-T multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG) yapıldı ve Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (PIRADS) ile değerlendirildi. İlk 60 vaka grup 1'e dahil edildi ve daha sonra aynı cerrah tarafından gerçekleştirilen sonraki 60 vaka grup 2'ye dahil edildi. Herhangi bir kanser ve klinik olarak anlamlı prostat kanseri (CSPrCa) tespit oranları grup 1 ve 2'de karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Grup 1 ve grup 2 hastaların yaş ortalamaları sırasıyla  $64.08 \pm 8.15$  ve  $65.15 \pm 6.93$  yıl olarak belirlendi. Grupların yaş, prostat spesifik antijen (PSA), prostat hacimleri ve şüpheli lezyon sayıları benzerdi. Herhangi bir kanser pozitifliği oranı grup 1 için %33.3 ve grup 2 için %40 idi ve gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.494$ ). Grup 1 ve 2 için CSPrCa pozitifliği sırasıyla %40 ve %70.83 idi ve CSPrCa tespitinde grup 2 lehine anlamlı bir gelişme vardı ( $p=0.027$ ).

**Sonuç:** Bilişsel füzyon biyopsileri ile ilgili olarak bir öğrenme eğrisi gereklidir. Füzyon biyopsisinde artan deneyim ile klinik olarak anlamlı prostat kanseri tespit oranının neredeyse iki katına çıktığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Biyopsi, Kognitif Füzyon, Öğrenme Eğrisi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Prostat Kanseri

**Atıf/Cite as:** Akyüz O., Çam H. K. Does Experience Affect the Cancer Detection Rate in Cognitive Fusion Prostate Biopsy? A Comparison of the First and Last 60 Cases. Abant Med J. 2022; 11(2): 223-230. doi:10.47493/abantmedj.996342

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

## Introduction

Prostate cancer was reported to be the second most common cancer in men and ranked fifth among the causes of cancer related deaths all over the world (1). Increased prostate specific antigen (PSA) levels or detection of induration in digital rectal examination (DRE) cause suspicion of prostate cancer. Transrectal ultrasonography (TR/US) guided systematic prostate biopsies are cornerstone for the histological diagnosis of prostate cancer. First in 1989, random TR/US-guided systematic six-core (sextant biopsy) prostate biopsy was described. Up to know, saturation biopsies with 20 cores have been started to be performed (2). Contemporarily, standard TR/US guided prostate biopsies usually includes 12 cores.

TR/US-guided 12 core systematic prostate biopsies have the advantage of lower cost and faster implementation. However, there are serious limitations such as detection of excessive and clinically insignificant prostate cancer (CISPrCa), unnecessary overtreatment, lower detection rates of clinically significant prostate cancers (CSPrCa), and false negativity (3). In order to avoid these limitations, with developments in magnetic resonance imaging (MRI) recently, multiparametric prostate MRI (Mp-MRI) targeted biopsies have been started to be performed. The latest European Urology guidelines strongly suggest MRI even for biopsy naive patients and a combined targeted and systematic biopsy is recommended when there is a suspicious lesion on MRI (4).

Cognitive targeted biopsy (COG-TB) where biopsies are obtained from suspicious lesions which are determined priorly by Mp-MRI (5). Therefore, in COG-TB technique the surgeon should interpret MRI and can locate the suspicious areas pre-described on MRI during TR/US imaging. Consequently, of the surgeon performing the biopsy plays an important role in the success of cognitive biopsy. As with all new surgical techniques, there must be a learning curve for cognitive biopsy which is an operator dependent approach. This learning curve includes identifying lesions in TR/US, determining the lesions or region of the lesions detected in MRI, and taking samples from appropriate areas during biopsy. As the experience of the surgeon increases, the chance of proper sampling may increase even more. There is a study in the literature on the learning curve for prostate biopsy under the guidance of Magnetic Resonance Imaging / Ultrasound Fusion (6). However, there is no data showing to what extent the learning curve is necessary for cognitive targeted biopsy (COG-TB).

In this study, the first and the last 60 cases of COG-TB performed by the same surgeon experienced in standard TR/US guided biopsies were evaluated in two groups. The aim of this study was to determine the effect of increasing clinical experience with the increase in the number of cases on the detection rate of any prostate cancer and CSPrCa. In addition, it was aimed to determine the relationship between Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PIRADS v2) score and lesion size detected in Mp-MRI and cancer rates determined in both groups.

## Materials and Methods

The records of 144 patients who underwent COG-TB between July 2018 and February 2021 were analyzed retrospectively. Patients with high PSA or suspicious for prostate cancer in DRE were included in the study. Patients with suspected lesions in Mp-MRI taken before biopsy were included in the study. Patients for whom MRI was contraindicated (n=6), patients with extensive hard nodules in their prostate (n=7), and patients with a previous history of negative biopsy (n=11) were excluded from the study. This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, and approval was obtained from the ethics committee of our institution (Biruni univesity Register No: 2018 /15-13). Written consent was obtained from the participants.

Mp-MRI was performed on all patients before the biopsy procedure (GEHealthcare 3T MRI units; PioneerSigna MLG, Japan). MRI images were examined by highly an experienced genitourinary radiologist (16 years of experience), and suspicious lesions were identified and PIRADS v2 scoring was performed (7). After the surgeon performing the prostate biopsy was informed by the radiologist, the biopsy procedure

was realized. All Mp-MRIs were evaluated by the same radiologist and all COG-TBs were performed by the same urologist. The urologist renewed the Mp-MRI scans immediately prior to the biopsy. According to the order of biopsies performed, the first 60 patients were included in the group 1 and the last 60 patients in the group 2.

TR/US probe (4-9 MHz endorectal probe, Toshiba, Japan) was inserted rectally to determine the lesions described in Mp-MRI. After two core biopsies per lesion in regions containing suspicious lesions in Mp-MRI were obtained, 12-core systematic TR/US biopsies were performed. Biopsy results in both groups were compared in terms of detecting any cancer and whether the cancer detected was CSPrCa. The cores taken with COG-TB were also examined and the detection rates of CSPrCa were compared between the groups. Again, according to the PIRADS v2 scoring system and the size of the lesion in the MRI taken before biopsy, any rates of cancer and CSPrCa detected were compared between the groups. Since there is no consensus on the definition of CSPrCa, we chose one of the frequently used definitions and determined our CSPrCa rates. Those with a Gleason score (GS) of  $\geq 7$  or GS 6 with a tumor length of more than 5 mm in any of the cores were considered as CSPrCa (8).

SPSS program was used for statistical evaluation. Descriptive statistical methods, as well as chi-square tests and Mann-Whitney U-test were used to evaluate the data.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, and approval was obtained from the ethics committee of our institution (Register No: 2018 /15-13).

## Results

Hundred and twenty patients out of a total of 144 cases (Group 1 n=60, Group 2 n=60) who were screened during the study were included in the study. The mean ages of the patients for Group 1 and Group 2 were determined as  $64.08 \pm 8.15$  and  $65.15 \pm 6.93$  years, respectively. Mean serum PSA values were  $7.49 \pm 2.99$  ng/mL in Group 1, and  $7.61 \pm 3.07$  ng/mL in Group 2. Mean prostate volumes were found as  $68.48 \pm 28.4$  and  $67.54 \pm 38.3$  g in Groups 1 and 2, respectively. Age, PSA and prostate volumes of the groups were similar.

Similarly, the suspicious lesion rate (PIRADS>3) was similar in both groups based on Mp-MRI examination ( $p=0.317$ ). The mean PIRADS v2 scores in Mp-MRI for Groups 1 and 2 were  $3.2 \pm 0.7$  and  $3.15 \pm 0.5$ , respectively. Again, the average maximum length of positive MRI lesions in Groups 1, and 2 were  $14.97 \pm 3.2$  mm and  $13.27 \pm 2.1$  mm, respectively (Table 1). The mean number of cores taken per patient were determined as  $3.63 \pm 0.7$  and  $3.68 \pm 0.5$  in Groups 1 and 2, respectively, without any difference between the groups ( $p = 0.811$ ).

Any prostate cancer was detected in 20 patients (33.3%) in Group 1 and 24 patients (40%) in Group 2, without any statistically significant difference between the groups ( $p=0.444$ ). Detection rates of CSPrCa were 40% (8/20 patients) and 70.83% (17/24 patients) in Groups 1 and 2, respectively, and there was a significant difference in favor of Group 2 ( $p = 0.027$ ). The mean positive cancer core length was  $4.37 \pm 0.2$  mm in Group 1 and  $6.25 \pm 0.9$  mm in Group 2 ( $p = 0.452$ ) (Table 2). The median Gleason scores were determined as 6.35 and 6.29 for Groups 1 and 2, respectively.

In Group 1, 2 of 8 patients diagnosed with CSPrCa had cancer in the cores taken only with COG-TB. In 4 cases, cancer was detected only in the cores taken with 12-core systematic TR/US biopsies. In the remaining 2 cases, CSPrCa was detected in the cores in both COG-TB and 12-core systematic TR/US biopsies. In Group 2, 6 of 17 patients diagnosed with CSPrCA had cancer in the cores taken only with COG-TB. In 5 cases, cancer was detected only in the cores taken with 12-core systematic TR/US biopsies. In the remaining 6 cases, cancer was detected in the cores in both COG-TB and 12-core systematic TR/US biopsies (Table 3). Cancer was detected with COG-TB in 4 (50%) patients in Group 1 and 12 (70.5%) patients in Group 2. This situation was found statistically significant for group 2 ( $p < 0.001$ ).



Radical prostatectomy was performed in 3 of 8 patients with CSpCa in Group 1 in our institution. Tumor focus was found to be compatible with MRI and biopsy in one of 3 patients. While the other 2 patients had lesion/cancer in a single lobe according to the both in MRI and biopsy results, histological evaluation of radical prostatectomy specimens revealed tumor in both lobes. Similarly, 8 of 17 patients with CSPC in Group 2 underwent radical prostatectomy. Tumor focus was found to be compatible with COG-TB (positive MRI lesions and biopsy) and prostatectomy specimens of 4 patients. On the other hand, while MRI lesion and COG-TB result suggested single lobe tumor; radical prostatectomy revealed bilateral cancer in other cases.

**Table 1**

Comparison of patient characteristics in Group 1 and Group 2

	Group 1 (n=60)	Group 2 (n=60)
Patient age (years)	64.08 ± 8.15 (Min 49 – Max:77)	65.15 ± 6.93 (Min 51 – Max:79)
Serum PSA value (ng/mL)	7.49 ± 2.99 (Min 3.2 – Max:14)	7.61 ± 3.07 (Min 3.5 –Max:16.8)
Prostate volume (gram)	68.48 ± 28.4 (Min 20 – Max:166)	67.54 ± 38.3 (Min 16 – Max:210)
Mean PIRADS v2	3.2± 0.7	3.15± 0.5
PIRADS 2 (n)	16	19
PIRADS 3 (n)	20	17
PIRADS 4 (n)	22	18
PIRADS 5 (n)	2	6
Median Gleason score	6.35 ± 1.1	6.29± 0.9
Mean length of the lesion in the MRI (mm)	14.97 ± 3.2	13.27 ± 2.1

Data are presented as mean±standard deviation Min:Minimum Max:Maximum n: number of patients  
MRI: Magnetic resonance imaging PSA: Prostate specific antigen PIRADS: Prostate Imaging Reporting and Data System

**Table 2**

Comparison of Biopsy Results and Complications Between Group 1 and Group 2

	Group 1 (n=60)	Group 2 (n=60)	P Value
Median number of cores taken per patient	3.63 ± 0.7	3.68± 0.5	0.811
Positive for any cancer (n)	20 (33.3%)	24 (40%)	0.449
Positive for clinically significant cancer (n)	8 (40%)	17 (70.83%)	0.027*
Mean positive cancer core length (mm)	4.37 ± 0.2	6.25 ± 0.9	0.452
Mean operation time (minutes)	11.1 ± 3.2	12.2 ± 4.1	0.147
Complications (n)	12 (20%)	9 (15%)	0.852
Hematospermia	4 (6.66%)	3 (5%)	
Infection	2 (3.33%)	2 (3.33%)	
Significant hematuria	2 (3.33%)	1 (1.66%)	
Urinary retention	2 (3.33%)	2 (3.33%)	
Sepsis	1 (1.66%)	1 (1.66%)	
Significant rectal bleeding	1 (1.66%)	-	

Data in parentheses represent percentages n: number of patients mm: milimetre \*statistically significant

**Table 3**

Cancer detection method according to PIRADS scores in patients diagnosed with CSPrCa in Group 1 and 2

	PIRADS 3 (n)	PIRADS 4 (n)	PIRADS 5 (n)
<b>Grup 1 (n=8)</b>			
COG-TB*	1 (12.5%)	1 (12.5%)	-
TR/US-biopsy *	-	4 (50%)	-
Both COG-TB and TR/US-biopsy*	-	-	2 (25%)
<b>Grup 2 (n=17)</b>			
COG-TB*	1 (5.8%)	4 (23.5%)	1 (5.8%)
TR/US-biopsy *	-	5 (29.4%)	-
Both COG-TB and TR/US- biopsy *	1 (5.8%)	2 (11,7%)	3 (7.6%)

\*Detection method n: number of patients Data in parentheses represent percentages

CSPrCa: Clinically significant prostate cancers

PIRADS: Prostate Imaging Reporting and Data System

COG-TB: Cognitive targeted biopsy

TR/US: Transrectal ultrasonography

**Table 4**

The Detection Rates of Any Cancer and CSPrCa Between Groups According to PIRADS Scores and Lesion Sizes Determined in MRI

	Grup 1 n=20	Grup 2 n=24	P value
<b>Positive for any cancer</b>			
According to PIRADS score			
PIRADS 2	1/20 (5%)	2/24 (8,33%)	0,091
PIRADS 3	9/20 (45%)	3/24 (12,5%)	0,013*
PIRADS 4	8/20 (40%)	15/24 (62,5%)	0,009*
PIRADS 5	2 /20 (10%)	4/24 (16,67%)	0,865
According to the size of the MRI lesion			
≤5	1/20 (5%)	3/24 (12,50%)	0,35
6-15mm	12/20 (60%)	14/24 (58,33%)	0,671
>15 mm	7/20 (35%)	7/24 (29,17%)	0,087
<b>Positive for CSPrCa*</b>			
According to PIRADS score			
PIRADS 2	-	-	
PIRADS 3	1/8 (12,5%)	2/17 (11,76%)	0,994
PIRADS 4	5/8 (62,5%)	11/17 (64,71%)	0,654
PIRADS 5	2/8 (25%)	4/17 (23,53%)	0,347
According to the size of the MRI lesion			
≤5	-	-	
6-15mm	4/8 (50%)	10/17 (58,82%)	0,121
>15 mm	4/8 (50%)	7/17 (41,18%)	0,098

Data in parentheses represent percentages n: number of patients \*statistically significant

CSPrCa: Clinically significant prostate cancers

COG-TB: Cognitive targeted biopsy

MRI: Magnetic resonance imaging

PIRADS: Prostate Imaging Reporting and Data System

TR/US: Transrectal ultrasonography

When patients were categorized according to PIRADS v2 scores, in terms of any prostate cancer detection rates, a statistically significant difference was found in favor of Group 1 in patients with PIRADS 3 scores and in favor of Group 2 for patients with PIRADS 4 scores ( $p = 0.013$ ). There was no significant difference between the groups in terms of detecting any cancer in patients with PIRADS 2 and PIRADS 5 scores. Again, PIRADS scores did not show a statistically significant difference between the groups in terms of detecting CSPrCa between patients with PIRADS 2-3-4 and 5 scores ( $p=0.994$ ), (Table 4). When patients with established prostate cancer were categorized according to the lesion diameter detected in MRI there was no significant difference between the groups in terms of any cancer and CSPrCa detection rates ( $p = 0.671$ ) (Table 4). The complication rate was 20% in group 1 and 15% in group 2. The complications and their rates are summarized in table 2. There was no significant difference between the groups in terms of complications ( $p = 0.852$ ).

## Discussion

In the presence of suspected prostate cancer, mostly a standard prostate biopsy from 10 to 14 cores performed under TR/US guidance (9). However, in systematic TR/US-guided prostate biopsies cancer detection rates have been reported to range between 27% and 44% (10). In order to detect prostate cancer that cannot be sampled especially with standard biopsy techniques, parallel to the developments in MRI, prostatic Mp-MRI has been started to be performed. Then, MRI targeted prostate biopsies were started to be realized and added to the standard systematic TR/US random biopsies.

Although it is reported that in prostate fusion biopsies fewer cores are sampled than standard TR/US biopsies and detection rate of clinically significant cancers is increased by 30% these methods are both costly and time consuming (11). COG-TB has a lower cost and applied faster which is the most important advantage of cognitive biopsy. However, the success rate should depend on the experience of the operator. Especially small and isoechoic lesions detected in Mp-MRI are often overlooked in TR/US. Therefore, multiple core biopsies are taken from the area where suspicious lesions are detected in MRI, and a cognitive fusion biopsy is performed (12). Venderik et al. have reported that anatomical landmarks as cysts, calcifications, gland contours could be used as internal reference points to target the lesion during biopsy. In the same study, the authors stated that large lesions in the peripheral region of the prostate that appear as hyperintense lesions in the MP-MRI T2-weighted imaging can be easily identified in the ultrasound images. In such cases, they reported that it is unnecessary to target such lesions with MRI in-bore targeted biopsies or MRI-ultrasonography fusion targeted biopsies, which is relatively more costly and COG-TB would be sufficient in such cases (13).

Although biopsies performed using MRI in-bore and MRI-ultrasonography fusion have been reported to be more advantageous than cognitive fusion, there was no statistically significant difference in detection rates of any prostate cancer or CSPrCa between the three techniques (14). In their study Wysock et al., reported that there was no significant difference in cancer detection rates among patients whom they applied MRI-ultrasonography fusion and COG-TB, but cancer detection rate was higher in MRI-ultrasonography fusion when small lesions were targeted (15). In the PRECISION study, it was reported that fusion biopsies performed in biopsy-naive patients had a higher rate of clinically significant cancer detection rate compared to standard biopsy (16). Also in the recent PROMIS study, Ahmet et al. reported that Mp-MRI, which was used as a triage test before biopsy in biopsy-naive patients, can reduce unnecessary biopsies by a quarter, as well as reduce the overdiagnosis of CISPrCa and increase the detection rate of CSPrCa (17). At another study, Acar et al. reported cancer detection rate of 55.1% using COG-TB and 70.3% of these cases were CSPrCa (18). In conclusion, all of studies postulated that MRI targeted biopsies have a better success particularly for CSPrCa. However, the type of MRI targeting does not significantly differ regarding CSPrCa rates. Therefore, COG-TB is currently a reasonable cost-effective technique in tissue sampling for prostate cancer.

The major drawback of COG-TB is that this modality is operator dependent. There is no strict standards and no accurate biopsy and target location documentation. Therefore there should be a learning curve as in all invasive procedures. The only study on the learning curve in the literature has been reported for Magnetic Resonance Imaging / Ultrasound Fusion guided prostate biopsy (6). In this study, it was emphasized that greater experience is required for a better sampling. However, there is no data showing to what extent the learning curve is necessary for cognitive targeted biopsy (COG-TB). In our study, the cancer detection rate was 33.3% in the first 60 cases, while it was 40% in the last 60 cases. No statistically significant difference was observed in any cancer detection rate between the groups. However, CSPrCa detection rate was found to be statistically significantly higher in Group 2. The change of detecting CSPrCa was increased from 40% to 71% in the second group after 60 cases. Similarly, although the number of patients who underwent radical prostatectomy after biopsy was low, biopsy results in Group 2 were found to be more compatible with radical prostatectomy results. With the increase of the number of COG-TB performed by the surgeon, it was seen that the rate of detecting CSPrCa increased. Our results suggest that a learning curve is essential get a better CSPrCa detection rate.

Regarding the size of the MRI lesion, Yamada et al. did not find a significant difference between MRI-ultrasonography fusion and COG-TB in terms of detection rates of any cancer and CSPrCa based on their classification of the size of the suspicious lesions identified in MRI (5). In our study, although greater number of cancerous lesions were detected in Group 2 when the lesion length was  $\leq 5$  mm in the MRI taken before biopsy, this was not statistically significant. In cases where the lesion was  $> 5$  mm, there was no difference between the groups in terms of any cancer detection rate. Also, we could not detect CSPrCa in cases with  $\leq 5$  mm lesions. Again consistent with previous studies, our CSPrCa detection rates increased in patients with higher PIRADS scores (18).

Some limitations of our study should also be considered. Among these limitations are the retrospective nature of the study and the small number of patients. In addition, the fact that radical prostatectomy could not be performed on all eligible patients and therefore pathological examination of the prostate specimen was not performed, is another limitation of our study.

## **Conclusion**

In cognitive fusion biopsies, one of the most important factors for the location of the lesion on ultrasound and sampling from the appropriate area is the surgeon's experience; since this is a subjective operator dependent modality. The present study has indicated for the first time that the detection rate of clinically significant cancers increased in line with accumulated experience in cognitive fusion biopsy technique. We observed almost doubled ratio of significant prostate cancer after a learning curve of about 50 cases.

**Ethics Committee Approval:** This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, and approval was obtained from the ethics committee of our institution (Biruni univesity Register No: 2018 /15–13).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## **References**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;Nov;68(6):394-424. DOI:10.3322/caac.21492.

2. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142: 71-74. DOI:10.1016/s0022-5347(17)38664-0.
3. Meng MV, Elkin EP, DuChane J, Carroll PR. Impact of increased number of biopsies on the nature of prostate cancer identified. *J Urol* 2006;176: 63-68. DOI:10.1016/S0022-5347(06)00493-9.
4. Mottet N, Cornford P, RCN van den Bergh, et al. Prostate cancer, European Association of Urology Guidelines 2020. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
5. Yamada Y, Shiraishi T, Ueno A, et al. Magnetic resonance imaging-guided targeted prostate biopsy: Comparison between computer-software-based fusion versus cognitive fusion technique in biopsy-naïve patients. *Int J Urol* 2019; Oct 6. doi: 10.1111/iju.14127.
6. Kasabwala K, Patel N, Cricco-Lizza E, et al. The Learning Curve for Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol Oncol* 2019 Mar;2(2):135-140. DOI: 10.1016/j.euo.2018.07.005.
7. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS prostate imaging and reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 2016;Jan;69(1):16-40. DOI:10.1016/j.eururo.2015.08.052.
8. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggen S, et al. START Consortium. START Consortium. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol* 2013;64:544-52. DOI:10.1016/j.eururo.2013.03.030
9. Brown AM, Elbuluk O, Mertan F, et al. Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy. *Abdom Imaging* 2015;40:1788-99. DOI:10.1007/s00261-015-0353-8.
10. Kam J, Yuminaga Y, Kim R, et al. Does magnetic resonance imaging-guided biopsy improve prostate cancer detection? A comparison of systematic, cognitive fusion and ultrasound fusion prostate biopsy. *Prostate Int* 2018;Sep;6(3):88-93. DOI:10.1016/j.prn.2017.10.003.
11. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standart transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta- analysis. *Eur Urol* 2015;68:438-50. DOI:10.1016/j.eururo.2014.11.037.
12. Murphy IG, NiMhurchu E, Gibney RG, McMahon CJ. MRI-directed cognitive fusion- guided biopsy of the anterior prostate tumors. *Diagn Interv Radiol* 2017;23:87-93. DOI:10.5152/dir.2016.15445.
13. Venderink W, Bomers JG, Overduin CG, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 3: Targeted Biopsy. *Eur Urol* 2019;Nov 29. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.009>.
14. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, et al. The FUTURE trial: a multicenter randomised controlled trial on target biopsy techniques based on magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 2019;75: 582–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.040.
15. Wysock JS, Rosenkratz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of MR Imaging-Ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014;66: 343-51. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.048.
16. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. PRECISION Study Group Collaborators. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378:1767–1777. DOI: 10.1056/NEJMoa1801993.
17. Ahmed HU, Bosaily AE, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TR/US biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389:815–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
18. Acar Ö, Esen T, Çolakoğlu B, et al. Multiparametric MRI guidance in first-time prostate biopsies: what is the real benefit? *Diagn Interv Radiol* 2015; Jul-Aug; 21(4): 271–276. DOI: 10.5152/dir.2015.46014.



## The Effects of Bupropion and Varenicline on Morphine Withdrawal Syndrome in Rats

Sıçanlarda Bupropion ve Vareniklinin Morfin Yoksunluğu Sendromu Üzerine Etkileri

Oruç YUNUSOĞLU<sup>1\*</sup> , Çağla KÖSE<sup>2</sup> , Andleeb SHAHZADİ<sup>3</sup> , Sibel ÖZYAZGAN<sup>3</sup> ,  
Bülent DEMİR<sup>2</sup> , Burak ÖNAL<sup>4</sup> , Ahmet Gökhan AKKAN<sup>5</sup> 

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Medical Faculty of Bolu Abant İzzet Baysal University, Bolu, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Medical Pharmacology, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Department of Medical Pharmacology, Medical Faculty, Istanbul Cerrahpasa University, Istanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Department of Medical Pharmacology, Medical Faculty, Biruni University, Istanbul, Türkiye

<sup>5</sup> Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakif University, Istanbul, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 30.05.2022 Kabul Tarihi (Accepted): 22.06.2022 Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

### Abstract

**Objective:** Opioid dependence is a chronic complicated disorder characterized by relapse and remission. Chronic administration of morphine causes symptoms of physical and psychological dependence. The purpose of the present study was to investigate the effect of anti-addictive drugs such as bupropion and varenicline on morphine dependence and naloxone precipitated withdrawal syndrome in a rat model.

**Materials and Methods:** To assess the physical dependence of morphine, adult male Wistar rats were administered intraperitoneally (i.p.) increasing doses of morphine twice daily for 5 days, 4 hours after a single dose of morphine on day 6, and 15 minutes before subcutaneous (s.c.) naloxone (2 mg/kg, s.c.) administration to elicit withdrawal symptoms. Physical dependence was evaluated by injecting bupropion (5, 10, and 20 mg/kg, i.p.) and varenicline (0.5, 1, and 2 mg/kg, s.c.) for 15 minutes.

**Results:** The morphine-dependent rats more significantly demonstrated withdrawal symptoms than naive control rats. The results elucidated that administration of bupropion and varenicline during induction of morphine dependence attenuated the most of the severity of withdrawal symptoms. Co-administration of bupropion with morphine reduced withdrawal symptoms such as jumping, wet dog shaking, weight loss and total withdrawal symptoms. Co-administration of varenicline with morphine was found to be effective on withdrawal symptoms such as bupropion, but had no effect on weight loss.

**Conclusion:** These outcomes provide preliminary data which show that bupropion and varenicline can be used as a candidate drugs to attenuate morphine withdrawal symptoms.

**Keywords:** Morphine, Bupropion, Varenicline, Naloxone, Opioid Withdrawal Syndrome

&

### Öz

**Amaç:** Opioid bağımlılığı, nüks ve remisyon ile karakterize kronik ve karmaşık bir hastalıktır. Kronik morfin uygulaması, fiziksel ve psikolojik bağımlılık semptomlarına neden olur. Bu çalışmanın amacı, bupropion ve vareniklin gibi anti-bağımlılık ilaçlarının morfin bağımlılığı ve nalokson ile hızlandırılmış yoksunluk sendromu üzerindeki etkisini sıçan modelinde araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Morfine bağlı fiziksel bağımlılığı değerlendirmek için, yetişkin erkek Wistar sıçanlarına 5 gün boyunca günde iki kez artan dozlarda morfin intraperitoneal (i.p.) uygulandı. 6. günde tek doz morfin uygulamasından 4 saat sonra yoksunluk semptomlarını ortaya çıkarmak için subkutan (s.c.) nalokson (2 mg/kg, s.c.) uygulaması yapıldı. Fiziksel bağımlılık, 15 dakika süreyle intraperitoneal (i.p.) bupropion (5, 10 ve 20 mg/kg, i.p.) ve vareniklin (0,5, 1 ve 2 mg/kg, s.c.) verilerek değerlendirildi.

**Bulgular:** Morfin gurubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde yoksunluk semptomları görüldü. Sonuçlar, morfin bağımlılığının indüklenmesi sırasında bupropion ve vareniklin uygulamasının, yoksunluk semptomlarının şiddetinin çoğunu azalttığını gösterdi. Bupropionun birlikte uygulanması, sıçrama, ıslak köpek silkenmesi, kilo kaybı ve toplam yoksunluk semptomlarını azaltmıştır. Vareniklinin birlikte uygulanmasının bupropion gibi yoksunluk semptomları üzerinde etkili olduğu, ancak kilo kaybı üzerinde etkisi olmadığı saptandı.

**Sonuç:** Bu sonuçlar, bupropion ve vareniklinin morfinin yoksunluk semptomlarını hafifletmek için aday ilaçlar olarak kullanılabilmesine dair ön veriler sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Morfin, Bupropion, Vareniklin, Nalokson, Opioid Yoksunluk Sendromu

**Atıf/Cite as:** Yunusoğlu O. , Köse Ç. , Shahzadi A. , Özyazgan S. , Demir B. , Önal B. , Akkan A. G. The Effects of Bupropion and Varenicline on Morphine Withdrawal Syndrome in Rats. Abant Med J. 2022; 11(2): 231-242. doi:10.47493/abantmedj.1120849

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu



## Introduction

Substance/drug addiction is a mental disease characterized by a relapse back to continue taking the drug despite the damaging consequences (1-3). Numerous neural networks in the central nervous system including the reward pathway, stress/anti-reward pathway, and the main immune system, are implicated in the development of substance/drug dependence and relapse after withdrawal from substance/drug of abuse (1, 4-7). Substance/drug use disorder occurs as a result of long-term use of substances/drugs that contain psychological, physical, or both addictions that have the potential to create reward (pleasure) (6). Physical addiction is also associated with the formation of neuroadaptive changes in the brain at the molecular level as well as at the cellular level (1, 4, 8). These changes are responsible for the emergence of substance/drug-specific withdrawal symptoms after the cessation of the substance/drug intake (5). The severity and type of substance/drug withdrawal symptoms depend on various factors such as the type of substance/drug used for the reward (pleasure) effect, the doses of the substance/drug, the duration of substance/drug use, the age of the patient, the age at which substance/drug use was initiated, or genetic predispositions (4, 6). Psychological addiction is defined as compulsive substance/drug use to increase the feeling of reward (pleasure) (5). Specific psychological addiction syndrome in humans includes persistent and recurrent persistent obsessions, characterized by persistent pleasurable substance/drug-seeking behavior, even after years of abstinence, as well as compulsive substance/drug use despite the recognizable negative effects (2, 4, 8). Various scientific studies show that despite many social, psychological and medical projects aimed at reducing the number of substance/drug addiction cases, the number of people with opioid use disorder is increasing day by day around the world. Today, opioid addiction is considered a global public health problem (2, 4, 6). Different scientific researches show that although there are social, psychological and medical projects to reduce the cases of substance/drug addiction, the number of people who use opioids for non-purposes is increasing worldwide (1, 5). According to data from the World Health Organization prevalence study, deaths from unintended opioid use increased from 69,000 in 2014 to 118,000 in 2015 (5, 8). Maternal abuse of opioids and related withdrawal syndrome in newborns has recently reached the level of crisis.

In previous studies, it was emphasized that there is a significant connection between the nicotinic system and the endogenous opioid system (9-11). Various scientific studies have proven that nicotinic receptors are closely related to the rewarding effect of morphine (12). Stimulation of nicotinic receptors significantly increases the levels of endogenous opioids. In similar studies, nicotine administration reduced the morphine-induced withdrawal symptoms and increased the morphine-induced analgesic effect (13, 14). Sympathetic hyperactivation occurs in morphine withdrawal (15, 16), and the resulting sympathetic hyperactivation has been shown to be associated with increased firing of noradrenergic neurons in the locus coeruleus (17, 18).

Bupropion is a synaptic dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor (19, 20), developed primarily as an antidepressant drug (21), which also has an antagonistic effect on nAChR (19, 20). In clinical studies, bupropion has shown to reduce smoking addiction, and non-nicotine is approved by the FDA for use in the treatment of smoking addiction (19, 20, 22). In various preclinical studies, different doses of bupropion reduced the firing of noradrenergic neurons in the locus coeruleus (23, 24). Again, similar experimental studies showed that hydroxybupropion metabolite of bupropion reduced the firing of noradrenergic neurons in locus coeruleus (23, 24). It was reported that bupropion decreases whole-body norepinephrine turnover by increasing the level of 6-hydroxymelatonin (25, 26). Chronic administration of bupropion in a preclinical study reduced the rebound from morphine withdrawal symptoms in mice. There are studies showing that bupropion reduces addiction to cocaine, methamphetamine and methadone (27-31).

Varenicline is a partial agonist of nicotinic acetylcholine (nACh) receptors and is a heterocyclic compound approved by the FDA for the treatment of nicotine addiction (27-31). It passes quickly and easily to the central nervous system. Acting as a partial  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR agonist and a full  $\alpha 7$ -nAChR agonist, it interacts with important reward centers, the mesolimbic and mesocortical pathways (32, 33). It can cause

approximately 40-60% less dopamine release compared to nicotine (34). Since it is a partial agonist, its abuse potential is low (35), because of which it may be useful in the treatment of addictive substances such as amphetamine (36). Varenicline is considered to be a well-tolerated drug, and various experimental studies have shown that varenicline reduces alcohol consumption (37, 38). Varenicline has been reported to reduce alcohol seeking behavior and alcohol consumption in preclinical studies at various doses (39). Similarly, in another study, it has been reported to alleviate alcohol withdrawal and relapse (38, 40-42). In numerous studies, it has been shown that varenicline reduces alcohol dependence in rats, mice and humans. Also, in a recent study, varenicline reduced cannabis addiction (43).

Based on the literature findings provided above, the effect of anti-addictive drugs bupropion and varenicline on morphine addiction was investigated in the current study.

## Materials and Methods

### Experimental Animals and Laboratory

Adult Wistar albino male rats weighing 260-320 g were used in our study. The rats were housed with 4-5 in a cage. The study was carried out in an environment with a laboratory temperature of 21-23 °C and natural lighting. No water or feed restrictions were made throughout the study. Our research was approved by the Istanbul University Experimental Medicine Research Institute Experimental Animals Ethics Committee (29/12/2011) to comply with the ethical committee principles.

### Drugs

Drugs were administered intraperitoneally (i.p.) by dissolving bupropion hydrochloride (5, 10, and 20 mg/kg, i.p.) morphine hydrochloride (10 mg/kg, i.p.) in physiological saline (0.9% NaCl). Varenicline tartrate was dissolved in physiological saline (0.5, 1, and 2 mg/kg) and administered subcutaneously (s.c.). The control group was given saline (0.9% NaCl) i.p. way applied. Bupropion hydrochloride and varenicline tartrate were obtained from Sigma. The drug doses used in the study were selected by taking into account similar studies that had been done before (20, 44, 45). Morphine hydrochloride was obtained from the cabinets registered in the warehouses of our Department. Solutions were prepared fresh daily and administered at room temperature.

### Effects of Varenicline and Bupropion on Morphine Withdrawal Symptoms

Increasing doses of morphine (1st day 10, 2nd day 20, 3rd day 30, 4th day 40, 5th day 50 mg/kg) were applied to the experimental animals twice a day (8:00 am to 8:00 pm) for 5 days (45, 46). To elicit withdrawal symptoms, on day 6, rats were administered subcutaneous naloxone (2 mg/kg) and their withdrawal symptoms were evaluated for 15 minutes. To evaluate the effect of varenicline and bupropion on physical dependence, bupropion (0.5, 1, and 2 mg/kg) and varenicline (5, 10, and 20 mg/kg) were administered 15 minutes before the naloxone injection. The control group was given saline (i.p.).

### Evaluation of Withdrawal Symptoms

On the 6th day of morphine injection, rats in all groups were first weighed and 2 mg/kg naloxone was administered subcutaneously (45). To observe the withdrawal symptoms, the rats were placed in the monitoring cages alone and their withdrawal symptoms were evaluated for 15 minutes. Withdrawal symptoms included splashing, wet dog shaking, defecation, and ejaculation. Teeth grinding was graded from 1 to 10, and diarrhea and ptosis were graded from 1 to 3 by researcher who is naive to the experiment. Abnormal posture, tremor, salivation, vocalization during handling, and voiding were evaluated (45). After the evaluation, the rats were weighed again and weight loss was evaluated. Experiments were carried out between 12:00-15:00 hours.

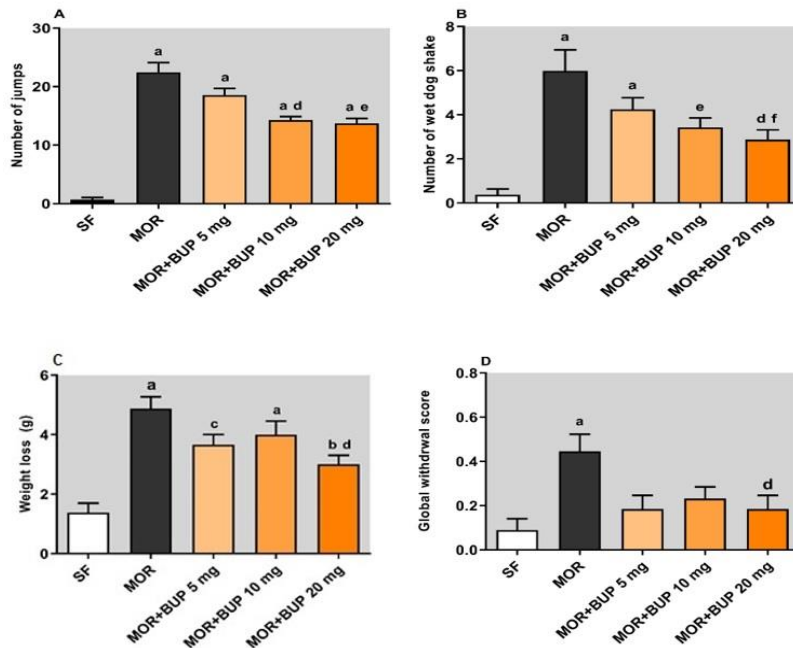
## Statistical Evaluation

The data obtained using the Graphpad statistical program was statistically evaluated by, one-way analysis of variance (ANOVA) and Bonferroni multiple comparison test were applied in group comparisons as post-hoc.  $P < 0.05$  was accepted as the significance value.

## Results

### Effects of Bupropion On Physical Dependence of Morphine

In the comparison of the morphine group and the control group, the withdrawal symptoms and wet dog shake symptoms were significantly higher in the morphine group ( $p < 0.001$ ). There was no statistical significance in the morphine+bupropion (5, 10, and 20 mg/kg) groups compared to the control group ( $p < 0.001$ ). When the morphine+bupropion (10 and 20 mg/kg) groups were compared with the morphine group, wet dog shake was found to be significantly lower in the morphine+bupropion (10 and 20 mg/kg) groups (respectively:  $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$ ) (Figure 1A). In the comparison of the morphine group and the control group, the wet dog symptom, which is one of the withdrawal symptoms, was significantly higher in the morphine group ( $p < 0.001$ ). Compared to the control group, statistical significance did not change in the wet dog sign morphine+bupropion (5, 10 and 20 mg/kg) groups ( $p < 0.001$ ). When the morphine+bupropion (10 and 20 mg/kg) groups were compared with the morphine group, the wet dog sign, which is one of the withdrawal symptoms, was found to be significantly lower in the morphine+bupropion (10 and 20 mg/kg) groups (respectively:  $p < 0.01$ ;  $p < 0.001$ ) (Figure 1B). In the comparison of the morphine group and the control group, weight loss, which is one of the withdrawal symptoms, was significantly higher in the morphine group ( $p < 0.001$ ). In comparison with the control group, statistical significance did not change in the wet dog sign morphine+bupropion (5, 10 and 20 mg/kg) groups ( $p < 0.001$ ) (Figure 1C). When the morphine+bupropion (5, 10 and 20 mg/kg) groups were compared with the morphine group, weight loss from withdrawal symptoms was found to be significantly lower in the morphine+bupropion (20 mg/kg) groups ( $p < 0.01$  1C). When the control group and morphine group were compared, the total withdrawal score was found to be significantly higher in the morphine group ( $p < 0.01$ ) (Figure 1D). Compared to the morphine group, the total withdrawal score was found to be significantly lower in the morphine+20 mg/kg bupropion group ( $p < 0.05$ ) (Figure 1D).



**Figure 1.** Effects of bupropion administration on morphine withdrawal symptoms.

For 5 days, twice a day (8:00 am – 8:00 pm) in increasing doses (1st day 10, 2nd day 20, 3rd day 30, 4th day 40, 5th day 50 mg/kg) morphine administrations were performed and 4 hours after morphine administration on the 6th day, subcutaneous naloxone (2 mg/kg) was administered and withdrawal symptoms were evaluated for 15 minutes. According to the control group:  $p < 0.001$ ,  $bp < 0.01$ ,  $cp < 0.05$ ; According to the morphine group:  $dp < 0.05$ ,  $ep < 0.01$ ,  $fp < 0.001$  Values are given as Mean  $\pm$  Standard Error/(number of animals in each group  $n=7-8$ ). Serum physiologic-SAL, Morphine-MOR. Bupropion-BUP.

The other qualitative withdrawal symptoms (teeth chattering, salivation, ptosis, urination, diarrhea, abnormal posture, defecation, tremor, making noise and ejaculation) are shown in Table 1.

**Table 1**

Qualitative withdrawal symptoms of control, morphine and morphine+varenicline (0.5, 1, and 2 mg/kg) groups

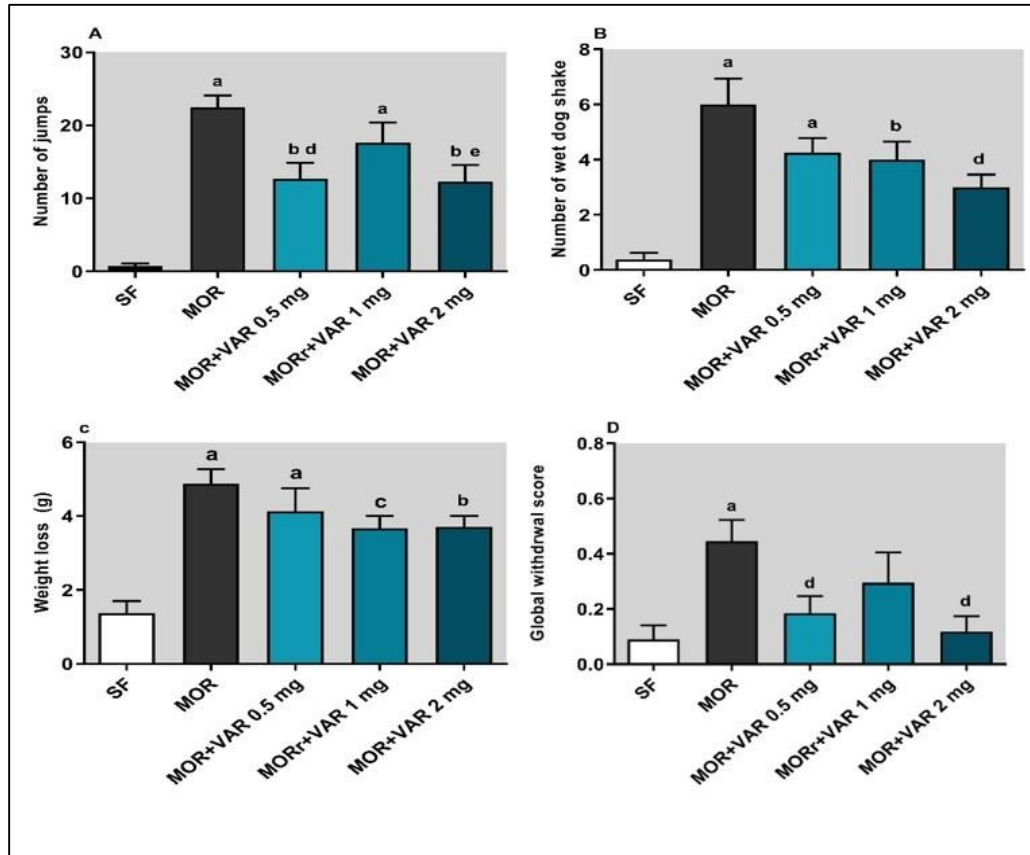
	Control/SAL	Morphine	MOR+VAR (0.5 mg)	MOR+VAR (1 mg)	Mor (VAR 2 mg)
<b>Teeth chattering</b>	0.4286 $\pm$ 0.2974	6.429 $\pm$ 0.9221	5.000 $\pm$ 0.5774 <sup>a</sup>	4.857 $\pm$ 0.7997 <sup>b</sup>	4.429 $\pm$ 0.6494 <sup>b</sup>
<b>Salivation</b>	0.2857 $\pm$ 0.1844	0.8571 $\pm$ 0.1429	0.5000 $\pm$ 0.2236	0.7143 $\pm$ 0.1844	0.1429 $\pm$ 0.1429
<b>Ptosis</b>	0.1429 $\pm$ 0.1429	1.857 $\pm$ 0.4592	1.333 $\pm$ 0.4944	1.286 $\pm$ 0.4206	0.5714 $\pm$ 0.2020
<b>Urination</b>	0.4286 $\pm$ 0.2020	0.8571 $\pm$ 0.1429	0.5000 $\pm$ 0.2236	0.7143 $\pm$ 0.1844	0.4286 $\pm$ 0.2020
<b>Diarrhea</b>	0.2857 $\pm$ 0.1844	2.286 $\pm$ 0.2857 <sup>a</sup>	1.667 $\pm$ 0.4216	1.571 $\pm$ 0.3689	0.4286 $\pm$ 0.2020 <sup>b</sup>
<b>Abnormal posture</b>	0.2857 $\pm$ 0.1844	0.7143 $\pm$ 0.1844	0.8333 $\pm$ 0.1667	0.2857 $\pm$ 0.1844	0.5714 $\pm$ 0.2020
<b>Defecation</b>	1.750 $\pm$ 0.3660	9.000 $\pm$ 1.035	7.500 $\pm$ 0.7792	8.875 $\pm$ 0.6391	7.750 $\pm$ 1.161
<b>Tremor</b>	0.1429 $\pm$ 0.1429	0.7143 $\pm$ 0.1844	0.6667 $\pm$ 0.2108	0.2857 $\pm$ 0.1844	0.1429 $\pm$ 0.1429
<b>Making noise</b>	0.1429 $\pm$ 0.1429	0.4286 $\pm$ 0.2020	0.6667 $\pm$ 0.2108	0.3333 $\pm$ 0.2108	0.2857 $\pm$ 0.1844
<b>Ejaculation</b>	0.0 $\pm$ 0.0	0.4286 $\pm$ 0.2020	0.5000 $\pm$ 0.2236	0.5714 $\pm$ 0.2020	0.1429 $\pm$ 0.1429

For 5 days, twice a day (8:00 am – 8:00 pm) in increasing doses (1st day 10, 2nd day 20, 3rd day 30, 4th day 40, 5th day 50 mg/kg) morphine administrations were performed and 4 hours after morphine administration on the 6th day, subcutaneous naloxone (2 mg/kg) was administered and withdrawal symptoms were evaluated for 15 minutes. According to the control group:  $p < 0.001$ ;  $bp < 0.01$ . According to the morphine group:  $dp < 0.05$ . Values are given as Mean  $\pm$  Standard Error/(number of animals in each group  $n=7-8$ ). Serum physiologic-SAL, Morphine-MOR. Varenicline-VAR.

### Effects of Varenicline On Physical Dependence of Morphine

In the comparison of the control group and the morphine group, it was found that there was a significant increase in withdrawal symptoms in the morphine group ( $p < 0.001$ ) (Figure 2A). In comparison with the morphine group, the jump from withdrawal symptoms was found to be significantly lower in the morphine+0.5 mg/kg varenicline and morphine+2 mg/kg varenicline groups (respectively;  $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$ ) (Figure 2A). In the comparison of the control group and the morphine group, the wet dog symptom, which is one of the withdrawal symptoms, was significantly higher in the morphine group ( $p < 0.001$ ) (Figure 2B).

In comparison with the morphine group, the wet dog shake symptom was found to be significantly lower than the withdrawal symptoms in the morphine+2 mg/kg varenicline groups ( $p<0.05$ ) (Figure 2B). In the comparison of the control and morphine groups, weight loss, which is one of the withdrawal symptoms, was found to be significantly higher in the morphine group ( $p<0.001$ ) (Figure 2C). In comparison with the morphine group, weight loss was found to be insignificant in all of the morphine+varenicline groups ( $p>0.05$ ) (Figure 2C). In the comparison of the control group and the morphine group, the total withdrawal score, which is one of the withdrawal symptoms, was found to be significantly higher ( $p<0.05$ ) (Figure 2D). In comparison with the morphine group, the total withdrawal score was found to be significantly lower in the morphine+0.5 mg/kg varenicline and morphine+1 mg/kg varenicline group ( $p<0.05$ ) (Figure 2D).



**Figure 2.** Effects of varenicline administration on morphine withdrawal symptoms

For 5 days, twice a day (8:00 am – 8:00 pm) in increasing doses (1st day 10, 2nd day 20, 3rd day 30, 4th day 40, 5th day 50 mg/kg) morphine administrations were performed and 4 hours after morphine administration on the 6th day, subcutaneous naloxone (2 mg/kg) was administered and withdrawal symptoms were evaluated for 15 minutes. According to the control group:  $a p<0.001$ ,  $b p<0.01$ ,  $c p<0.05$ ; According to the morphine group:  $d p<0.05$ ,  $e p<0.01$ . Values are given as Mean±Standard Error/(number of animals in each group  $n=7-8$ ). Serum physiologic-SAL, Morphine-MOR. Varenicline-VAR.

**Table 2**

Withdrawal symptoms (teeth chattering, salivation, ptosis, urination, diarrhea, abnormal posture, defecation, tremor, making noise and ejaculation) of control and treatment groups.

	Control/SAL	Morphine	MOR+BUP (5 mg/kg)	MOR+BUP (10 mg/kg)	MOR+BUP (20 mg/kg)
<b>Teeth chattering</b>	0.4286±0.2974	6.429±0.9221 <sup>a</sup>	4.333±0.5578	2.667±0.3333 <sup>b</sup>	3.500±0.5627 <sup>b</sup>
<b>Salivation</b>	0.2857±0.1844	0.8571±0.1429	0.6667±0.2108	0.5714±0.2020	0.2857±0.1844
<b>Ptosis</b>	0.1429±0.1429	1.857±0.4592	1.333±0.4944	1.571±0.4809	1.286±0.5216
<b>Urination</b>	0.4286±0.2020	0.8571±0.1429	0.6667±0.2108	0.5714±0.2020	0.5714±0.2020
<b>Diyare</b>	0.2857±0.1844	2.286±0.2857	1.667±0.4216	1.571±0.3689	0.8571±0.4592
<b>Diarrhea</b>	1.750±0.3660	9.000±1.035 <sup>a</sup>	5.875±0.4407 <sup>c</sup>	7.625±0.8224	5.375±0.5650 <sup>b</sup>
<b>Abnormal posture</b>	0.2857±0.1844	0.7143±0.1844	0.6667±0.2108	0.7143±0.1844	0.4286±0.2020
<b>Tremor</b>	0.1429±0.1429	0.7143±0.1844	0.6667±0.2108	0.2857±0.1844	0.2857±0.1844
<b>Making noise</b>	0.1429±0.1429	0.4286±0.2020	0.5000±0.2236	0.1667±0.1667	0.1429±0.1429
<b>Ejaculation</b>	0.0±0.0	0.4286±0.2020	0.3333±0.2108	0.1429±0.1429	0.0±0.0

For 5 days, twice a day (8:00 am – 8:00 pm) in increasing doses (1st day 10, 2nd day 20, 3rd day 30, 4th day 40, 5th day 50 mg/kg) morphine administrations were performed and 4 hours after morphine administration on the 6th day, subcutaneous naloxone (2 mg/kg) was administered and withdrawal symptoms were evaluated for 15 minutes. According to the control group: ap<0.001; According to the morphine group: bp<0.05, cp<0.01. Values are given as Mean±Standard Error/ (number of animals in each group n=7-8). Serum physiologic-SAL, Morphine-MOR. Bupropion-BUP.

## Discussion

Opioids are natural, semi-synthetic, or synthetic narcotics which are mostly utilized to treat chronic and acute pain. These drugs are frequently abused recreationally due to their tranquilizing, ecstatic, euphoric, and sedative qualities. Opioid abuse and misuse associated overdose is defined as opioid use constitutes severe public health problem. It is well demonstrated that withdrawal from substances/drugs of abuse is a contributing factor for the development of diseases caused by substance abuse. We found that bupropion was ineffective at 5 mg/kg dose on jumping and wet dog shaking however, decreased the jumps and wet dog shaking at 10 and 20 mg/kg doses. Nevertheless, 5 and 10 mg/kg doses were found to be ineffective on weight loss and total withdrawal score, which are the main withdrawal symptoms, while it reduced weight loss and total withdrawal score at 20 mg/kg dose. The doses used in a previous addiction study in rats were selected to determine the dose of bupropion (20).

The dopaminergic system has a very important role in opioid addiction and withdrawal symptoms (47, 48). However, other systems have been shown to play a role in opioid addiction (49-51). Many studies have shown that mesolimbic dopamine activity is reduced during opioid withdrawal (48, 52, 53). In a study conducted in rats, different doses of bupropion showed that tolerance to the analgesic effect of morphine and reduced withdrawal symptoms (54). Administration of the dopamine receptor antagonist NAc elicited withdrawal symptoms similar to those in opioid withdrawal (48). Systemically administered dopamine agonist apomorphine significantly reduced opioid withdrawal (48). At the same time, chronic opioid administration decreases dopaminergic sensitivity (51, 55). It has been shown that naloxone-induced



withdrawal symptoms increase when a D2 antagonist is given, but this effect disappears when a D2 receptor agonist is given (56-58). It has been shown in various studies that dopamine levels in the brain's reward centers decrease both with naloxone-induced withdrawal and spontaneous opioid withdrawal. Our findings are in line with other findings reported in the literature. However, it is contrary to the study conducted by Martin et al. (59). The reason for this may be the administration routes which were intracranial in the aforementioned study and intraperitoneal in our study.

While, varenicline was ineffective at a dose of 1 mg/kg upon rebound from withdrawal symptoms, it reduced spasm at 0.5 and 2 mg/kg doses. Again, on wet dog shaking, which is one of the classic main withdrawal symptoms, it was insignificantly effective at 0.5 and 1 mg/kg doses, while on wet dog shaking it was found to be insignificant at 2 mg/kg dose, and it was found to be ineffective on weight loss at all doses. In addition, while it was ineffective on the total withdrawal score from withdrawal symptoms at a dose of 1 mg/kg, it decreased the total withdrawal score at 0.5 and 2 mg doses. Since, there is no previous study on the use of varenicline in opioid addiction in experimental animals, the doses used in a previous CPP study in rats were selected to determine the varenicline dose (44).

It has been demonstrated that the opioidergic system is closely related to the nicotinic system (15, 60). Activation of nicotinic receptors increases the level of endogenous opioids (15). Nicotine reduced morphine-related withdrawal symptoms in a previous study (15). In another study, nicotine has been reported to increase analgesic effect due to morphine (16). Cross-tolerance is developed against the hypothermia effects, addiction development, analgesic effects and effects on CPP of morphine and nicotine (44, 61, 62). However, it has been shown that cross-tolerance and cross sensitization develop between morphine and nicotine (63). In a different study, nicotine has been reported to reduce opioid withdrawal (10, 64). In rats, kappa receptor agonists reduced the withdrawal symptoms associated with precipitated nicotine with the nicotinic receptor blocker mecamylamine. At the same time, in the study in which chronic nicotine was given, the change of endogenous enkephalin synthesis elicited by giving naloxone changed the nicotine withdrawal symptoms (65, 66). Chronic nicotine administration up-regulates  $\mu$  opioid receptors and alters striatal met-enkephalin levels in male and female mice (67). In morphine addiction, the level of endogenous opioids is decreased (13, 66). Activation of nicotinic receptors causes an increase in the level of endogenous opioids (66, 68, 69). Possibly, varenicline decreases morphine withdrawal symptoms by increasing endogenous opioids and dopamine levels via nicotinic receptors.

Development of on morphine physical dependence in mice and rats can be attained by adding morphine to food, adding a morphine pellet or mini-osmotic pump in drinking water or administering subcutaneously, subcutaneous application of slow-release morphine emulsions, continuous infusion of morphine, or repetitive subcutaneous and peritoneal injections of morphine. The protocols for developing dependence vary, especially in applications performed with injection. Morphine injections are performed in various ways, including administration for a short time or at a fixed dose or at a gradually increasing dose for a long time, at a low or very high dose once a day or more. Deprivation; sensitive and reliable indicators of the degree of morphine dependence in rats and mice were evaluated with jumping, wet dog shaking, weight loss and diarrhea, which are considered classic dominant and vegetative/autonomic symptoms. As a conclusion, bupropion and varenicline reduced naloxone accelerated morphine-induced withdrawal symptoms. In the future, it is planned to fully elucidate the underlying mechanisms by conducting more comprehensive mechanistic studies.

**Ethics Committee Approval:** The Istanbul University Experimental Medicine Research Institute Experimental Animals Ethics Committee (29/12/2011) to comply with the ethical committee principles.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** BAP Istanbul University funded the project (grant no: 21845).

## References

1. PERGOLIZZI J. V., JR., RAFFA R. B., ROSENBLATT M. H. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management, *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2020; 45: 892-903.
2. CANAMO L. J., TRONCO N. B. Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS): Implementation and Outcomes, *Critical care nursing quarterly* 2019; 42: 222-226.
3. YUNUSOĞLU O. Rewarding effect of ethanol-induced conditioned place preference in mice: Effect of the monoterpene linalool, *Alcohol (Fayetteville, NY)* 2022; 98: 55-63.
4. WANG S. Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors, *Cell transplantation* 2019; 28: 233-238.
5. SRIVASTAVA A. B., MARIANI J. J., LEVIN F. R. New directions in the treatment of opioid withdrawal, *Lancet (London, England)* 2020; 395: 1938-1948.
6. BELL J., STRANG J. Medication Treatment of Opioid Use Disorder, *Biological psychiatry* 2020; 87: 82-88.
7. ALLAHVERDIYEV O., TÜRKMEN A. Z., NURTEN A., SEHIRLİ I., ENGİNAR N. Spontaneous withdrawal in intermittent morphine administration in rats and mice: effect of clonidine coadministration and sex-related differences, *Turkish journal of medical sciences* 2015; 45: 1380-1389.
8. LIŠTOS J., LUPINA M., TALAREK S., MAZUR A., ORZELSKA-GÓRKA J., KOTLIŃSKA J. The Mechanisms Involved in Morphine Addiction: An Overview, *International journal of molecular sciences* 2019; 20.
9. MAMALIGAS A. A., CAI Y., FORD C. P. Nicotinic and opioid receptor regulation of striatal dopamine D2-receptor mediated transmission, *Scientific reports* 2016; 6: 37834.
10. ISE Y., NARITA M., NAGASE H., SUZUKI T. Modulation of kappa-opioidergic systems on mecamylamine-precipitated nicotine-withdrawal aversion in rats, *Neuroscience letters* 2002; 323: 164-166.
11. YAMAMOTO A., KIGUCHI N., KOBAYASHI Y., MAEDA T., UENO K., YAMAMOTO C. et al. Pharmacological relationship between nicotinic and opioid systems in analgesia and corticosterone elevation, *Life sciences* 2011; 89: 956-961.
12. REZAYOF A., ZATALI H., HAERI-ROHANI A., ZARRINDAST M. R. Dorsal hippocampal muscarinic and nicotinic receptors are involved in mediating morphine reward, *Behavioural brain research* 2006; 166: 281-290.
13. DAVENPORT K. E., HOUDI A. A., VAN LOON G. R. Nicotine protects against mu-opioid receptor antagonism by beta-funaltrexamine: evidence for nicotine-induced release of endogenous opioids in brain, *Neuroscience letters* 1990; 113: 40-46.
14. ISOLA R., ZHANG H., TEJWANI G. A., NEFF N. H., HADJICONSTANTINOU M. Acute nicotine changes dynorphin and prodynorphin mRNA in the striatum, *Psychopharmacology* 2009; 201: 507-516.
15. ZARRINDAST M. R., FARZIN D. Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice, *European journal of pharmacology* 1996; 298: 1-6.
16. SUH H. W., SONG D. K., CHOI S. R., CHUNG K. M., KIM Y. H. Nicotine enhances morphine- and beta-endorphin-induced antinociception at the supraspinal level in the mouse, *Neuropeptides* 1996; 30: 479-484.
17. MCCLUNG C. A., NESTLER E. J., ZACHARIOU V. Regulation of gene expression by chronic morphine and morphine withdrawal in the locus ceruleus and ventral tegmental area, *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2005; 25: 6005-6015.
18. SCAVONE J. L., VAN BOCKSTAELE E. J. Mu-opioid receptor redistribution in the locus coeruleus upon precipitation of withdrawal in opiate-dependent rats, *Anatomical record (Hoboken, NJ : 2007)* 2009; 292: 401-411.
19. FRYER J. D., LUKAS R. J. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1999; 288: 88-92.

20. BUDZYŃSKA B., BIAŁA G. Effects of bupropion on the reinstatement of nicotine-induced conditioned place preference by drug priming in rats, *Pharmacological reports: PR* 2011; 63: 362-371.
21. TRIVEDI M. H., WALKER R., LING W., DELA CRUZ A., SHARMA G., CARMODY T. et al. Bupropion and Naltrexone in Methamphetamine Use Disorder, *The New England journal of medicine* 2021; 384: 140-153.
22. GLOVER E. D., GLOVER P. N. Pharmacologic treatments for the nicotine dependent smoker, *American journal of health behavior* 2001; 25: 179-182.
23. DONG J., BLIER P. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment, *Psychopharmacology* 2001; 155: 52-57.
24. CRYAN J. F., O'LEARY O. F., JIN S. H., FRIEDLAND J. C., OUYANG M., HIRSCH B. R. et al. Norepinephrine-deficient mice lack responses to antidepressant drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101: 8186-8191.
25. COOPER B. R., WANG C. M., COX R. F., NORTON R., SHEA V., FERRIS R. M. Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion (Wellbutrin) are mediated by a noradrenergic mechanism, *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 1994; 11: 133-141.
26. GOLDEN R. N., DE VANE C. L., LAIZURE S. C., RUDORFER M. V., SHERER M. A., POTTER W. Z. Bupropion in depression. II. The role of metabolites in clinical outcome, *Archives of general psychiatry* 1988; 45: 145-149.
27. NEWTON T. F., ROACHE J. D., DE LA GARZA R., 2ND, FONG T., WALLACE C. L., LI S. H. et al. Bupropion reduces methamphetamine-induced subjective effects and cue-induced craving, *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1537-1544.
28. ELKASHEF A. M., RAWSON R. A., ANDERSON A. L., LI S. H., HOLMES T., SMITH E. V. et al. Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence, *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1162-1170.
29. CARROLL F. I., BLOUGH B. E., ABRAHAM P., MILLS A. C., HOLLEMAN J. A., WOLCKENHAUER S. A. et al. Synthesis and biological evaluation of bupropion analogues as potential pharmacotherapies for cocaine addiction, *Journal of medicinal chemistry* 2009; 52: 6768-6781.
30. REICHEL C. M., MURRAY J. E., GRANT K. M., BEVINS R. A. Bupropion attenuates methamphetamine self-administration in adult male rats, *Drug and alcohol dependence* 2009; 100: 54-62.
31. PÉREZ-MAÑÁ C., CASTELLS X., TORRENS M., CAPELLÀ D., FARRE M. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence, *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; Cd009695.
32. TONSTAD S., ARONS C., ROLLEMA H., BERLİN I., HAJEK P., FAGERSTRÖM K. et al. Varenicline: mode of action, efficacy, safety and accumulated experience salient for clinical populations, *Current medical research and opinion* 2020; 36: 713-730.
33. COE J. W., BROOKS P. R., VETELİNO M. G., WİRTZ M. C., ARNOLD E. P., HUANG J. et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation, *Journal of medicinal chemistry* 2005; 48: 3474-3477.
34. ROLLEMA H., CHAMBERS L. K., COE J. W., GLOWA J., HURST R. S., LEBEL L. A. et al. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid, *Neuropharmacology* 2007; 52: 985-994.
35. MCCOLL S. L., BURSTEIN A. H., REEVES K. R., BILLING C. B., JR., STOLAR M., SELLERS E. M. Human abuse liability of the smoking cessation drug varenicline in smokers and nonsmokers, *Clinical pharmacology and therapeutics* 2008; 83: 607-614.
36. WILLIAMS K. E., REEVES K. R., BILLING C. B., JR., PENNINGTON A. M., GONG J. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation, *Current medical research and opinion* 2007; 23: 793-801.

37. BÍTO-ONON J. J., SÍMMS J. A., CHATTERJEE S., HOLGATE J., BARTLETT S. E. Varenicline, a partial agonist at neuronal nicotinic acetylcholine receptors, reduces nicotine-induced increases in 20% ethanol operant self-administration in Sprague-Dawley rats, *Addiction biology* 2011; 16: 440-449.
38. STEENSLAND P., SÍMMS J. A., HOLGATE J., RÍCHARDS J. K., BARTLETT S. E. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, selectively decreases ethanol consumption and seeking, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104: 12518-12523.
39. WOU DA J. A., RÍGA D., DE VRÍES W., STEGEMAN M., VAN MOURÍK Y., SCHETTERS D. et al. Varenicline attenuates cue-induced relapse to alcohol, but not nicotine seeking, while reducing inhibitory response control, *Psychopharmacology* 2011; 216: 267-277.
40. HENDRÍCKSON L. M., ZHAO-SHEA R., PANG X., GARDNER P. D., TAPPER A. R. Activation of  $\alpha 4^*$  nAChRs is necessary and sufficient for varenicline-induced reduction of alcohol consumption, *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2010; 30: 10169-10176.
41. KAMENS H. M., ANDERSEN J., PÍCCIOTTO M. R. Modulation of ethanol consumption by genetic and pharmacological manipulation of nicotinic acetylcholine receptors in mice, *Psychopharmacology* 2010; 208: 613-626.
42. MCKEE S. A., HARRÍSON E. L., O'MALLEY S. S., KRÍSHNAN-SARÍN S., SHÍ J., TETRAULT J. M. et al. Varenicline reduces alcohol self-administration in heavy-drinking smokers, *Biological psychiatry* 2009; 66: 185-190.
43. MCRAE-CLARK A. L., GRAY K. M., BAKER N. L., SHERMAN B. J., SQUEGLÍA L., SAHLEM G. L. et al. Varenicline as a treatment for cannabis use disorder: A placebo-controlled pilot trial, *Drug and alcohol dependence* 2021; 229: 109111.
44. BÍALA G., STANIÁK N., BUDZYNSKA B. Effects of varenicline and mecamylamine on the acquisition, expression, and reinstatement of nicotine-conditioned place preference by drug priming in rats, *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 2010; 381: 361-370.
45. VAN DEN HOOGEN N. J., KWOK C. H. T., TRANG T. Identifying the Neurodevelopmental Differences of Opioid Withdrawal, *Cellular and molecular neurobiology* 2021; 41: 1145-1155.
46. CHOU W. B., ZENG Y. M., DUAN S. M., ZHOU W. H., GU J., YANG G. D. M2 muscarinic receptor of spinal cord mediated increase of nNOS expression in locus coeruleus during morphine withdrawal, *Acta pharmacologica Sinica* 2002; 23: 691-697.
47. BURNS J. A., KROLL D. S., FELDMAN D. E., KURE LÍU C., MANZA P., WÍERS C. E. et al. Molecular Imaging of Opioid and Dopamine Systems: Insights Into the Pharmacogenetics of Opioid Use Disorders, *Frontiers in psychiatry* 2019; 10: 626.
48. HARRÍ S G. C., ASTON-JONES G. Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome, *Nature* 1994; 371: 155-157.
49. NADER K., VAN DER KOOY D. Deprivation state switches the neurobiological substrates mediating opiate reward in the ventral tegmental area, *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 1997; 17: 383-390.
50. KOSTEN T. R., GEORGE T. P. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment, *Science & practice perspectives* 2002; 1: 13-20.
51. GEORGES F., ASTON-JONES G. Prolonged activation of mesolimbic dopaminergic neurons by morphine withdrawal following clonidine: participation of imidazoline and norepinephrine receptors, *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1140-1149.
52. DÍANA M., PÍSTÍS M., MUNTONÍ A., GESSA G. Profound decrease of mesolimbic dopaminergic neuronal activity in morphine withdrawn rats, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1995; 272: 781-785.
53. GHOSH S., PATEL A. H., COUSÍNS M., GRASÍNG K. Different effects of opiate withdrawal on dopamine turnover, uptake, and release in the striatum and nucleus accumbens, *Neurochemical research* 1998; 23: 875-885.

54. JOSHI D., SINGH A., NAIDU P. S., KULKARNI S. K. Protective effect of bupropion on morphine tolerance and dependence in mice, *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology* 2004; 26: 623-626.
55. WALTERS C. L., ASTON-JONES G., DRUHAN J. P. Expression of fos-related antigens in the nucleus accumbens during opiate withdrawal and their attenuation by a D2 dopamine receptor agonist, *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 307-315.
56. ACQUAS E., CARBONI E., DI CHIARA G. Profound depression of mesolimbic dopamine release after morphine withdrawal in dependent rats, *European journal of pharmacology* 1991; 193: 133-134.
57. CRIPPENS D., ROBINSON T. E. Withdrawal from morphine or amphetamine: different effects on dopamine in the ventral-medial striatum studied with microdialysis, *Brain research* 1994; 650: 56-62.
58. SHAHAM Y., RAJABI H., STEWART J. Relapse to heroin-seeking in rats under opioid maintenance: the effects of stress, heroin priming, and withdrawal, *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 1996; 16: 1957-1963.
59. MARTIN J. R., TAKEMORI A. E. Modification of the development of acute opiate tolerance by increased dopamine receptor sensitivity, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1987; 241: 48-55.
60. XUE Y., DOMINO E. F. Tobacco/nicotine and endogenous brain opioids, *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2008; 32: 1131-1138.
61. ZARRINDAST M. R., BARGHI-LASHKARI S., SHAFIZADEH M. The possible cross-tolerance between morphine- and nicotine-induced hypothermia in mice, *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2001; 68: 283-289.
62. ZARRINDAST M. R., KHOSHAYAND M. R., SHAFAGHI B. The development of cross-tolerance between morphine and nicotine in mice, *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 1999; 9: 227-233.
63. SHIPPENBERG T. S., HEIDBREDER C., LEFEVOUR A. Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine: pharmacology and temporal characteristics, *European journal of pharmacology* 1996; 299: 33-39.
64. ISE Y., NARITA M., NAGASE H., SUZUKI T. Modulation of opioidergic system on mecamylamine-precipitated nicotine-withdrawal aversion in rats, *Psychopharmacology* 2000; 151: 49-54.
65. HOUDI A. A., PIERZCHALA K., MARSON L., PALKOVITS M., VAN LOON G. R. Nicotine-induced alteration in Tyr-Gly-Gly and Met-enkephalin in discrete brain nuclei reflects altered enkephalin neuron activity, *Peptides* 1991; 12: 161-166.
66. HOUDI A. A., DASGUPTA R., KINDY M. S. Effect of nicotine use and withdrawal on brain preproenkephalin A mRNA, *Brain research* 1998; 799: 257-263.
67. WEWERS M. E., DHATT R. K., SNIVELY T. A., TEJWANI G. A. The effect of chronic administration of nicotine on antinociception, opioid receptor binding and met-enkephalin levels in rats, *Brain research* 1999; 822: 107-113.
68. MALIN D. H., LAKE J. R., CARTER V. A., CUNNINGHAM J. S., WILSON O. B. Naloxone precipitates nicotine abstinence syndrome in the rat, *Psychopharmacology* 1993; 112: 339-342.
69. MALIN D. H., LAKE J. R., PAYNE M. C., SHORT P. E., CARTER V. A., CUNNINGHAM J. S. et al. Nicotine alleviation of nicotine abstinence syndrome is naloxone-reversible, *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 1996; 53: 81-85.





## Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Tuvalet Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi ve Böbrek Hasarı Gelişmesinde Rol Oynayan Risk Faktörlerinin Araştırılması

### Evaluation of Toilet Habits in Children with Recurrent Urinary Tract Infections and Investigation of Risk Factors That Play a Role in The Development of Kidney Damage

Nuran ÇETİN<sup>1\*</sup> , Aşlı KAVAZ TUFAN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 28.03.2022

Kabul Tarihi (Accepted): 03.07.2022

Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

#### Öz

**Amaç:** İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk çağında sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Tekrarlayan enfeksiyonu olan çocuklar yaşamın ilerleyen dönemlerinde kalıcı böbrek hasarı açısından risk altındadır. Bu çalışmada doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi olmayan tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlu çocuklarda tuvalet alışkanlıklarının ve skar gelişmesinde rol oynayan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya tuvalet eğitimi olan tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanılı 6 ve 18 yaş arasındaki hastalar dahil edildi. Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi olan hastaların verileri çalışma dışı bırakıldı. Hastaların idrar erteleme alışkanlığı, azalmış idrar sıklığı, tutma manevrası ve skar hakkındaki bilgileri dosya kayıtlarından elde edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 208 (146 kız, 62 erkek) hasta dahil edildi. Hastaların yarısından fazlasında (n=132, %63.5) idrar erteleme alışkanlığı, üçte birinde idrarını tutma manevrası (n=65, %31.3) mevcuttu. Azalmış idrar sıklığı hastaların 47'sinde (%22.6) saptandı. Hastaların 38'inde (%18.3) DMSA sintigrafide skar olduğu belirlendi. İdrar erteleme alışkanlığı, idrar tutma manevrası ve azalmış idrar sıklığı oranı skar olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu [sırası ile 30 (%78,9)/102 (%60), p=0,048; 12 (%31,6)/53 (%21,2), p=0,039; 15 (%39,5)/32 (%18,8), p=0,009]. İdrar erteleme alışkanlığı ve azalmış idrar sıklığı ile skar arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu belirlendi [sırası ile Odds oranı=3,21, p=0,011; Odds oranı=1,46, p=0,021; Odds oranı=3,43, p=0,001].

**Sonuç:** Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlu çocuklarda tuvalet alışkanlıklarının sorgulanarak gerekli önlemlerin alınması skar gelişiminin önlenmesinde rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk Çağı, İdrar Yolu Enfeksiyonu, Renal Skar, Tuvalet Alışkanlıkları

#### &

#### Abstract

**Objective:** Urinary tract infection is one of the common infections in children. The patients with recurrent infection are at risk for permanent renal damage in later life. In this study, it was aimed to investigate the toilet habits and risk factors for renal scarring in children with recurrent urinary tract infection without congenital anomalies of the kidney and urinary tract.

**Materials and Methods:** Patients between the ages of 6 and 18 with a diagnosis of recurrent urinary tract infection who were toilet trained were included in this study. Data of patients with congenital anomalies of kidney and urinary tract were excluded from the study. The detailed information on the voiding postponement, infrequent voiding, holding maneuvers and renal scarring were obtained from file records.

**Results:** The 208 patients (146 girls, 62 boys) were included in this study. The more than half of the patients (n=132, 63.5%) had a habit voiding postponement, and one third (n=65, 31.3%) had holding maneuver. There was infrequent voiding in 47 (22.6%) patients. Renal scarring was determined in 38 (18.3%) patients. The frequencies of voiding postponement, holding maneuver and infrequent voiding were higher in patients with renal scarring than those of without [30 (78.9%)/102 (60%), p=0.048; 12 (31.6%)/53 (21.2%), p=0.039; 15 (39.5%)/32 (18.8%), p=0.009, respectively]. It was determined a significant positive association between renal scarring and voiding postponement with infrequent voiding [Odds ratio=3.21, p=0.011; Odds ratio=1.46, p=0.021; Odds ratio=3.43, p=0.001, respectively].

**Conclusion:** Toilets habits should be questioned in routine follow-up program in children with recurrent urinary tract infection. The development of true toilet habits may be useful to prevent the development of renal scarring in children.

**Keywords:** Children, Urinary Tract Infection, Renal Scarring, Toilet Habits

**Atf/Cite as:** Çetin N. , Kavaz Tufan A. Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Tuvalet Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi ve Böbrek Hasarı Gelişmesinde Rol Oynayan Risk Faktörlerinin Araştırılması. Abant Med J. 2022; 11(2): 243-249. doi:10.47493/abantmedj.1094312

**Copyright** © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

\*Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Doç. Dr. Nuran Çetin, e-mail: nurancetin17@hotmail.com



## Giriş

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk çağının en sık görülen hastalıklarından biridir (1). Klinik bulguları genellikle nonspesifik olup enfeksiyonun şiddetine ve çocuğun yaşına göre değişebilmektedir (2). İdrar yolu enfeksiyonunun ilk piki yaşamın ilk yılında, ikinci piki ise sıklıkla 2-4 yaşları arasında tuvalet eğitimi döneminde görülmektedir. Altı yaşından sonra İYE daha az sıklıkla görülmekte ve çoğunlukla alt üriner sistem fonksiyon bozukluklarına bağlı gelişmektedir (3). İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocukların yaklaşık üçte birinde enfeksiyonun tekrarladığı belirlenmiştir (4). Yapılan çalışmalarda tekrarlayan İYE'li çocukların %15-65'inde kalıcı böbrek hasarı geliştiği saptanmıştır. Kalıcı böbrek hasarı gelişmesi ilerleyen dönemlerde glomerul fonksiyonlarında bozulmaya, hipertansiyona ve son dönem böbrek hastalığına yol açabilmektedir (5). Bu nedenle tekrarlayan İYE açısından risk taşıyan çocukların erken dönemde tanınması ve gerekli önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır. Kız cinsiyet, etnik faktörler, nörojen mesane, alt üriner sistem fonksiyon bozuklukları ve böbreğin doğumsal anomalileri İYE tekrarlamasında rol oynayan risk faktörleridir (6). Bununla birlikte doğumsal anomalisi olmayan ve alt üriner sistem fonksiyon bozuklukları saptanmayan çocuklarda da tekrarlayan İYE görülebilmektedir (7).

İdrar yolu enfeksiyonu tanılı çocuklarda uygun antibiyotiğin uygun dozda ve yeterli süre uygulanması ile yapılacak etkin bir tedavinin yanı sıra enfeksiyonun tekrarının engellenmesi uzun dönem komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada doğumsal anomalisi olmayan ve alt üriner sistem fonksiyon bozuklukları saptanmayan tekrarlayan İYE'li çocuklarda tuvalet alışkanlıklarının belirlenmesi ve skar gelişmesinde rol oynayan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada Mayıs 2015-Mayıs 2019 tarihleri arasında İYE geçirmesi nedeni ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı polikliniğimize yönlendirilen ve poliklinik izlemi sırasında tekrarlayan İYE olarak değerlendirilen 6-18 yaş arasındaki hastaların dosya verileri incelendi.

Vezikoüreteral reflü, üreteropelvik darlık ve posterior üretral valv gibi doğumsal böbrek anomalisi olan, böbrek taşı saptanan, spina bifida, gerilmiş omurilik sendromu ya da serebral palsi gibi nörolojik anomalileri bulunan ve izlem süresi iki yıldan az olan hastaların dosya verileri çalışmaya dahil edilmedi. Mayıs 2015-Mayıs 2019 tarihleri arasında İYE tanısı almış hastalar içinden tanımlanan kriterleri sağlayan hastaların verileri çalışmaya dahil edildi. Çocuklar dört yaşında yetişkin işeme fonksiyon özelliklerini kazanır. Beş yaşından büyük çocuklarda günde ortalama 4-7 kez işeme beklenir (8). Bu nedenle bizim çalışmamızda 6 yaş ve üzeri olan çocukların verileri incelendi.

İdrar erteleme, tutma manevrası, azalmış idrar sıklığı olan hastalara Uluslararası Çocuk Kontinans Derneğinin önerilerine dayanarak üroterapi uygulandı. Semptomları devam eden hastalara üroflow/ürodinami uygulandı (9). Alt üriner sistem fonksiyon bozukluğu tanısı alan hastaların verileri çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların üriner sistem ultrasonografisi, işeme sistogramı ve teknesyum 99 m- dimerkaptosüksinit asit (DMSA) sintigrafi sonuçlarına dosya kayıtlarından ulaşıldı. Eksik radyolojik incelemesi olan ve izlem sırasında vezioüreteral reflü tespit edilen hastaların verileri çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların orta akım idrarlarında 105 koloni/mL'den fazla sayıda aynı cins bakteri üretilmesi pozitif idrar kültürü olarak değerlendirildi. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı dizüri, pollaküri, ateş ya da kötü kokulu idrar gibi İYE düşündürülen bulgular varlığında piyüri ve pozitif idrar kültürü saptanması ile konuldu. İki ve daha fazla sayıda akut piyelonefrit olan, bir kez akut piyelonefrit ile birlikte bir veya daha fazla sayıda sistit geçiren, üç veya daha fazla sayıda sistit tanısı alan hastalar tekrarlayan İYE olarak değerlendirildi.

Normal eritrosit sedimentasyon hızı (ESH<20mm/saat), C-reaktif protein (CRP<0.8mg/dL), prokalsitonin (PKT) ve ateşin olmaması sistit olarak tanımlandı. Ateş, yüksek CRP, ESH ve/veya PKT kriterlerinden iki veya daha fazlasının varlığı akut piyelonefrit olarak tanımlandı (10).

Hastaların uyanıklık döneminde idrar yapma sıklığı, idrar erteleme alışkanlığı, tutma manevrası varlığı, vulvovaginit bulguları, genital bölge temizliği hakkında bilgilere dosya kayıtlarından ulaşıldı. Günde 3 veya daha az idrar yapma azalmış idrar sıklığı olarak tanımlandı.

Tekrarlayan İYE nedeni ile akut enfeksiyondan altı ay sonra çekilmiş olan DMSA sintigrafi bulguları değerlendirildi. Skar olan ve olmayan hastaların özellikleri karşılaştırılarak tuvalet alışkanlıklarının skar varlığı ile aralarındaki ilişkiler araştırıldı.

Çalışmaya başlanmadan önce Etik Kurul onamı alınmış olup Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır (Etik Kurul Tarih/No: 30.04.2019/47).

İstatistiksel analizler SPSS 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro–Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılımlı verilerin karşılaştırılması independent sample t-testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılımlı olmayan veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Skar gelişmesinde etkili olan risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 208 (146 kız, 62 erkek) hasta dahil edildi. Hastaların ortalama izlem süresi  $3,6\pm 1,34$  yıl idi. Hastaların yarısından fazlasında (n=132, %63,5) idrarını erteleme alışkanlığı olduğu, üçte birinde idrarını tutma manevrası bulunduğu (n=65, %31,3) belirlendi. Azalmış idrar sıklığı hastaların 47'sinde (%22,6) mevcuttu. Kız hastaların 64'ünde genital bölge temizliği yanlış olup 32'sinde vulvovaginit bulguları mevcuttu (Tablo 1).

**Tablo 1**

Hastaların Demografik ve Genel Özellikleri

Cinsiyet	
Kız	146 (%70,2)
Erkek	62 (29,8)
Yaş (yıl)	9,1 $\pm$ 1,81
Akut piyelonefrit	41 (%19,7)
İdrar erteleme	132 (%63,5)
Tutma manevrası	65 (%31,3)
Azalmış idrar sıklığı	47 (%22,6)

Sonuçlar sayı (yüzde) ve ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi.

Hastaların 41'inin (%19,7) izlem sırasında akut piyelonefrit geçirdiği belirlendi. Akut piyelonefrit geçiren ve geçirmeyen hastaların özellikleri karşılaştırıldığında, idrar erteleme alışkanlığı ve azalmış idrar sıklığı saptanma oranının akut piyelonefrit geçiren hastalarda geçirmeyen hastalara göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptandı [sırası ile 33 (%80,5) / 99 (%59,3), p=0,031; 13 (%31,7) / 34 (%20,4), p=0,021]. Tutma manevrası akut piyelonefrit geçiren hastalarda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (p=0,054).

Hastaların 38'inde (%18,3) DMSA sintigrafide skar olduğu belirlendi. Skarlı hastalar skar olmayan hastalardan daha yüksek akut piyelonefrit geçirme oranına sahipti [sırası ile 14 (%36,8) / 30 (%17,6);  $p=0,035$ ]. Akut piyelonefrit sayısı skarlı hastalarda olmayanlardan daha fazla idi (sırası ile 5 (2-6) / 3 (1-5),  $p=0,047$ ). İdrar erteleme alışkanlığı, idrar tutma manevrası ve azalmış idrar sıklığı skar olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu [sırası ile 30 (%78,9) / 102 (%60),  $p=0,048$ ; 12 (%31,6) / 53 (%21,2),  $p=0,039$ ; 15 (%39,5) / 32 (%18,8),  $p=0,009$ , Tablo 2].

**Tablo 2**  
Renal Hasar Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Özellikleri

	Renal hasar (+) (n=38)	Renal hasar (-) (n=170)	p
Cinsiyet			
Kız	30 (%78,9)	116 (%68,2)	0,545
Erkek	8 (%21,1)	54 (31,8)	0,498
Yaş (yıl)	8,7 ± 1,42	9,2 ± 2,07	0,209
Akut piyelonefrit	11 (%29,9)	30 (%17,6)	0,035
Akut piyelonefrit sayısı	5 (2-6)	3 (1-5)	0,047
İdrar erteleme	30 (%78,9)	102 (%60)	0,048
Tutma manevrası	12 (%31,6)	53 (%21,2)	0,039
Azalmış idrar sıklığı	15 (%39,5)	32 (%18,8)	0,009

Sonuçlar sayı (yüzde), ortalama ± standart sapma ve çeyrekler arası aralık olarak gösterildi. P değerinin < 0,05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Lojistik regresyon analizi ile skar gelişmesinde etkili olan risk faktörleri araştırıldı (Tablo 3). Akut piyelonefrit geçirmiş olma, idrar erteleme alışkanlığı ve azalmış idrar sıklığı ile skar arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi [sırası ile Odds oranı (OR)= 3,21,  $p=0,011$ ; OR=1,46,  $p=0,021$ ; OR=3,43,  $p=0,001$ ].

**Tablo 3**  
Renal Hasar İle İlişkili Risk Faktörleri

	Odds oranı	Güven aralığı	p
Cinsiyet (kız)	0,32	0,129-0,932	0,545
Akut piyelonefrit	3,21	1,432-10,219	0,011
Akut piyelonefrit sayısı	0,78	0,752-1,193	0,187
İdrar erteleme	1,46	1,156-1,963	0,021
Tutma manevrası	0,24	0,213-0,429	0,272
Azalmış idrar sıklığı	3,43	1,912-8,721	0,001

P değerinin < 0,05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

## Tartışma

Bu çalışmada doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi olmayan, alt üriner sistem fonksiyon bozuklukları saptanmayan tekrarlayan İYE'li çocuklarda tuvalet alışkanlıkları ve skar için risk faktörleri araştırıldı. Hastaların yarısından fazlasında idrarını erteleme alışkanlığı olduğu belirlendi. İdrar erteleme alışkanlığının olması ve azalmış idrar sıklığı ile skar arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.

İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk çağında en sık görülen enfeksiyonlardan biridir (11). İdrar yolu enfeksiyonu akut dönemde böbrek hasarına ve ürosepsise yol açabilirken uzun dönemde hipertansiyon, proteinüri, skar ve son dönem böbrek hastalığı gelişmesine neden olabilmektedir (5).

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuk ve adölesanların %12-30'unda rekürrens olduğu saptanmıştır (12). İdrar yolu enfeksiyonunda görülen yüksek rekürrens oranı antibiyotiklere bakteriyel direnç, yetersiz dozda ve sürede tedavi, düşük immünite ya da altta yatan etiyolojik faktörün persistansı nedeni ile olabilmektedir (7, 13). Tekrarlayan İYE tanılı çocuklar sık hastane ziyareti yapmak zorunda kalmakta, bu durum da okul devamsızlığına neden olmaktadır (14).

Düzenli işeme mesaneyi enfeksiyonlara karşı koruyan en önemli mekanizmalardan biridir. Ek olarak, mesanenin kan akımının yeterli olması konağın savunma mekanizmalarına katkıda bulunur. Mesanenin tam olarak boşalmaması nedeni ile gelişen distansiyon mesane iskemisine yol açarak İYE gelişme riskini arttırabilir (15). Yapılan çalışmalarda idrar erteleme alışkanlığı olan çocuklarda İYE insidansı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (16, 17). Glassberg ve arkadaşları (18) bu davranışa sahip çocuklarda mesane kapasitelerinin yaş için beklenenin ancak %43'ü olduğunu, daha az sıklıkla idrar yapmak için tuttuklarını belirtmiştir. Bu çocuklarda görülen tutma manevrasının da idrar sıklığını azaltmak ya da detrusor aşırı aktivitesine bağlı idrar kaçacağını önlemek amaçlı olduğunu ifade etmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda üroflow ve/veya ürodinamik inceleme detrusor aşırı aktivitesi olan, atonik mesane saptanan hastaların çalışma verileri dahil edilmedi. Buna rağmen, mesane fonksiyonları normal olan bu çocukların yarısından fazlasında idrar erteleme davranışı olduğu saptandı.

İdrar tutma manevrası idrarın üretradan mesaneye geri hareketine ve artmış idrar stazına neden olarak İYE'nin tekrarlamasına zemin hazırlamaktadır. İdrar boşaltımının engellenmesi, mesane fonksiyonunun bozuklukları ve aşırı distansiyonu mesanede iskemi ve reperfüzyon hasarına yol açabilmektedir (19). Mesane duvarında hipertrofi, detrusor kasının perfüzyonunun azalması, üriner sistem epitelinde olan değişiklikler İYE'ye karşı korunma sağlayan mesane ile ilişkili faktörlerin azalmasına neden olabilir (20, 21). Yapılan çalışmalarda tutma manevrasının idrar erteleme alışkanlığı ile ilişkili olabileceği belirtilmiş olup idrar erteleme davranışı gösteren çocukların sıklıkla ebeveyn ile iletişim eksiklikleri nedeni ile bu davranışı gösterdiklerini belirtmiştir. Bu çocuklarda işeme erteleme davranışının edinsel bir davranış bozukluğu olduğu ileri sürülmüştür (16, 22).

Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği de işemenin ertelenmesini sıklıkla tutma manevrasının eşlik ettiği alışlagelmiş bir alışkanlık olarak tanımlamaktadır. Çocuklar mesane doluluğunu hissettiğinde idrar yapmak için bir aciliyet hissederek idrar yapma sıklığını azaltmaktadırlar. Bu durum sıklıkla psikolojik ya da davranışsal problemleri olan çocuklarda karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği işeme erteleme davranışı olan çocuklarda idrar yapma sıklıklarını azaltmak amacı ile sıvı alımlarını kısıtladıklarını da ifade etmektedir (23). Bu çalışmada hastaların üçte birinde tutma manevrası bulunduğu belirlendi. Ancak, çalışmada dosya verileri geriye dönük olarak incelendiğinden çocuklarda davranış bozukluğu ya da aile içi iletişim sorunları ve günlük sıvı alımları hakkında yeterli bilgiye sahip olunamadı. Tekrarlayan İYE tanısı ile takip edilen çocukların işeme davranışlarının ayrıntılı sorgulanması ve poliklinik başvurusu sırasında psikosozyal bozukluklar açısından da araştırılması gerektiği düşünüldü.

Çocukluk çağında görülen İYE artmış kalıcı böbrek parankim hasarı gelişme riski olması nedeni ile büyük önem taşımaktadır. Mesane boşalmasındaki bozukluklar İYE ve VUR aracılığı ile kalıcı böbrek parankim hasarına yol açabilmektedir. Ayrıca, azalmış idrar sıklığı nedeni ile işeme sonrası artmış rezidü idrar nedeni ile gelişen idrar retansiyonu İYE gelişmesine ve tekrarlamasına önemli derecede katkıda bulunmaktadır (7). Bizim çalışmamızda, verileri incelen hastaların VUR gibi enfeksiyona yatkınlık oluşturan doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi olmaması ya da alt üriner sistem fonksiyon bozuklukları saptanmamasına rağmen yaklaşık beşte birinde skar olduğu belirlendi. İdrar erteleme alışkanlığı ve azalmış idrar sıklığı nedeni ile oluşan mesane distansiyonuna bağlı savunma mekanizmalarının etkilenmesinin bu çocuklarda tekrarlayan İYE'ye yol açarken skar gelişme riskini de

arttırmış olabileceği düşünüldü. Ayrıca, idrar erteleme alışkanlığı ve azalmış idrar sıklığı saptanma oranının akut piyelonefrit geçiren hastalarda daha yüksek olmasının da artmış skar riskinde rol oynayabileceği sonucuna varıldı. Bunun yanı sıra, her ne kadar VUR'lu hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olsa da akut İYE sırasında geçici VUR olduğu bilinmektedir (24). Bu durum çalışmaya dahil edilen hastalarda skar gelişmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak, doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi olmayan, alt üriner sistem fonksiyon bozuklukları saptanmayan tekrarlayan İYE'li çocuklarda idrar erteleme alışkanlığının, günlük idrar sıklığının ve barsak alışkanlıklarının sorgulanması oldukça önemlidir. Gerekli önlemlerin alınması enfeksiyonun tekrarının ve skar gelişmesinin önlenmesinde rol oynayabilir.

**Etik Kurul Onamı:** Çalışmaya başlanmadan önce Etik Kurul onamı alınmış olup Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır (Etik Kurul Tarih/No: 30.04.2019/47).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## Kaynakça

1. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *New Engl J Med* 2011;365:239-250.
2. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeftang MM. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD009185.
3. Keren R, Carpenter MA, Hoberman A, Shaikh N, Matoo TK, Chesney RW, et al. Rationale and design issues of the Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux (RIVUR) study. *Pediatrics* 2008;122 Suppl 5:240-250.
4. Paintsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:88-94.
5. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:348-354.
6. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics* 2021;147:e2020012138.
7. Barroso U Jr, Barroso DV, Jacobino M, Vinhaes AJ, Macedo A Jr, Srougi M. Etiology of urinary tract infection in scholar children. *Int Braz J Urol* 2003;29:450-454.
8. Alaygut D, Kavukçu S. Büyüme sürecinde işeme fizyolojisinin klinik önemi nedir? *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2013;1:53-56.
9. Austin PF, Bauer S, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of bladder function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society (ICCS). *Neurourol Urodyn* 2016;35:471-481.
10. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, Jahani Hashemi H, Pirouzi M, Esmailzadehha N. Diagnostic Accuracy of the Quantitative C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and White Blood Cell Count in Urinary Tract Infections among Infants and Children. *J Med Sci* 2013;20:40-46.
11. Quigley R. Diagnosis of urinary tract infections in children. *Curr Opin Pediatrics* 2009;21:194-198.
12. Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infections? *Pediatr Nephrol* 2006;21:5-13.
13. Mishra OP, Abhinay A, Prasad R. Urinary infections in children. *Indian J Pediatr* 2013;80:838-843.
14. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298:179-186.

15. Vasudeva P, Madersbacher H. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored. *Neurourol Urodyn* 2014;33:95-100.
16. Lettgen B, von Gontard A, Olbing H, Heiken-Löwenau C, Gaebel E, Schmitz I. Urge incontinence and voiding postponement in children: somatic and psychosocial factors. *Acta Paediatr* 2002;91:978-984.
17. Kuhn S, Natale N, Siemer S, Stoeckle M, von Gontard A. Clinical difference in daytime wetting subtypes: urge incontinence and postponed voiding. *J Urol* 2009;182:1967-1972.
18. Glassberg KI, Combs AJ. Lower urinary tract dysfunction in childhood: what's really happening with these children? *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2014;9:389-400.
19. Lin AT, Juan YS. Ischemia, Hypoxia and Oxidative Stress in Bladder Outlet Obstruction and Bladder Overdistention Injury. *Low Urin Tract Symptoms* 2012;4 Suppl 1:27-31.
20. Juan YS, Chuang SM, Jang MY, Huang CH, Chou YH, Wu WJ, Long CY. Basic research in bladder outlet obstruction. *Incont Pelvic Floor Dysfunct* 2011; 5:1-6.
21. Metcalfe PD, Wang J, Jiao H, Huang Y, Hori K, Moore RB, Tredget EE. Bladder outlet obstruction: progression from inflammation to fibrosis. *BJU Int* 2010;106:1686-1694.
22. von Gontard A, Niemczyk J, Thomé-Granz S, Nowack J, Moritz A, Equit M. Incontinence and parent reported oppositional defiant disorder symptoms in young children—a population-based study. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1147–1155.
23. Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176:314.
24. Filler G, Gharib M, Casier S, Lodige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol* 2012;44:817-27.





## Abant Tıp Dergisi

### Abant Medical Journal



Abant Med J 2022;11(2):250-256, doi: [10.47493/abantmedj.1133849](https://doi.org/10.47493/abantmedj.1133849)

## Servikal Vertebral Aks Düzleşmesi: Demografi ve Nedenler

### Cervical Vertebral Axis Flattening: Demographics and Causes

Adnan DEMİREL<sup>1\*</sup> , Burhan ADAK<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

<sup>2</sup>Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 21.06.2022

Kabul Tarihi (Accepted): 27.07.2022

Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

#### Öz

**Amaç:** Boyun baş ve gövdede yer alan hayati yapıları birleştiren önemli bir bölgedir. Servikal bölge ağrılarının önemli bir kısmını vertebral aks kaynaklı ağrılar oluşturur ve bel ağrılarında sonra en sık karşılaşılan kas-iskelet sorunudur. Servikal lordozdaki azalma ve kifoz gelişimi gibi sapmalar ağrı ve disabilitate ile ilişkilidir. Servikal aks düzleşmesi çok sık rastlanılan bir durum olmakla birlikte nedenleri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı servikal lordoz düzleşmesi ile birlikte görülen ve ilişkili olabilecek hastalıkları araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Katılımcıların servikal radyografileri nötral pozisyonda alındı. Servikal aks açısı Cobb metodu ile C2-C7 arasından ölçüldü, buna ek olarak servikal manyetik rezonans görüntüleri değerlendirildi. Katılımcıların lokomotor sistem için bölgesel ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak, Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçekleri dolduruldu. Katılımcılara 3 ay sonra tekrar bölgesel ayrıntılı fizik muayene ve X-ray incelemesi yapıldı. Son servikal radyografilerde lordotik düzleşmenin devam ettiği olgular kronik süreçli olarak kabul edildi. Olgular akut ve kronik süreçli olmak üzere iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Akut olguların %25'i fibromiyalji sendromu (FMS), %45'i gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), %45'i servikal spondiloz (SS), %30'u servikal disk hernisi (SDH), %15'i miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), %10'u anksiyete, %10'u depresyon tanısı aldı. Kronik süreçli olgularda ise %60'ı FMS, %45'i GTBA, %22,5'i SS, %55'i SDH, %17,5'i MAS, %30'u anksiyete, %7,5'u depresyon ve %20 migren tanısı aldı.

**Sonuç:** Servikal lordoz düzleşmeli olgularda mevcut durumun sebep mi yoksa sonuç mu olduğunun değerlendirilmesi ve tedavinin atta yatan hastalığa göre belirlenmesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Servikal Omurga, Lordoz, Radyografi

&

#### Abstract

**Objective:** The neck is an important region that connects the head and body with the vital structures it contains. Pain originating from the cervical vertebral axis constitutes a significant part of the pain in this region and is the most common musculoskeletal problem after low back pain. Deviations such as decreased cervical lordosis or the development of kyphosis are associated with pain and disability. Although cervical axis flattening is a very common condition, there is not enough data on its causes. The aim of this study is to investigate the coexisting diseases that may be associated with flattening cervical lordosis.

**Materials and Methods:** Cervical radiographs of the cases were taken in the neutral position and the cervical axis angle was measured between C2-C7 by the Cobb method. A regional detailed physical examination was performed for the locomotor system and the Beck Depression and Beck Anxiety scales were filled in. A cervical MRI was performed in all cases. Three months later, regional detailed physical examinations and radiography were performed again. Cases in which lordosis flattening continued in the last cervical radiographs were considered chronic. The cases were divided into two groups: acute and chronic phases.

**Results:** 25% of the acute cases were diagnosed with fibromyalgia syndrome (FMS), 45% of them with tension-type headache (TTHA), 45% of them cervical spondylosis (CS), 30% of them with cervical disc herniation (CDH), 15% of them with myofascial pain syndrome (MPS), 10% of them with anxiety, and 10% of them with depression. In cases with chronic phases, 60% of them were diagnosed with FMS, 45% of them with TTHA, 22.5% of them with CS, 55% of them with CDH, 17.5% of them with MPS, 30% of them with anxiety, 7.5% of them with depression and 20% of them with migraine.

**Conclusion:** We think that in cases with flattening cervical lordosis, it would be more appropriate to evaluate whether the current situation is a cause or a result and to determine the treatment according to the underlying disease.

**Keywords:** Cervical Spine, Lordosis, Radiography

**Atıf/Cite as:** Demirel A. , Adak B. Servikal Vertebral Aks Düzleşmesi: Demografi ve Nedenler. Abant Med J. 2022; 11(2): 250-256. doi:10.47493/abantmedj.1133849

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

\*Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Dr. Öğr. Üyesi Adnan Demirel, e-mail: adnandemirel231966@gmail.com

## Giriş

Boyun, içerdiği yaşamsal yapılarla baş ile gövdeyi birleştiren önemli bir bölgedir. Bu bölge ağrılarının önemli kısmını servikal vertebral aks kaynaklı ağrılar oluşturur ve bel ağrılarında sonra en sık karşılaşılan kas-iskelet sorunudur. Kadın erkek oranı 2/1'dir. Akut olarak başlayan boyun ağrılarının %30'u kronikleşmektedir (1-3). Kronik boyun ağrılarında bilinen başlıca nedenler; miyofasiyal ağrı, postür nedenli mekanik ağrı, aks nedenli boyun ağrısı, servikal radikülopati ve spondilolitik miyelopatidir (4, 5).

Servikal vertebral aksın doğal eğimi lordotik olup, vertebra korpuslarının kama şekilleri nedeniyle torasik omurganın kifotik eğimini kompanse eder. Açının C2-C7 arasında 20 ila 35 derece arasında olması normal olarak kabul edilir (1). Servikal lordozdaki azalma veya kifoz gelişimi gibi sapmalar ağrı ve yetersizlik (disability) ile ilişkilendirilir (2). Servikal aks düzleşmesi çok sık rastlanılan bir durum olmakla birlikte nedenleri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (3, 6-8).

Servikal vertebraların değerlendirilmesinde ilk basamak konvansiyonel radyografilerdir. Ayrıntılı değerlendirme gerektiğinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme'ye (MRG) başvurulabilir (9-11).

Spinal eğimi değerlendirmek için birçok yöntem tanımlanmış olmakla birlikte en çok kullanılanı Cobb metodudur (12, 13).

Bu çalışmada, alan çalışması ile servikal vertebral lordoz düzleşmesinin altında yatan sebeplerin saptanması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, 2002/08-9 sayılı yerel etik kurul onamı alınarak, 2002-2003 yılları arasında yapıldı. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğe başvuran ve servikal aks düzleşmesi bulgusu olan ardışık 100 olgu onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. 100 olgunun 10 tanesi kontrollere gelmedi, 10 tanesi MRG yi çektiremediği için çalışma dışı bırakıldı.

Olguların servikal radyografileri nötral pozisyonda alındı ve servikal aks açısı Cobb metodu ile C2-C7 arasında ölçüldü. Olgulara lokomotor sistem için bölgesel ayrıntılı fizik bakı yapıldı ve Beck Depresyon ve Beck Anksiyete ölçekleri doldurtuldu. Olguların konsültasyon yapıldığı psikiyatri polikliniğinde depresyon ve anksiyete bozukluğunun, nöroloji polikliniğinde ise baş ağrısı tiplerinin varlık değerlendirilmeleri fizik bakı ve ölçekler kullanılarak yapıldı. Olguların tümüne servikal MRG incelemesi yapıldı. Olgulara üç ay sonra tekrar bölgesel ayrıntılı fizik bakı ve radyografi incelemesi yapıldı. Son servikal radyografilerde lordotik düzleşmenin devam ettiği olgular kronik süreçli olarak kabul edildi. Olgular akut ve kronik süreçli olmak üzere iki gruba ayrıldı. Klinik ve radyolojik veriler tasnif edilerek değerlendirildi. Bulgulara göre akut ve kronik süreçli olgular tanımlayıcı istatistikle tanımlandı.

## Bulgular

Tüm incelemelerinin tamamlandığı 80 olgudan; kronik süreçli olguların 36'sı kadın (%90) ve 4'ü (%10) erkek iken akut süreçli olguların 28'i (%70) kadın ve 12'si (%30) erkekti. Tüm olgulardaki kadın oranı 64 olup (%82,5) ünu oluşturmaktaydı. Akut süreçli olgularda, kadın yaş dağılımı 21-45 yıl ve ortalama 32,68 yıl; erkek yaş dağılımı 29-48 yıl ve ortalama 38,92 idi. Tüm akut süreçli olguların yaş ortalaması 34,55 yıl bulundu. Kronik süreçli olgularda ise bu değerler kadınlarda 23-48 yıl arası ve ortalama 34,61 erkeklerde 27-40 yıl ve ortalama 35.50 idi. Tüm kronik süreçli olguların yaş ortalaması ise 34,70 idi (Tablo 1).

Akut süreçli olgu grubunda 8 (%20) kadın ve iki erkek (%5) totalde 10 olgu (%25); kronik süreçli olgu grubunda ise 23 (%57,5) kadın ve bir erkek (%2,5) totalde 24 olgu (%60) fibromiyalji sendromu (FMS) tanısı aldı.

**Tablo 1**

Olguların Sayı ve Yaş Dağılımı

Süreç	Cinsiyet	N	Ortalama	Standart Deviasyon	Minimum	Maksimum	Medyan
Akut	Kadın	28(%70)	32,68	7,186	21	45	32,50
	Erkek	12(%30)	38,92	7,342	29	48	41,00
	Toplam	40	34,55	7,703	21	48	33,00
Kronik	Kadın	36(%90)	34,61	6,578	23	48	35,00
	Erkek	4(%10)	35,50	5,802	27	40	37,50
	Toplam	40	34,70	6,442	23	48	35,00
Toplam	Kadın	64(%82,5)	33,77	6,863	21	48	33,50
	Erkek	16(%17,5)	38,06	6,971	27	48	39,00
	Toplam	80	34,63	7,056	21	48	34,50

Akut süreçli olgu grubunda 14 (%35) kadın ve 4 (%10) erkek totalde 18 (%45); kronik süreçli olgu grubunda ise 17 (%42,5) kadın ve bir (%2,5) erkek totalde 18 (%45) olgu gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) tanısı aldı.

Akut süreçli olgu grubunda 8 (%20) kadın ve 10 (%25) erkek totalde 18 (%45); kronik süreçli olgu grubunda ise 8 (%20) kadın ve bir (%2,5) erkek totalde 9 (%22,5) olgu servikal spondiloz (SS) tanısı aldı.

Akut süreçli olgu grubunda 8 (%20) kadın ve 4 (%10) erkek totalde 12 (%30); kronik süreçli olgu grubunda ise 19(%47,5) kadın ve 3 (%7,5) erkek totalde 22 (%55) olgu servikal disk hernisi (SDH) tanısı aldı.

Akut süreçli olgu grubunda 4 (%10) kadın ve 2 (%5) erkek totalde 6 (%15); kronik süreçli olgu grubunda ise 7 (%17,5) kadın totalde yine 7 (%17,5) olgu servikal miyofasiyal ağrı sendromu (MAS) tanısı aldı.

Akut süreçli olgu grubunda 4 (%10) kadın totalde 4 (%10); kronik süreçli olgu grubunda ise 11(%27,5) kadın ve bir (%2,5) erkek totalde 12 (%30) olgu anksiyete bozukluğu tanısı aldı.

Akut süreçli olgu grubunda 4 (%10) kadın totalde 4 (%10); kronik süreçli olgu grubunda ise 3 (%7,5) kadın totalde 3 (%7,5) olgu depresyon tanısı aldı.

Kronik süreçli olgu grubunda 8 (%20) kadın totalde 8 (%20) olgu migren tanısı aldı.

Akut süreçli olgu grubunda 4 (%10) kadın; kronik süreçli olgu grubunda ise 2 (%5) kadın mikst tip baş ağrısı (MTBA) tanısı aldı.

Akut süreçli olgu grubunda 2 (%5) kadın; kronik süreçli olgu grubunda ise 2 (%5) kadın servikal blok vertebra (SBV) tanısı aldı.

Kronik süreçli olgu grubunda bir (%2,5) erkek omuz patolojisi (OP) tanısı aldı.

## Tartışma

Literatürde servikal aks düzleşmesinin nedenleri, tedavisi ve progresyonu hakkında yeterince bilgi bulunmamaktadır. Yayınlarda normal servikal lordoz için geniş bir değer aralığı verilmektedir. Düzleşmenin prevalansı asemptomatik olgularda genel olarak %42, Türk toplumunda ise %30 olarak bulunmuştur [14-16]. Kadınlar erkeklere göre daha yatkındır [17]. Elli yaş üstünde daha yaygın olarak görülmektedir [18, 19]. Bu çalışmanın olgularının çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı ve akut süreçli olgularda 28 (%70), kronik süreçli olgularda 36 (%90) toplamda ise 64(%82,5) oranında kadın olup literatürle uyumluydu.

Fibromiyalji Sendromu, yaygın vücut ağrısına psikosomatik bulguların eşlik ettiği bir durum olup [20] dünya nüfusunun yaklaşık olarak %2,7'sini etkiler. Ülkemizdeki sıklığı %8,8 olup orta yaş kadınlarda erkeklerden üç kat fazla görülmektedir [21]. Bu çalışmada akut süreçli kadın olguların 8(%28,6)'inde ve erkek olguların 2 (%16,6) sinde totalde 10 (%25) nunda FMS vardı. Kronik süreçli kadın olguların 23 (%63,9) ünde ve erkek olguların 1 (%25)'inde totalde 24 (%60) FMS vardı. Bu çalışmadaki kadın erkek oranı literatürle uyumludur ve FMS prevelansı toplumsal prevelansdan oldukça yüksektir. Bu, FMS'nin servikal lordotik düzleşme etiyojisinde etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Gerilim tipi baş ağrısı en sık görülen primer baş ağrısı olup tüm baş ağrılarının yaklaşık %80'nini oluşturmaktadır. Tedavi maliyeti ve yaşam kalitesini bozması nedeniyle önemli bir sosyoekonomik problemdir [22]. GTBA'nın sıklığı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Yapılan farklı çalışmalarda GTBA'nın Avrupa ülkelerinde yıllık görülme oranı %80 iken, Asya'da %20, Amerika'da ise %30 olarak bulunmuştur [23]. Uluslararası başağrıları topluluğu kriterlerine göre Türkiye'deki gerilim tipi baş ağrısı prevelansı oldukça yüksektir [24]. Gerilim tipi baş ağrısı kadınlarda daha sık olup yaşın ilerlemesiyle prevelansı azalmaktadır. Bu çalışmada akut süreçli kadın olguların 14(%50)ünde ve erkek olguların 4(%33,3)'ünde totalde 18 (%45)inde , kronik süreçli kadın olguların 17(%47,2)'sinde ve erkek olguların 1(%25)'inde totalde 18 (%45)'inde GTBA vardı. Bu çalışmadaki veriler GTBA'nın Türk toplumunda görülen prevelansı ile kıyaslandığında oldukça yüksektir. Bu, GTBA'nın servikal lordotik düzleşme etiyojisinde etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Servikal bölgedeki vertebral dejeneratif değişiklikler genellikle normal yaşlanma sürecine bağlı olarak gelişir [25]. İntervertebral disk'lerde (İVD) oluşan dejenerasyon servikal omurganın sagittal dizilimi üzerinde etkili olmakla birlikte servikal omurganın dizilim bozukluğu da İVD'lere aşırı yük binmesine neden olarak dejenerasyonu hızlandırabilmektedir [26]. MRG ile yapılan bir çalışmada, asemptomatik hastalardaki servikal omurga incelemesinde 40 yaşın altındaki hastaların %14'ünde ve 40 yaş ve üstü olanların %28'inde dejeneratif değişiklikler bulunmuştur [14]. Bu çalışmada servikal lordotik düzleşmesi olan akut süreçli kadın olguların 8(%28,6)'inde ve erkek olguların 10(%83,3)'nunda totalde 18 (%45) olguda SS vardı. Kronik süreçli kadın olguların 8(%22,2)'inde ve erkek olguların 1(%25)'inde totalde 9 (%22,5) olguda SS bulunmaktaydı. Bu bulgular akut olgularda daha belirgin olmakla birlikte her iki gruptaki veriler SS'nin servikal lordotik düzleşme etiyojisinde etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Servikal radikülopati yaygın görülen bir problem olup, disabilite ve morbitide sorunlarına neden olmaktadır. Orta yaş grubu bireylerin %50 sinden fazlasında radyolojik spondilolitik değişiklikler görülsede sadece %10'nunda spinal kort basısı ve servikal radikülopati semptomları görülmektedir. Tanı için klinik, elektrodyagnostik ve radyolojik değerlendirilmeler gerekmektedir [26-28]. Bu çalışmada akut süreçli kadın olguların 8(%28,6)'inde ve erkek olguların 4(%33,3)'ünde totalde 12 (%30) olguda SDH vardı. Kronik süreçli kadın olguların 19(%52,8)'unda ve erkek olguların 3(%75)'ünde totalde 22 (%55) olguda SDH bulunmaktaydı. Bu veriler, SDH'nin servikal lordotik düzleşme etiyojisinde etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), fasyalarda ve kaslardaki gergin bantların içine yerleşmiş tetik nokta olarak isimlendirilen palpabl ve hiperirritabl nodüllerle karakterize bir hareket sistemi hastalığıdır. Servikal lordoz açısı 20°den az olan hastalarda servikojenik ağrı semptomları ile ilişkili olma olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir [29]. Literatürde MAS'ın cinsiyet ve yaşa göre sıklığında farklı oranlar bildirilmektedir [30]. Yapılan bazı çalışmalarda cinsler arasında fark olmadığı ifade edilmektedir [31]. Aksine bir çalışmada %75 ve bir diğerinde ise olguların %80'i kadın olduğu belirtilmiştir [32, 33]. Genel olarak kadınların MAS'a daha yatkın olduğu bildirilmektedir [32, 33]. Bu çalışmada akut süreçli olgularda kadınların 4 (%14,3)ünde, erkeklerde 2(%16,7)'sinde totalde 6 'sında (%15) görüldü ve bu oranlar benzer oranlarda olup kronik süreçli olgularda ise kadınlar 7 (%19,4) oranında totalde 7 (%17,5) olgu MAS'lı idi. Kronik süreçli erkeklerde MAS saptanmadı. Bu çalışmada literatürden farklı olarak MAS açısından kadın-erkek dağılımı açısından belirgin bir fark izlenmedi. Yine literatürden farklı olarak servikal lordotik

düzleşme ile MAS varlığı arasında ilişki daha düşük olarak saptandı. Bu bulgular MAS'ın servikal lordotik düzleşme etiyolojisinde rol almadığını düşündürmektedir.

Kas-iskelet sistemi hastalıklarında kronik ağrılı durumlar söz konusu olduğunda depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozuklukları birlikteliği görülebilmektedir [34, 35]. Toplumda depresyon ve anksiyete bozukluklarının görülme oranı sırasıyla %19 ve %17'dir. Depresif bozukluklardan biri olan majör depresyonun yaşam boyu yaygınlığı %17, distimik bozuklukta ise oran %6,4'tür [34, 36]. Anksiyete bozukluklarından biri olan panik bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %3,5, özgül fobilerin %11,3, sosyal fobinin ise %13,3'tür [37]. Bu çalışmada akut süreçli kadın olguların 4(%14,3)'ünde totalde (%10) anksiyete bozukluğu vardı. Kronik süreçli kadın olguların 11(%30,6)'inde ve erkek olguların 1 (%25)'inde totalde 12 (%30)' unda anksiyete bozukluğu vardı. Bu çalışmada akut olgularda anlamlı bir ilişki bulunamamakla birlikte kronik süreçli olgularda servikal lordotik düzleşmeli olgularda anksiyete bozukluğu varlığı normal prevalansın yaklaşık iki katı idi. Bu bulgular anksiyete bozukluğunun kronik servikal lordotik düzleşme etiyolojisinde etkin olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada akut süreçli kadın olguların 4(%14,3)'ünde totalde 4 (%10)'ünde ve kronik süreçli kadın olguların 3(%8,3)'ünde totalde 3 (%7.5)'ünde depresyon vardı. Servikal lordoz düzleşmesi olan olgulardaki bu depresyon oranları normal popülasyondandan daha düşük bulundu. Bu durum servikal lordotik düzleşme etiyolojisinde depresyonun etkin olmadığını düşündürmektedir.

Migren dünyada olduğu gibi ülkemizde de oldukça sık rastlanan ve hem toplum hem de birey açısından ciddi ekonomik ve sosyal kısıtlılık oluşturan, kronik nörolojik bir hastalıktır [38, 39]. Prevalansı ülkeler arasında değişmektedir. Batı ülkelerinde erkek popülasyonda %5-9, kadın popülasyonda ise %12-25 arasında bildirilmiştir [40, 41]. Türkiye'de migren prevalansının %16,7 olduğu rapor edilmiştir [42]. Bu çalışmada kronik süreçli kadın olgularda 8(%22,2)'inde totalde 8(%20)'inde migren saptandı ve normal toplum prevalansıya benzer orandaydı. Bu durum migren ile servikal lordoz düzleşmesi arasında bir ilişkinin olmadığını düşündürmektedir.

Servikal vertebranın yapısal anomalilerinden en sık görülen füzyon anomalileridir [43]. Bu çalışmada akut süreçli kadın olguların 2 (%7,1)'inde totalde 2 (%5)'inde ve kronik süreçli kadın olguların 2 (%5,6)'inde totalde 2 (%5)'inde blok vertebra vardı. Kronik süreçli erkek olgulardan 1 (%25)'inde omuz patolojisi vardı. Bu bulgular blok vertebra gibi yapısal anomalilerin servikal lordotik düzleşme etiyolojisinde etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan pek çok çalışmada özellikle boyun ağrılarının multifaktöryel olduğu ve bir semptomdan çok semptom kompleksine yol açtığı belirtilmiştir [44]. Bu çalışmada da FMS, GTBA, depresyon ve anksiyete birlikteliği literatürle uyumlu olarak fazlaydı.

Hasta sayısının az olması bu çalışmanın en önemli limitasyonudur. Ayrıca erkek popülasyonun görece az oluşu etiyolojik faktörler açısından anlamlı olmakla birlikte her iki cinsi temsil eden değerlerin sunumunu olanaksız kılmıştır.

## Sonuçlar

Servikal aks düzleşmeli olgularda karşılaşılan en büyük problem mevcut durumun sebep mi yoksa sonuç mu olduğudur. Servikal lordozda düzleşme birçok semptomu neden olabilen bir radyolojik bulgu olup bir hastalık değildir. Servikal düzleşmenin tedavisi ancak altta yatan nedenin tedavisi ile mümkün olabilir. Servikal bölge ağrıları çok karmaşık nedenli olduğundan bu bölgeyi ilgilendiren bölgesel hastalıklar ile FMS, GTBA, depresyon ve anksiyete gibi problemler tanıda ayrımlanmalıdır.

**Etik kurul onayı:** Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yerel etik kurulun 2002/08-9 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.



**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## Kaynakça

1. Scheer, J.K., et al., Cervical spine alignment, sagittal deformity, and clinical implications: a review. *J Neurosurg Spine*, 2013. 19(2): p. 141-59.
2. Dwyer, A., C. Aprill, and N. Bogduk, Cervical zygapophyseal joint pain patterns. I: A study in normal volunteers. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1990. 15(6): p. 453-7.
3. Alpayci, M. and S. Ilter, Isometric exercise for the cervical Extensors can help restore physiological lordosis and reduce neck pain: a randomized controlled trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 2017. 96(9): p. 621-626.
4. Cohen, S.P. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2015. Elsevier.
5. Hoy, D.G., et al., The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010. 24(6): p. 783-92.
6. Been, E., S. Shefi, and M. Soudack, Cervical lordosis: the effect of age and gender. *Spine J*, 2017. 17(6): p. 880-888.
7. Budancamanak, M., et al., Protective effects of thymoquinone and methotrexate on the renal injury in collagen-induced arthritis. *Arch Toxicol*, 2006. 80(11): p. 768-76.
8. Ferrara, L., The biomechanics of cervical spondylosis. *Adv Orthop*. 2012; 2012: 493605.
9. Kaiser, J.A. and B.A. Holland, Imaging of the cervical spine. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1998. 23(24): p. 2701-12.
10. McAllister, A.S., U. Nagaraj, and R. Radhakrishnan, Emergent Imaging of Pediatric Cervical Spine Trauma. *Radiographics*, 2019. 39(4): p. 1126-1142.
11. Tins, B.J. and V.N. Cassar-Pullicino, Imaging of acute cervical spine injuries: review and outlook. *Clin Radiol*, 2004. 59(10): p. 865-80.
12. Grob, D., H. Frauenfelder, and A. Mannion, The association between cervical spine curvature and neck pain. *European Spine Journal*, 2007. 16(5): p. 669-678.
13. Cote, P., et al., Apophysial joint degeneration, disc degeneration, and sagittal curve of the cervical spine. Can they be measured reliably on radiographs? *Spine*, 1997. 22(8): p. 859-864.
14. Gore, D.R., S.B. Sepic, and G.M. Gardner, Roentgenographic findings of the cervical spine in asymptomatic people. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1986. 11(6): p. 521-4.
15. Harrison, D.D., et al., Modeling of the sagittal cervical spine as a method to discriminate hypolordosis: results of elliptical and circular modeling in 72 asymptomatic subjects, 52 acute neck pain subjects, and 70 chronic neck pain subjects. *Spine*, 2004. 29(22): p. 2485-2492.
16. Owens, E., Cervical curvature assessment using digitized radio-graphic analysis. *Chiropr Res J*, 1990. 4: p. 47-62.
17. Helliwell, P., P. Evans, and V. Wright, The straight cervical spine: does it indicate muscle spasm? *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 1994. 76(1): p. 103-106.
18. Boyle, J.J., N. Milne, and K.P. Singer, Influence of age on cervicothoracic spinal curvature: an ex vivo radiographic survey. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2002. 17(5): p. 361-7.
19. Gumina, S., et al., The relationship between chronic type III acromioclavicular joint dislocation and cervical spine pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2009. 10(1): p. 1-7.
20. Bair, M.J. and E.E. Krebs, Fibromyalgia. *Ann Intern Med*, 2020. 172(5): p. ITC33-ITC48.
21. BAYKARA, R.A., FİBROMYALJİ SENDROMUNDA KİNEZYOFOBİ: OBEZİTE, AĞRI ŞİDDETİ, YÜKSEK HASTALIK AKTİVİTESİ İLİŞKİSİ. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 24(1): p. 128-135.
22. Cathcart, S., et al., Stress and tension-type headache mechanisms. *Cephalalgia*, 2010. 30(10): p. 1250-67.



23. Crystal, S.C. and M.S. Robbins, Epidemiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*, 2010. 14(6): p. 449-54.
24. Kaynak Key, F.N., S. Donmez, and U. Tuzun, Epidemiological and clinical characteristics with psychosocial aspects of tension-type headache in Turkish college students. *Cephalalgia*, 2004. 24(8): p. 669-74.
25. Cailliet, R., D. Ananthakrishnan, and S. Burns, Neck pain: anatomy pathophysiology, and diagnosis, in *Physical medicine and rehabilitation secrets*. 2008, Elsevier Health Sciences Philadelphia. p. 319-322.
26. Okada, E., et al., Does the sagittal alignment of the cervical spine have an impact on disk degeneration? Minimum 10-year follow-up of asymptomatic volunteers. *European Spine Journal*, 2009. 18(11): p. 1644-1651.
27. Thoomes, E.J., et al., Lack of uniform diagnostic criteria for cervical radiculopathy in conservative intervention studies: a systematic review. *Eur Spine J*, 2012. 21(8): p. 1459-70.
28. Plastaras, C.T. and A.B. Joshi, The electrodiagnostic evaluation of radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2011. 22(1): p. 59-74.
29. McAviney, J., et al., Determining the relationship between cervical lordosis and neck complaints. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 2005. 28(3): p. 187-193.
30. Borg-Stein, J. and D.G. Simons, Myofascial pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2002. 83: p. S40-S47.
31. Staud, R., Future perspectives: pathogenesis of chronic muscle pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007. 21(3): p. 581-96.
32. Graff-Radford, S.B., et al., Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on myofascial pain and trigger point sensitivity. *Pain*, 1989. 37(1): p. 1-5.
33. Cummings, T.M. and A.R. White, Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001. 82(7): p. 986-92.
34. Fishbain, D.A., et al., Male and female chronic pain patients categorized by DSM-III psychiatric diagnostic criteria. *Pain*, 1986. 26(2): p. 181-197.
35. Küey, L., Birinci basamakta depresyon: tanıma, ele alma, yönlendirme. *Psikiyatri Dünyası*, 1998. 1: p. 5-12.
36. Kayahan, B., et al., On beş-kırk dokuz yaşları arasındaki kadınlarda depresyon prevalansı ve depresyon şiddeti ile risk faktörleri arasındaki ilişki. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2003. 4(4): p. 208-219.
37. Aydın, H. and L. Tamam, Anksiyöz depresyon: Bir depresyon alt grubu mu? *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2005. 6(3): p. 177-187.
38. Baykan, B., et al., Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain*, 2015. 16(1): p. 103.
39. Ertas, M., et al., One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*, 2012. 13(2): p. 147-57.
40. Manzon, G.C. and L.J. Stovner, Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol*, 2010. 97: p. 3-22.
41. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018. 38(1): p. 1-211.
42. Baykan, B., et al., Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain*, 2015. 16: p. 103.
43. Tokmak, M., İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalına başvurmuş hastalarda servikal vertebra anomalilerinin incelenmesi. 2017.
44. Punnett, L. and D.H. Wegman, Work-related musculoskeletal disorders: the epidemiologic evidence and the debate. *J Electromyogr Kinesiol*, 2004. 14(1): p. 13-23.



## Ramazan Ayının ve Mevsimlerin Peptik Ülser Perforasyonları Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effects of the Ramadan and the Seasons on Peptic Ulcer Perforations

The Ramadan and Peptic Ulcer Perforation

Ali Kemal TAŞKIN<sup>1\*</sup> , Bülent ÖZÇETİN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Bursa, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 21.06.2022

Kabul Tarihi (Accepted): 27.07.2022

Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

### Öz

**Amaç:** Peptik ülser perforasyonu en önemli cerrahi acilerden birisidir. Bu çalışmada ramazan ayının ve mevsimlerin peptik ülser perforasyonları üzerine olan muhtemel etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde peptik ülser perforasyonu nedeniyle opere edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait demografik ve klinik veriler, operasyon tarihi, uygulanan ameliyat tekniği ve post-operatif takip verileri kaydedildi. Ayrıca, vakaların ramazan ayında görülme sıklığı ve kliniği de kaydedildi. Elde edilen veriler ile vakaların mevsimsel ve aylık karşılaştırması yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 72 hasta dahil edildi. Hastaların 14 (%19)'ü kadın, 58 (%81)' i erkek idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 64±23, erkek hastaların ise 44±17 idi ( p <0,001). Hastaların 8 (%11)'nin ramazan ayında, 64 (%89)'ünün ramazan ayı dışında opere olduğu saptandı. Ramazan ayı ile diğer aylar arasında ameliyat sayısı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p >0,05). Olguların kış, ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsiminde görülme sıklıkları sırası ile 12 (%16,7), 21 (%29,2), 23 (%31,9) ve 16 (%22,2) idi. Mevsimlere göre vaka sıklığı açısından anlamlı bir farklılık yoktu (p >0,05).

**Sonuç:** Ramazan ayının ve mevsimsel farklılıkların peptik ülser perforasyonlarının sıklığı ve klinik prognozu üzerine olumsuz bir risk faktörü teşkil etmediği saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Peptik Ülser, Peptik Ülser Perforasyonu, Mevsim, Ramazan

&

### Abstract

**Objective:** Peptic ulcer perforation is one of the most important surgical emergencies. In this study, it was aimed to evaluate the possible effects of Ramadan and the seasons on peptic ulcer perforations.

**Materials and Methods:** The patients operated for peptic ulcer perforation in our clinic were evaluated retrospectively. Demographic and clinical data of the patients, date of operation, surgical technique performed and post-operative follow-up data were recorded. In addition, the incidence and clinic of the cases during the Ramadan were recorded. The seasonal and monthly comparisons of the cases were made with the obtained data.

**Results:** A total of 72 patients were included in the study. Of the patients, 14 (19%) were female and 58 (81%) were male. The mean age of female patients was 64±23 years, and the mean age of male patients was 44±17 years (p <0,001). It was determined that 8 (11%) of the patients were operated during the Ramadan and 64 (89%) of them were operated outside of the Ramadan. No significant difference was found between the Ramadan and the other months in terms of the number of operations (p>0,05). The frequencies of the cases in winter, spring, autumn and winter seasons were 12 (16.7%), 21 (29.2%), 23 (31.9%), and 16 (22.2%), respectively. There was no significant difference in the case frequency according to the seasons (p >0,05). The incidence of the cases in winter, spring, summer and autumn seasons, respectively; were 12 (16.7%), 21 (29.2%), 23 (31.9%) and 16 (22.2%).

**Conclusion:** It was determined that the Ramadan and seasonal differences do not constitute a negative risk factor on the frequency and clinical prognosis of the peptic ulcer perforations.

**Keywords:** Peptic Ulcer, Peptic Ulcer Perforation, Season, Ramadan

**Atıf/Cite as:** Taşkın A. K. , Özçetin B. Ramazan Ayının ve Mevsimlerin Peptik Ülser Perforasyonları Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi. Abant Med J. 2022; 11(2): 257-263. doi:10.47493/abantmedj.1112507

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

\*Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Uzm. Dr. Ali Kemal Taşkın, e-mail: alik8161@hotmail.com

## Giriş

Peptik ülser hastalığı (PÜH), mide ve duodenumda mukoza koruyucu faktörlerin etkinliğinin azalması ve mukoza hasarı yapan faktörlerin daha etkin hale gelmesine bağlı olarak gelişen doku hasarıdır. Etyolojide en sık H. pilori pozitifliği, non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, alkol alımı, sigara kullanımı ve stres yer almaktadır (1). PÜH en sık duodenumda ve 25-64 yaşlar arasında görülür. PÜH ilerleyen yaş ile beraber sıklığı artmakla beraber, bu hastalığa bağlı PUP insidansı %5 oranında görülmektedir (2, 3). PUP'nu PÜH'nin kanamadan sonra en sık görülen komplikasyonudur. Daha önceki yıllara göre gastroskopi yapılma oranlarının artması, mide asiditesini etkili bir şekilde baskılayan medikal tedavilerin kullanımının yaygınlaşması ve H. pilori'nin etkin tedavisinin yapıyor olmasına bağlı olarak PÜH sıklığı azalmıştır. Buna rağmen PÜP halen PÜH'nin en çok korkulan, en çok acil cerrahi müdahale gerektiren ve mortalitesi kanama komplikasyonundan daha yüksek oranda görüldüğü bir komplikasyonu olarak devam etmektedir (1, 4). Ramazan ayındaki açlık süresi mevsimsel ve coğrafi farklılıklar göstermekle beraber, bu süre ülkemizde 10-19 saat aralığında değişmektedir (5). Literatürde yapılan çalışmaların birçoğunda ramazan ayında PÜP sıklığının arttığı gösterilirken, bazı çalışmalarda ise bu sıklığın artmadığı tespit edilmiştir (6). Ayrıca PÜP sıklığı ile mevsimsel farklılıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları birbiri ile önemli ölçüde farklılık göstermektedir (3, 7).

Teorik olarak uzamış açlık süresinin mideden salgılanan hidroklorik asit, pepsin ve stres hormonlarını (adrenalin, noradrenalin, kortizol, endorfinler) artırarak PÜH ve PÜP sıklığını artıracak tahmin edilmektedir (8, 9). Bu nedenle uzamış açlık süresinin ve mevsimsel farklılığın PÜH ve PÜP'ler üzerine olan muhtemel etkileri hala araştırma konusudur.

Çalışmamızda beş yıl içerisinde PÜP nedeniyle opere edilen hastaların sıklık ve klinik prognozuna mevsimsel farklılıkların ve ramazan ayının muhtemel etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde ocak 2016- ocak 2020 tarihleri arasında PÜP nedeniyle ile opere edilen 72 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri, uygulanan cerrahi teknik, ek komorbid hastalık varlığı, operasyon tarihi, vakanın ramazan ayında olup olmadığı ve klinik prognozlar hasta dosyalarından kaydedildi. Hastalar yaş bakımından; 18-30, 31-40, 41-50, 51-70 ve  $\geq 70$  yaş olmak üzere beş gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; belirlenen tarihler arasında PÜP tanısı ile genel cerrahi servisine yatırılıp ameliyat edilen 18 yaş ve üzeri olgular olarak belirlendi. Dışlama kriterleri ise; tümör perforasyonları, daha önce geçirilmiş gastroduodenal cerrahi varlığı, travmatik perforasyonlar ve 18 yaş altı hastalar olarak kabul edildi.

### İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik iki verinin karşılaştırılmasında Fisher's exact testi kullanıldı. Sürekli bir verinin kategorik bir veriye göre karşılaştırılmasında ise, bağımsız gruplarda student t-testi kullanıldı.

## Bulgular

Peptik ülser perforasyonu nedeniyle opere edilen 75 hasta tespit edildi. İki hastada gastrik malignite ve bir hastada anastomoz perforasyonu olduğundan bu üç hasta çalışma dışı bırakıldı. PÜP olan hastaların 56(%78)'sı prepylorik ve pylorik , 15(%20)'i duodenumun 1.kita ve 1(%2) hastası ise insisura angularis bölgesinden perfore olduğu tespit edildi. Çalışmaya toplam 72 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $48 \pm 20$  (min-max:20-92 yaş) idi. Hastaların 58 (%80,6)'i erkek, 14 (%19,4)'ü ise kadın idi. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalaması sırası ile;  $64 \pm 23$  ve  $44 \pm 17$  yıl idi. Kadın hastalarının yaş

ortalamasının erkeklerden anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ). Cinsiyet ve yaşa ilişkin veriler incelendiğinde; kadın hastaların %57'sinin erkek hastaların ise %18'inin 71 yaş ve üzerinde olduğu tespit edildi. (Tablo 1). Bu hastaların 44 (%71)'üne Graham rafi, 26 (%36)'sına primer onarım + omentopeksi, 2 (%3)'sine laparoskopik primer onarım + omentopeksi uygulandı (Tablo 2).

**Tablo 1**

Vakaların Cinsiyet ve Yaşa Göre Dağılımı

Yaş grubu	Kadın, sayı (%)	Erkek, sayı (%)	<i>p</i>	Toplam, sayı (%)
18-30	1 (7,1)	14 (24,1)	0,08	15 (20,8)
31-40	2 (14,3)	15 (25,9)	0,2	17 (23,6)
41-50	2 (14,3)	11 (19,0)	0,4	13 (18,1)
51-70	1 (7,1)	13 (22,4)	0,3	14 (19,4)
≥71	8 (57,1)	5 (8,6)	<0,001	13 (18,1)
Toplam	14 (100)	58 (100)	-	72 (100)
Yaş ortalaması	64±23	44±17	<0,001	48±20

**Tablo 2**

Uygulanan Cerrahi Teknikler

Cerrahi Teknik	Erkek, sayı (%)	Kadın, sayı (%)	Toplam, sayı (%)
Graham rafi (Primer onarım + Omentoplasti)	36 (50)	8 (11)	44 (61)
Primer onarım + omentopeksi	21 (29)	5 (7)	26 (36)
Laparoskopik primer onarım + omentopeksi	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (3)
Toplam	58 (80,6)	14 (19,4)	72 (100)

Hastaların toplam 8 (%11,1)'inin ramazan aylarında, 64 (%89)'ünün ise ramazan ayları dışında ameliyat olduğu tespit edildi. Yapılan ameliyatlara aylara göre ortalaması alınarak ramazan ayı ile diğer ayların ortalaması karşılaştırıldığında, vaka sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p: 0,59$ ). Vakaların kış, ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsiminde görülme sıklığı sırası ile 12 (%16,7), 21 (%29,2), 23 (%31,9) ve 16 (%22,2) olarak tespit edildi. Vaka sıklığı ile mevsimsel değişiklik arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p: 0,25$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3**

Vakaların Görülme Tarihine Göre Dağılımı

Ameliyat zamanı	Sayı (%)	<i>p</i>
Ay olarak		
Ramazan ayları	8 (11)	0,59
Ramazan ayları dışı	64 (89)	
Mevsim olarak		
Kış	12 (16,7)	0,25
İlkbahar	21 (29,2)	
Yaz	23 (31,9)	
Sonbahar	16 (22,2)	

Vakaların büyük bir kısmında 56 (%78) herhangi bir komorbid hastalık tespit edilmedi. Komorbid hastalık varlığı ve yaş ortalaması değerlendirildiğinde; herhangi bir komorbid hastalığa sahip olan ve olmayan vakaların yaş ortalaması sırası ile; 62 ( $\pm$ 24) ve 44  $\pm$ 17 idi (*p*: 0.001). Komorbid hastalığı olan 16 (%22) hastanın 8 (%11)'inde hipertansiyon, 4 (%6)'ünde diabetes mellitus, 3 (%4)'ünde koroner arter hastalığı ve 1 (%1,4)'inde konjestif kalp yetmezliği bulunmakta idi (Tablo 4).

**Tablo 4**

Olguların Yaş ve Komorbid Hastalıklara Göre Dağılımı

Değişken	Komorbid hastalık (+)	Komorbid hastalık (-)	<i>p</i>
Sayı (%)	16 (%22)	56 (%78)	0,001
Yaş, yıl ( $\pm$ SS)	62 $\pm$ 24	44 $\pm$ 17	0,001
Komorbid Hastalık, sayı (%)			
HT	8 (11)		
DM	4 (6)		
KAH	3 (4)		
KKY	1 (1,4)		

SS: Standard sapma, (+): var, (-): yok, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği.

Post-operatif takiplerde toplam 7 (%10) hastada komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar sırasıyla; plörezi (2 hasta), yara yeri enfeksiyonu (2 hasta), brid ileus (1 hasta), pilor stenozu (1 hasta) ve pnömoni (1 hasta) idi. Yara yeri enfeksiyonu gelişen 2 hastada diabetes mellitus mevcuttu. Pilor stenozu gelişen hastaya daha sonra gastro-enterostomi ameliyatı yapıldı. Takiplerde 2 (%2,8) hasta kaybedildi. Bunların birisi post-operatif geç dönemde oluşan perforasyon nedeniyle sepsisten kaybedildi. Diğer hasta ise,

koroner arter hastalığına bağlı miyokard enfarktüsünden kaybedildi. Ex olan her iki hasta ilkbahar mevsiminde opere edilmiş idi. Ex olan hastaların biri 85 (erkek) yaşında, diğeri 80 (kadın) yaşında idi. Gerek post-operatif komplikasyon, gerekse mortalite bakımından mevsimsel ve aylık bazda yapılan karşılaştırmalarda dikkat çeken bir farklılık saptanmadı (Tablo 5).

**Tablo 5**

Post-Operatif Gelişen Komplikasyon ve Mortalitenin Ramazan Ayına ve Mevsimlere Göre Dağılımı

Değişken	Ramazan ayı	Ramazan ayı	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	Toplam
	içi	dışı					
Komplikasyon	1	6	3	1	2	1	7
Plörezi	1	1	2	-	-	-	2
Yara yeri	-	2	-	1	-	1	2
Enfeksiyonu							
Brid ileus	-	1	-	-	1	-	1
Pilor stenozu	-	1	1	-	-	-	1
Pnömoni	-	1	-	-	1	-	1
Mortalite	-	2	2	-	-	-	2

## Tartışma

PÜP'e bağlı yüksek oranda görülen mortalite ve post-operatif komplikasyonlar bu klinik tabloyu cerrahi aciller arasında önemli kılmaktadır (10). Bu nedenle PÜP patogenezi ve klinik seyrini etkileyen faktörler halen araştırma konusudur.

Son yıllarda PÜH'de oldukça etkin olduğu kabul edilen proton pompa inhibitörlerinin kullanıma girmesi ile PÜP insidansının azalması beklenmesine rağmen, halen insidansın azalmadığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (11). Bu durumun en önemli nedeninin ilerleyen yaşa bağlı artmış NSAİİ kullanımı olduğu düşünülmektedir (12). Ancak PÜP'ün özellikle herhangi bir komorbiditesi ve ilaç kullanımı olmayan orta yaştaki erkek bireylerde daha sık görülmesi bize patogeneze diğer predispozan faktörlerinin de (stes, açlık, sigara gibi) rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Nüfusunun çoğunluğu Müslüman olan ve milyonlarca insanın ramazan ayında oruç tuttuğu bilinen ülkelerde PÜP sıklığına dair yapılan çalışmaların çoğunda ramazan ayında bu sıklığın arttığı bildirilmiştir (13, 14). Bazı çalışmalarda, ramazan ayı ile diğer aylar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmez iken (15), bir çalışmada ise PÜP sıklığının ramazan ayında diğer aylara nispeten azaldığı bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda ise ramazan ayı ile diğer aylar arasında PÜP görülme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Mevsimsel değişimler (sıcaklık, nem, hava basıncı) vücut biyoritmini stres oluşturarak değiştirebilmektedir (17). Literatürde yapılan çalışmalar; PÜP sıklığının mevsimlere göre farklılık gösterdiğini rapor etmiştir (18, 19). Bizim çalışmamızda ise, yaz ve ilkbahar mevsiminde daha fazla PÜP görülmesine rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

Literatürde PÜP sıklığı erkeklerde daha sık bildirilmiştir (20). Thorsen ve arkadaşlarının PÜP ile ilgili yaptığı bir çalışmaya göre kadın hastaların sıklığı erkeklerden daha fazla bulunmuştur (%52'ye karşın %48) (21). Bizim çalışmamızda ise, vakaların %80,6'sı (58 kişi) erkek, %19,4'ü (14 kişi) ise kadın idi. Literatürde yapılan çalışmalar kadınların yaş ile birlikte uygunsuz yeme alışkanlığının ve çoklu ilaç kullanımının



arttığını göstermektedir (22, 23). Bizim çalışmamızda ise, PÜP'lü kadın hastaların çoğunun (%57) 71 yaş ve üstü bireylerden oluştuğu dikkati çekmekte idi. Bu durum kadınların ilerleyen yaş ile birlikte daha fazla NSAİİ kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Elde ettiğimiz bu sonuç literatüre yansıyan veriler ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca yara yeri enfeksiyonu gelişen 2 hastanın da diabetes mellitusa sahip olması, diabet varlığında yara yeri enfeksiyonlarına karşı daha dikkatli olunması gerektiğini düşündürmüştür.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PUP'e bağlı morbidite %20-50, mortalitesi %3-40 oranında bildirilmiştir (6, 24, 25). Bizim çalışmamızda ise mortalite oranı %2,8 olarak tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda 7 (%10) hastada post-operatif komplikasyon görüldü. Bu mortalite ve post-operatif komplikasyon oranları, PÜP'ün çok önemli acil bir cerrahi klinik tablo olduğunu ortaya koymaktadır.

**Çalışmanın Kısıtlılığı:** Çalışmanın en önemli kısıtlılıkları; Retrospektif olması, tek merkez verilerini barındırması ve az sayıda vaka içermesidir.

## Sonuçlar

Ramazan ayının ve mevsimsel farklılıkların PÜP sıklığını, post-operatif komplikasyon ve mortaliteyi etkilemediği tespit edilmiştir. PÜP'ün erkeklerde daha sık görüldüğü ve kadınlarda ise PÜP görülme yaşının erkeklere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu sonuçların teyidi için çok merkezli, yüksek hasta volümüne sahip ve uzun süreli takibi kapsayan çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

**Etik Kurul Onamı:** Çalışmanın etik kurul onayı Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar No: 2011 KA EK-25 2021/11-08 Tarih: 03.11.2021).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## Kaynakça





1. Søreide, K., Thorsen, K., Harrison, E. M., Bingener, J., Møller, M. H., Ohene-Yeboah, M., Søreide, J. A. Perforated peptic ulcer. *The Lancet*, 2015; 386(10000): 1288-1298. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00276-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00276-7)
2. Jennings DJ, Patterson S. "Peptic ulcer disease." *Gastroenterology Nursing* 2019;42 (5): 451-454. doi: 10.1097/SGA.0000000000000478
3. Yawar B, Marzouk A. M, Ali H, Ghorab T. M, Asim A, Bahli Z, Fleville S. Seasonal Variation of Presentation of Perforated Peptic Ulcer Disease: An Overview of Patient Demographics, Management and Outcomes. *Cureus*, 2021;13(11). e19618. doi: 10.7759/cureus.19618.
4. Søreide K, Thorsen K, Søreide JA. Strategies to improve the out come of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2014; 101(1): 51-64.
5. Wissam Jaffar Altaee, Safa M. Mahdi Alobaidi, The Effect of Ramadan Fasting on Duedenal Ulcer Perforation, *The Iraqi Postgraduate Medical Journal* 2011;10(3);381-387
6. Gökakın AK, Atabey M, Koyuncu A, Topçu Ö, Aydın C, Akgöl G. The impact of Ramadan on peptic ulcer perforation. *Ulusal Travma Ve Acil Cerrahi Dergisi-Turkish Journal Of Trauma & Emergency Surgery*, 2012; 18(4). Doi: 10.5505/tjtes.2012.61257.
7. Kanotra R, Ahmed M, Patel N, Thakkar B, Solanki S, Tareen S, Das, A. Seasonal variations and trends in hospitalization for peptic ulcer disease in the United States: a 12-year analysis of the nationwide inpatient sample. *Cureus*, 2016; 8(10). e854. doi: 10.7759/cureus.854.

8. Igor Melnick, Oleg A Krishtal, William F. Colmers, Integration of energy homeostasis and stress by parvocellular neurons in rat hypothalamic paraventricular nucleus, *J Physiol.* 2020 Mar;598(5):1073-1092
9. Al-Kaabi S, Butt MT, Taweel M, ve ark. Effect of Ramadan fasting on peptic ulcer disease. *Indian Journal of Gastroenterology*, 01 Jan 2004, 23(1):35
10. Mehmet Akif Üstüner, Enver İlhan, Abdullah Şenlikçi, ve ark. Peptik Ülser Perforasyonlarında Morbidite ve Mortaliteye Etki Eden Faktörler, *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*,2013;17: 37-43
11. Eisner, F., Hermann, D., Bajaeifer, K., Glatzle, J., Königsrainer, A., & Küper, MA (2017). Gastric Ulcer Complications after the Introduction of Proton Pump Inhibitors into Clinical Routine: 20-Year Experience, *Visc Med.* 2017;33: 221–226 doi: 10.1159/000475450
12. Melcarne, L., García-Iglesias, P., & Calvet, X. (2016). Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 10(6), 723-733.
13. A. Kocakucak, Does Ramadan fasting contribute to the increase of peptic ulcer perforations ? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2017; 21: 150-154.
14. Rahman U, Salam F, Ishaq M.A. Effect of ramadan fasting on peptic ulcer disease and peptic perforation, *Portal Regional da BVS* , 2016; 27 (5): 36-39
15. Abdoulhossein Davoodabadi, Hossein Akbari, Mohammad Ghasembandi, ve ark. Does Ramadan Fasting Increase Duodenal Ulcer Perforation?, *J Fasting Health.* 2016; 4(1): 25-31
16. Bener A, Derbala MF, Al-Kaabi S, ve ark. Frequency of peptic ulcer disease during and after Ramadan in a United Arab Emirates hospital. *East Mediterr Health J* 2006;12: 105-11.
17. Da-Yun Liu, An-Ning Gao, Guo-Du Tang, ve ark. Relationship between onset of peptic ulcer and meteorological factors, *World J Gastroenterol* 2006; 12(9):1463-1467
18. Bakhat Yawar, Ahmed M. Marzouk, Heba Ali ve ark. Seasonal Variation of Presentation of Perforated Peptic Ulcer Disease: An Over view of Patient Demographics, Management and Out comes, *Cureus* 2021;13(11): e19618. DOI 10.7759 /cureus.19618
19. Roberto Manfredini, Roberto De Giorgio, Michael H Smolensky, ve ark. Seasonal pattern of peptic ulcer hospitalizations: analysis of the hospital discharge data of the Emilia-Romagna region of Italy, *BMC Gastroenterology* 2010; 10:37
20. Tolga Kalaycı, Ümit Haluk İliklerden, Our Clinical Experiments of Peptic Ulcer Perforation with Literature Approache, *Van Tıp Derg* 2020; 27(3): 335-339
21. Thorsen K, Soreide JA, Kvaloy JT, ve ark. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age and gender adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol* 2013; 19(3): 347-354.
22. Sari, Y. E, Unluoglu, I, Cavusoglu, Y, Bilge, U. Inappropriate drug use rates of geriatric patients attending to a university hospital cardiology polyclinic. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 2021; 24(11), 1719.
23. Kossioni, A, Bellou, O. Eating habits in older people in Greece: The role of age, dental status and chewing difficulties. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2011;52(2), 197-201.
24. Lau, J. Y, Sung, J, Hill, C, Henderson, C, Howden, C. W, Metz, D. C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*, 2011; 84(2), 102-113.
25. Sivaram, P, Sreekumar, A. Preoperative factors influencing mortality and morbidity in peptic ulcer perforation. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2018; 44(2), 251-257.



## İzole Spontan Baziler Arter Diseksiyonu: Olgu Sunumu

### Isolated Spontaneous Basilar Artery Dissection: A Case Report

Serdar ÖZDEMİR <sup>1\*</sup> , Abuzer ÖZKAN <sup>1</sup> , Hatice Şeyma AKÇA <sup>1</sup> , Abdullah ALGIN <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 28.07.2021

Kabul Tarihi (Accepted): 18.04.2022

Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

#### Öz

Servikal, vertebral ve kranial arter diseksiyonu iskemik inmede nadir görülen bir etiyolojidir. Bu olgu sunumunda pons inmesi tanısı alan spontan baziler arter diseksiyonu olgusunu güncel literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Elli iki yaşında erkek hasta kliniğimize senkop sonrası bilin kaybı nedeni ile getirildi. Fizik muayenede bilinç kapalı idi ve Glasgow koma skoru 9 (verbal 3, motor 3, göz 3) olarak değerlendirildi. Orotrakeal entübasyon sonrası intravenöz kontrastlı beyin bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapıldı. İntravenöz kontrastlı beyin bilgisayarlı tomografide baziler arter seviyesinde trombus formasyonu ve olası diseksiyon filebi izlendi. Kranial dijital substraksiyon anjiyografi yapılan hastada basiller arter diseksiyonu doğrulandı. Hastaya endovasküler trombektomi uygulandı. Yetmiş yedi günlük hasta yatışı ardından hasta taburcu edildi.

Sonuç olarak; baziler arter diseksiyonları, önemli morbidite ve ölümlerle ilişkilendirilen nadir lezyonlardır. Baziler arter diseksiyonunun benign seyri ve tedavi seçenekleri perforan dalları ve lokalizasyonu nedeniyle diğer diseksiyonlarından önemli ölçüde farklıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Hastalık, Orta Yaş, İntrakranial Anevrizma

#### &

#### Abstract

Cervical, vertebral and cranial artery dissection is a rare etiology of ischemic stroke. In this case report, we aimed to discuss a case of spontaneous basilar artery dissection presenting with pons stroke in the light of current literature.

A 52-year-old male patient was brought to our clinic because of loss of consciousness after syncope. Physical examination showed he was unconscious and had Glasgow coma score of 9 (verbal 3, motor 3, eye 3). Brain computed tomography imaging with intravenous contrast was performed after orotracheal intubation. Thrombus formation at the level of the basilar artery and possible dissection phleb were observed in the brain computed tomography with intravenous contrast. Bacillary artery dissection was confirmed in the patient who underwent cranial digital subtraction angiography. The patient underwent endovascular thrombectomy. The patient was discharged after seventy-seven days of hospitalization.

As a conclusion; basilar artery dissections are rare lesions associated with significant morbidity and death. The nature and treatment options of basilar artery dissection are significantly different from other dissections due to its perforating branches and localization.

**Keywords:** Acute Disease, Middle Aged, Intracranial Aneurysm

**Atıf/Cite as:** Özdemir S., Özkan A., Akça H., Algin A. İzole Spontan Baziler Arter Diseksiyonu: Olgu Sunumu. Abant Med J. 2022; 11(2): 264-268. doi:10.47493/abantmedj.975660

**Copyright** © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

## Giriş

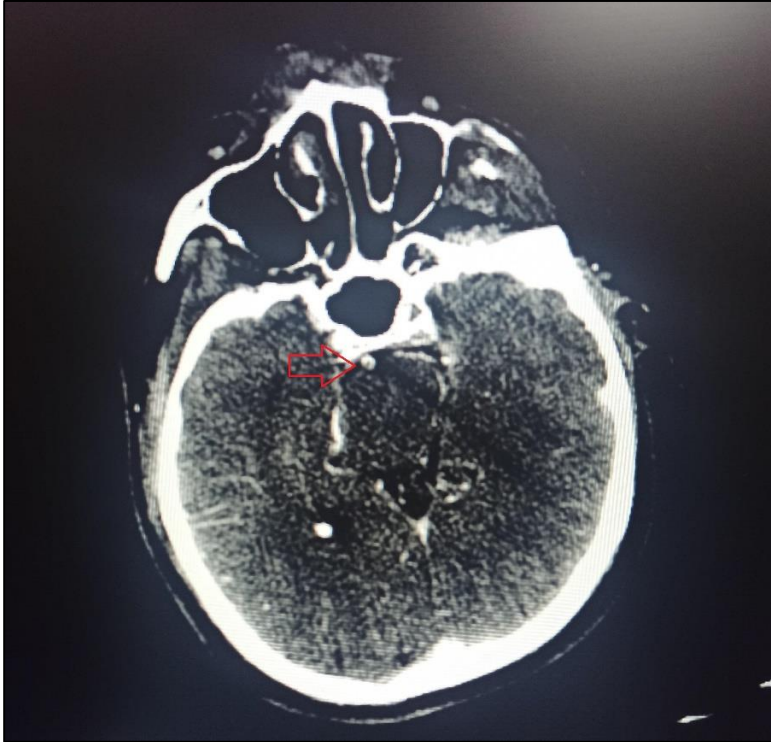
Servikal, vertebral ve kranial arter diseksiyonu iskemik inmede nadir görülen bir etiyolojidir. Bu olgular tüm vakaların yaklaşık %2'sini oluşturur (1). Bununla birlikte, 45 yaş altında arteriyel diseksiyon iskemik inmelerin %10-25'ini oluştururken bu yaş grubunda diseksiyon ikinci önde gelen nedendir (2). Servikal, vertebral ve kranial arter diseksiyonu ile ilgili literatür ağırlıklı olarak ekstrakranial arterler ile ilgili raporlardır. Vakaların çoğunluğunu karotis ve vertebral arterler (%80-90) oluşturmaktadır (3). İleri görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ile intrakraniyal arterlerin diseksiyonları giderek daha yaygın tanınır hale gelmektedir. Karotid arterin supraklinoid segmenti ve orta serebral arter, intrakraniyal arter diseksiyonun daha yaygın görüldüğü bölgelerdir (3,4). Baziler arterin izole diseksiyonu nadirdir (3,4).

Semptomatik baziler arter diseksiyonları beyin sapı veya serebellar iskemik inmeler veya daha nadir vakalarda subaraknoid kanamalar ile kliniklere başvurmaktadır. Ortalama başvuru yaşı beşinci dekadın ikinci yarısıdır (4). Ekstrakraniyal karotis veya vertebral arter diseksiyonlarının aksine, basiller arter diseksiyonu kadınlarda daha sık izlenmektedir (4).

Bu olgu sunumunda pons inmesi ile başvuran spontan baziler arter diseksiyonu olgusunu güncel literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

Elli iki yaşında erkek hasta kliniğimize senkop sonrası bilinç kaybı nedeni ile ambulans aracılığıyla getirildi. Hastanın yürüyüş sırasında aniden yere bayıldığı öğrenildi. Öz geçmişinde hastalık veya ilaç kullanma öyküsü yoktu. Hastanın başvurusunda vital parameterelerden tansiyon arteriyel 185/95 mmHg, oksijen satürasyonu %98, solunum sayısı 16 /dakika ve nabız 84 /dakika olarak ölçüldü. Yapılan fizik muayene fizik muayene bilinç kapalı idi ve Glasgow koma skoru 9 (verbal 3, motor 3, göz 3) olarak değerlendirildi. Orotrakeal entübasyon sonrası intravenöz (IV) kontrastlı beyin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapıldı. IV kontrastlı beyin BT' de baziler arter seviyesinde trombus formasyonu ve olası diseksiyon filebi izlendi (Resim 1).



**Resim 1.** İntravenöz kontrastlı beyin bilgisayarlı tomografisi transvers kesiti

Kranial dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) yapılan hastada basiller arter diseksiyonu doğrulandı (Resim 2). DSA işlemi sonrası diseksiyon tel ile gerçek lümeneye düşüldükten sonra uzun sheat ile disekte segment geçilerek aspirasyon kateteri mikrotel mikrokateter yardımıyla baziller artere oryante edildikten sonra negatif basınç aralıklı uygulanarak ikinci pas sonunda posterior sistemde TICI 3 açıklık sağlandı. Disekte vertebral arter segmenti kontrol edildi. Akıma büyük oranda patensi göstermesi ve rüptür izlenmemesi üzerine trombektomi komplikasyonsuz sonlandırıldı. Hasta yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Yatışının üçüncü günü yapılan beyin BT görüntülemesinde beyin sapında ödem pons sol yarımında milimetrik hemorajik transformasyon alanları izlendi. Bununla birlikte basiller arter ve bilateral posterior serebellar arterler patentti ve pons, mezensefalon ve sol serebral hemisfer oksipital lobda enfark alanları görüldü. Altmış üç günlük yoğun bakım yatışın ardından hasta palyatif tedavi ünitesine transfer edildi. Yoğun bakım tedavisini sırasında trakeostemi ve gastrostomi uygulandı. On dört gün palyatif bakım ünitesi yatışının ardında hasta taburcu edildi.



**Resim 2.** Kranial dijital substraksiyon anjiyografi görüntüsü

## Tartışma

Baziler arter diseksiyonu önemli morbidite ve mortalite oranlarına sahip nadir lezyonlardır. Rüptüre baziler arter diseksiyonları, rüptüre olmayanlara göre daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Görüntüleme tekniklerindeki son gelişmeler ve ileri görüntüleme yöntemlerin ulaşılabilirliğinin artması ile baziler arter diseksiyonunun tanınmasını artırmıştır. Akut baziler arter diseksiyonunun uygun yönetimi konusunda literatürde yazarların farklı önerileri mevcuttur. Bazı yazarlar rüptüre baziler arter diseksiyonlarının spontan iyileşmesini bildirmiş ve konservatif tedavi önermiştir. Bununla birlikte yazarlar rüptüre baziler arter diseksiyonunun hayatı tehdit eden bir hastalık olduğuna dikkat çekmişlerdir. Tekrar kanama riski göz önüne alındığında, rüptüre baziler arter diseksiyonunda cerrahi veya endovasküler tedavi tercih edilebilir, ancak baziler arterin birçok önemli perforan dalı ve anatomik varyasyonları olduğundan, rüptüre diseksiyonların tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Rüptüre baziler arter diseksiyonunun tedavisi için literatürde tartışılan diğer bir tedavi seçeneği de vertebral arter veya arterlerin oklüde edilmesi ve antegrad akımın disekte duvara etkilerinin azaltılmasıdır. Bu tedavi seçeneğinde de yeterli dolaşımın



sağlanamaması ihtimali söz konusudur. Baziler arter duvarının klipslenmesi literatürde önerilen diğer bir seçenektir. Diseke duvarın yapısından dolayı riskli bir yöntem olarak tanımlanan bu yöntemden literatürde tek bir olgu sunumu ile bahsedilmektedir.

Endovasküler girişimler ile uygulanan stentler güncel ve umut vadeden tedavi seçenekleridir (8-10). Endovasküler tedavi seçeneklerinin tartışıldığı 10 vakanın bulunduğu bir vaka serisinde konservatif tedavi edilen 3 olgunun hepsinin, stent uygulanan 7 hastadan ise birinin kanadığı raporlandı (8). Deneysel bir çalışmanın sonunda ise akışın yeniden yönlendirilmesi ve diseke psödoanevrizmanın duvar stresinin düşürülmesi yoluyla akut aşamada yeniden kanamayı azaltabileceği önerildi (8). Endovasküler stent tedavi yöntemleri içinde de tekli ve çoklu stent uygulamaları gibi tedavi seçenekleri mevcuttur (9). Bu yöntemleri arasında tek stent uygulamasının duvara olan basıncı azalttığı ancak iç içe stent gibi çoklu stent uygulamalarının kanama riskini daha fazla azaltabileceği öne sürülmüştür (10).

Bizim olgumuzda baziler arter diseksiyonu, bu zeminde oluşmuş trombüs ve pons, mezensefal ve sol serebral hemisfer oksipital lobda enfark alanları mevcuttu. Olgumuzda tedavi seçeneği olarak trombüsun endovasküler olarak aspirasyonu tercih edildi. Baziler arter diseksiyon için ikinci bir işlem uygulanmadı ve konservatif tedavi tercih edildi. Bununla birlikte rüptür veya kanama izlenmedi.

Sonuç olarak; baziler arter diseksiyonları, önemli morbidite ve ölümlerle ilişkilendirilen nadir lezyonlardır. Baziler arter diseksiyonunun doğal seyri ve tedavi seçenekleri perforan dalları ve lokalizasyonu nedeniyle diğer diseksiyonlarından önemli ölçüde farklıdır. Bu lezyonların tedavisi tartışmalı ve zordur ve özel dikkat gerektirir.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Bireyden sözlü onam alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Blum CA, Yaghi S. Cervical Artery Dissection: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Outcome. *Arch Neurosci*. 2015;2(4):e26670. doi:10.5812/archneurosci.26670
2. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:157-164. Published 2015 Feb 24. doi:10.2147/VHRM.S53203
3. Haneline MT, Rosner AL. The etiology of cervical artery dissection. *J Chiropr Med*. 2007;6(3):110-120. doi:10.1016/j.jcme.2007.04.007
4. Moyer JD, Dioguardi Burgio M, Abback PS, et al. Isolated basilar artery dissection following blunt trauma challenging the Glasgow coma score: A case report. *Am J Emerg Med*. 2021 Mar 8:S0735-6757(21)00193-5. doi: 10.1016/j.ajem.2021.03.008.
5. Masson C, Krespy Y, Masson M, et al. Magnetic resonance imaging in basilar artery dissection. *Stroke* 1993; 24:1264-6
6. Nakahara T, Satoh H, Mizoue T, et al. Dissecting aneurysm of basilar artery presenting with recurrent subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* 1999; 22:155-8
7. Ali MJ, Bendok BR, Tella MN, et al. Arterial reconstruction by direct surgical clipping of a basilar artery dissecting aneurysm after failed vertebral artery occlusion: technical case report and literature review. *Neurosurgery* 2003;52:1475-81
8. Kim BM, Suh SH, Park SI, et al. Management and clinical outcome of acute basilar artery dissection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Nov;29(10):1937-41. doi: 10.3174/ajnr.A1243. Epub 2008 Aug 7. PMID: 18687744; PMCID: PMC8118943.
9. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, et al. Endovascular reconstruction with the Neuroform stent as monotherapy for the treatment of uncoilable intradural pseudoaneurysm. *Neurosurgery* 2006;59:291-300



10. Benndorf G, Herbon U, Sollmann WP, et al. Treatment of a ruptured dissecting vertebral artery aneurysm with double stent placement: case report. AJNR Am J Neuroradiol 2001;22:1844-48



## A Rare Medicolegal Cause of Acute Abdomen: Gossypiboma Causing Enteroenteric and Enterocutaneous Fistula

Nadir Medikolegal Bir Akut Batın Nedeni: Enteroenterik ve Enterokutanöz Fistüle Neden Olan Gossypiboma

Recep ÇAĞLAR<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Department of General Surgery, Gastroenterological Surgery, Mersin City Training and Research Hospital, Mersin, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 06.02.2022

Kabul Tarihi (Accepted): 06.05.2022

Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

### Abstract

Gossypiboma are surgical tampons that are forgotten in the operation area and cause serious complications in the patient. The most frequently forgotten foreign body in operations are surgical tampons. Early recognition of gossypiboma is important to minimize the risk of morbidity and mortality in the patient. While they may be asymptomatic, they may cause complications such as perforation, obstruction, peritonitis, intra-abdominal or enterocutaneous fistula, abscess and sepsis. In the differential diagnosis, hematoma, pseudocyst and tumors should be considered. In computed tomography (CT), the spongy appearance formed as a result of the air trapped in the cotton pad is characteristic. Its treatment is surgery. If possible, preventive measures such as using radiopaque labeled tampons and careful counting of surgical materials before and after each surgical operation should be taken. It should be kept in mind in the differential diagnosis of gossypiboma in patients with a history of previous surgery and diagnosed with an intra-abdominal mass.

**Keywords:** Gossypiboma, Previous Surgery, Medicolegal Problems

&

### Öz

Gossypiboma, operasyonda ameliyat bölgesinde unutulmuş ve hastada ciddi komplikasyonlara neden olan cerrahi tamponlardır. Operasyonlarda en sık unutulmuş yabancı cisim cerrahi tamponlardır. Hastada morbidite ve mortalite riskini en aza indirmek için gossypibomanın erken tanınması önemlidir. Asemptomatik olabileceği gibi, perforasyon, obstrüksiyon, peritonit, intraabdominal veya enterokutanöz fistül, abse ve sepsis gibi komplikasyonlara neden olabilirler. Ayırıcı tanıda hematom, psödokist ve tümörler düşünülmelidir. Bilgisayarlı tomografide (BT) pamuklu tampon içinde havanın hapsolmesi sonucu oluşan süngerimsi görünüm karakteristiktir. Tedavisi cerrahidir. İmkan varsa radyopak işaretli tampon kullanılması, her cerrahi operasyon öncesi ve sonrasında cerrahi malzemelerin dikkatli sayımı gibi önleyici tedbirler alınması gerekir. Geçirilmiş ameliyat öyküsü olan, akut batın, fistül ve karın içi kitle tanısı alan hastalarda gossypiboma ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Gossypiboma, Geçirilmiş Cerrahi, Medikolegal Problemler

**Atıf/Cite as:** Çağlar R. A Rare Medicolegal Cause of Acute Abdomen: Gossypiboma Causing Enteroenteric and Enterocutaneous Fistula. Abant Med J. 2022; 11(2): 269-273. doi:10.47493/abantmedj.1068806

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

## Introduction

Gossypiboma are surgical tampons that are forgotten in the operation area and cause serious complications in the patient (1). The incidence after abdominal operations is 1/3000-1/5000. However, it is thought to be at a higher rate due to medicolegal problems (2,3). Although it is seen after cardiovascular surgery, orthopedic, gynecological and urological surgeries, it is most commonly seen after general surgery (4). The most frequently forgotten foreign body is surgical tampons (3). While they may be asymptomatic, they may cause serious complications such as perforation, obstruction, peritonitis, intra-abdominal or enterocutaneous fistula, abscess, and sepsis (3,5,6).

Plain roentgenography, ultrasonography (US), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MR) are used for diagnosis (2). If the forgotten surgical pad is radiopaque, direct radiography is useful. Spongy appearance on CT is typical for the lesion (7,8). The absence of a radiopaque sign in surgical tampons or the loss of radiopacity over time are factors that complicate the diagnosis and may cause the mass to be misinterpreted as an abscess, tumor or hydatid cyst (3,4,6,7).

Primary treatment is surgery. It can be prevented by taking preventive measures such as the use of radiopaque marked tampons and careful counting of surgical materials at the end of each surgical operation (3,4). Gossypiboma should be kept in mind in the differential diagnosis in order to minimize morbidity and mortality in patients with a history of previous surgery and diagnosed with an intra-abdominal mass.

A patient with gossypiboma who had a history of bilateral aortafemoral bypass surgery three months ago and who applied to the emergency clinic every week after discharge due to abdominal pain, nausea and fever, causing peritoneal irritation findings, small bowel perforation, enteroenteric and enterocutaneous fistula is presented.

It was observed that he had previously applied to the emergency department with complaints such as loss of appetite, nausea, vomiting, and abdominal pain, and in his last application, enterocutaneous fistula developed. The patient, who was consulted to our clinic, reported the entire abdomen CT taken 4 days ago as enterocutaneous fistula and focal segmental aneurysmatic enlargement of the small intestine (stenosis at the outlet?). Gossypiboma was not mentioned in his CT, but it is seen in the images. Since this pathology is rare, it was overlooked by the radiologist (Figure 2).

## Case Report

A 52-year-old male patient presented to the emergency department with complaints of abdominal pain, fever, and discharge from the anterior abdominal wall. The physical examination of the patient, who had bilateral aortafemoral bypass surgery by cardiovascular surgery three months ago, revealed subfebrile fever, amputation in both big toes, tenderness in the left abdominal quadrant, rebound, defence, enterocutaneous fistula mouth, and a palpable mass lesion of approximately 8\*10 cm.

There were no abnormal findings in laboratory tests except leukocytosis, neutrophilia and elevated CRP. On plain abdominal X-ray, there was a suspicious radiopaque appearance of approximately 8\*10 cm in the left quadrant (Figure 1). Contrast-enhanced abdominal CT examination revealed a thin-walled, well-circumscribed hypodense lesion with air densities of 9\*12 cm in the left abdominal quadrant (Figure 2).

The patient underwent emergency surgery with a preliminary diagnosis of gossypiboma. During exploration, it was observed that the small intestines gato in the left lower quadrant and fistulized towards the skin and there was an abscess underneath. Two perforations of approximately 1 cm were observed at a distance of approximately 10 and 15 cm from treitz, and they were primarily sutured. At a distance of approximately 50 cm from treitz, a gossypiboma (surgical compress) was removed from the fistulized jejunum causing gato, and this section was resected segmentally and an end-to-and enteroenterostomy was performed (Figure 3,4).



Figure 1. Plain abdominal X-ray



Figure 2. CT

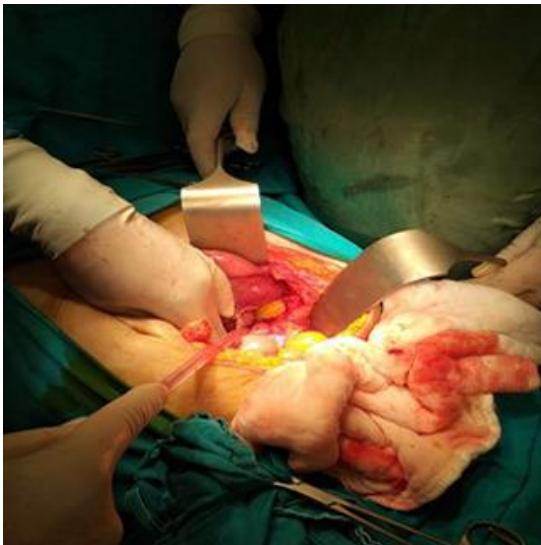


Figure 3. Gossypiboma

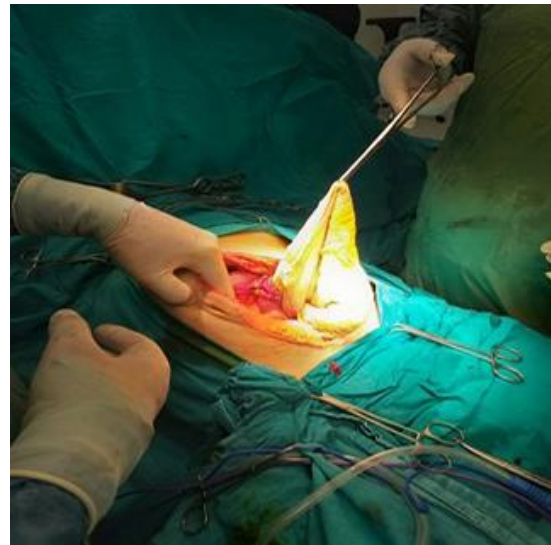


Figure 4. Gossypiboma

Due to anastomosis leakage on the 4th postoperative day, oral nutrition was discontinued and parenteral nutrition was started. The incision line was followed by applying vacuum assisted closing (VAC) for 3 weeks. The patient was discharged because of the absence of drains and incision site. The patient did not need to be operated again. Incisional hernia developed in the patient.

## Discussion

Gossypiboma is a term used for surgical tampons that have been forgotten at the operation site. It was first described by Wilson in 1884. Although it has been reported that it occurs at rates ranging from 1/3000 to 1/5000 after intra-abdominal surgery, the actual number is unknown because it has been reported very little due to medicolegal reasons (9). It is most commonly seen after general surgery operations (2,3,4). Obese patients, emergency surgical operations, the participation of a large number of surgical teams in the operation, the prolongation of the operation time, the presence of inexperienced personnel in the surgical

team, and personnel changes during the operation are high risk factors (10). In this case, risk factors such as the long duration of the operation and the change of the nurse team were identified.

The diagnosis of gossypiboma may be detected in the early period, by chance during the investigation of nonspecific complaints that usually occur after surgery, or in the late period due to serious complications such as perforation, abscess, and peritonitis (5,6). Sometimes they are discovered incidentally during radiological examinations performed for different reasons, long after surgery. In this case, the patient had bilateral aortafemoral bypass surgery three months ago and clinical symptoms such as abdominal pain, nausea, loss of appetite, and fever. Diagnosis of gossypiboma in nonspecific or asymptomatic cases can be difficult for the clinician and radiologist. Clinicians and radiologist should keep the diagnosis of gossypoma in mind and be familiar with abdominal CT. In this case, the diagnosis of gossypoma was missed by the radiologist in the contrast-enhanced abdominal CT of the patient.

Gossypiboma cause aseptic fibrinous reaction and exudative reaction in the body. Complications such as foreign body granuloma may occur as a result of aseptic fibrinous reaction, and complications such as abscess, fistulization, bowel obstruction or perforation and granulomatous peritonitis may occur as a result of exudative reaction. Fistula formation may develop between the gastrointestinal tract and sponge (11,12). In this case, peritoneal irritation findings, small bowel perforation, enteroenteric and enterocutaneous fistula were detected as a result of migration of the compress into the jejunum.

Primary treatment is surgery. If possible, it can be prevented by taking preventive measures such as using radiopaque marked tampons, careful counting of surgical materials before and after each surgical operation, warning the surgical team about counting during change, the surgeon's request for packing and compression counting before closing the incision, and checking with direct X-ray if necessary in suspicious cases (3,4).

## Conclusion

Gossypiboma should be kept in mind in the differential diagnosis in order to minimize morbidity and mortality in patients with a history of previous surgery and diagnosed with an intra-abdominal mass.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## References

1. Lauwers PR, Hee RHV. Intraperitoneal gossypiboma: the need to count sponges. *World J Surg* 2000; 24: 521-527. [DOI:10.1007/s002689910084]
2. Kiernan F, Joyce M, Byrnes CK, O'Grady H, Keane FBV, Neary P. Gossypiboma: a case report and review of the literature. *Ir J Med Sci* 2008; 177: 389-391. [DOI:10.1007/s11845-008-0197-0]
3. Yıldırım S, Tarım A, Nursal TZ, Yıldırım T, Çalışkan K, Torer N, et al. Retained surgical sponge (gossypiboma) after intraabdominal or retroperitoneal surgery: 14 cases treated at a single center. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 390-395.
4. Yakan S, Öztürk S, Harman M, Tekesin O, Çoker A. Gossypiboma mimicking a distal pancreatic mass: Report of a case. *Cent Eur J Med* 2010; 5: 136-139. [DOI:10.2478/s11536-009-0096-4]
5. Çevik İ, Dillioğlugil Ö, Özveri H, Akdaş A. Asymptomatic retained surgical gauze towel diagnosed 32 years after nephrectomy. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 885-888.
6. Yanamura N, Nakajima K, Takahashi T, Uemura M, Nishitani A, Souma Y, Nishida T. Intra-abdominal textiloma. A retained surgical sponge mimicking a gastric gastrointestinal stromal tumor: Report of a case. *Surg Today* 2008; 38: 552-554.

7. Dhillon JS, Park A. Transmural migration of a retained laparotomy sponge. *Am Surg* 2002; 68: 603-605.
8. Rajagopal A, Martin J. Gossypiboma "a surgeon's legacy": report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:119-120. [DOI:10.1007/s10350-004-6124-1]
9. Gümüřtař OG, Gümüřtař A, Yalçın R, Savcı G, Soylu RA. Unusual causes of small bowel obstruction and contemporary diagnostic algorithm. *J Med Imag Rad Oncol* 2008;52(2): 208-15.
10. Gawande AA, Studder DM, Orav EJ, Brennan TA, Zinner MJ. Risk factors for retained instruments and sponges after surgery. *N Engl J Med* 2003; 348: 229-235. [DOI:10.1056/NEJMsa021721]
11. Rafie BA, AbuHamdan OJ, Trengganu NS. Intraluminal migration of retained surgical sponge as a cause of intestinal obstruction. *J Surg Case Rep*. 2013;(5).
12. Williams M. Transduodenal migration of a retained surgical swab causing small bowel obstruction-imaging findings in the acute setting and prior to onset of symptoms. *J Radiol Case Rep*. 2015;9:43-8.





## Türkiye’de Lokal Anestezi Konulu Yapılmış Lisansüstü Tezlerin Bibliyografik Analizi

### Bibliographic Analysis of Postgraduate Theses Done in the Field of Local Anesthetics in Türkiye

Emel YILDIZ<sup>1\*</sup>, Halil YILDIZ<sup>2</sup>, Sevil ALKAN<sup>3</sup>, Özlem ARIK<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

<sup>2</sup> Parkhayat Kütahya Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, Kütahya, Türkiye

<sup>3</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

<sup>4</sup> Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 23.05.2021

Kabul Tarihi (Accepted): 10.05.2022

Yayın Tarihi (Published): 31.08.2022

#### Öz

**Amaç:** Çalışmanın amacı Türkiye’de lokal anestezi (LA) konulu yapılan tezlerin bibliyografik analiz yöntemi ile bütüncül çerçeveye değerlendirilmesi ve böylece ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutmasını sağlamaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada, Yüksek Öğretim Kurumu’nun Ulusal Tez Merkezi internet sitesinde lisansüstü tezler “lokal anestezi” anahtar kelimesi “tarama terimi giriniz” kutucuğuna yazılarak arama yapıldı. Bu tarama sonucunda ulaşılan 105 tezin bibliyografik değerlendirilmesinin yapılması üzerine Excel formu oluşturuldu ve veriler analiz edildi. Tezler; yapıldıkları yıl, içerik, yapılan kurum, bilimsel yöntem, örneklem boyutu ve içeriği, danışman, etik kurul izin durumu ve yayın olup olmadığına göre değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmada toplam 105 teze ulaşıldı. Bu tezlerin 97’sinin tam metnine ulaşılabildi. Tezlerin 78’i (%74,3) tıpta uzmanlık, 7’si (%6,7) diş hekimliğinde uzmanlık, 11’i (%10,5) doktora, 9’u (%8,6) yüksek lisans teziydi. Tezlerin yayım yıllarına bakıldığında en fazla tezin 2016 ve sonrasında ve anesteziyoloji alanında olduğu saptandı. Tezlerin yapıldığı kurumlara bakıldığında; 94’ü (%89,5) ise üniversite hastanesinde, 11’i (%10,5) eğitim araştırma hastanesinde yapılmıştı. Çalışma konusu ile ilgili tezlerin yapıldığı merkezlere bakıldığında Sağlık Bilimleri Üniversitesi’nde 9 (%8,6), Atatürk Üniversitesi 7(%6,7), Hacettepe Üniversitesi 5(%4,8), Çukurova Üniversitesi 5(%4,8) ve Selçuk Üniversitesi’nde 5(%4,8) yapıldığı saptandı. Çalışma metodu 50’inde (%47,6) belirtilmemiş olup en sık prospektif (%17,1) ve retrospektif (%17,1,%14,3) yöntem kullanılmıştı. 54 (%51,4) tez yapılırken etik kurul izni alınmış idi. 36 tezin etik kurul onay bilgisinin olmadığı saptanmıştır.

**Sonuç:** Tezlerin yapılırken bazılarının etik kurul izninin olmadığı ve yapılan tezlerin çok az bir kısmının yayın olduğu görüldü. LA alanında yapılmış olan tezlerin hem metodolojisinin hem de izin durumunun daha çok önemsenmesi gerektiği kanaatindeyiz. Sonuç olarak, ülkemizden LA konusunda yapılan tezlerin ve literatüre yayın olarak katkısının artırılması ve gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Lokal Anestezi, Bibliyografik Analiz, Yüksek Öğretim Kurumu, Lisansüstü Tez, Tıpta Uzmanlık

&

#### Abstract

**Objective:** The aim of the study is to evaluate the theses made in the field of local anesthesia (LA) in Turkey with a bibliographic analysis method, with a holistic framework and thus shed light on future studies.

**Materials and Methods:** In the study, postgraduate theses were researched on the website of the National Thesis Center of the Higher Education Institution by typing the keyword "local anesthesia" in the "enter a search term" box. The bibliographic evaluation of the 105 theses reached as a result of this screening was made. Theses; year, content, institution, scientific method, sample size and content, advisor, ethics committee approval status, and publication were evaluated.

**Results:** A total of 105 theses were reached in the study. The full text of 97 of these theses could be accessed. 78 (74.3%) of the theses were in specialty in medicine, 7 (6.7%) in specialty in dentistry, 11 (10.5%) in doctorate, 9 (8.6%) were in master's fields. Looking at the publication years of the theses, it was found that the most theses were in the field of anaesthesiology in 2016 and after. Considering the institutions where the theses were made; (89.5%) were done in a university hospital, 11 (10.5%) in a training and research hospital. Considering the centers where the theses on the subject of the study were made, there were 9 (8.6%) in Health Sciences University, 7 (6.7%) in Atatürk University, 5 (4.8%) in Hacettepe University, 5 (4.8%) in Çukurova University and 5 (% in Selçuk University) 4.8), it was determined that it was done. The study method was not specified in 50 of them (47.6%), and the most frequently prospective (17.1%) and retrospective (14.3%) methods were used. Ethics committee permission was obtained while 54 (51.4%) theses were being prepared. 36 theses did not have the permission of the ethics committee.

**Conclusion:** While the theses were being prepared, it was observed that some of the theses did not have the permission of the ethics committee and very few of the theses were published. We are of the opinion that both the methodology and the permit status of the theses made in the field of LA should be paid more attention. As a result, we believe that the contribution of theses and literature related to LA should be increased.

**Keywords:** Local anesthesia, Bibliographic analysis, Higher education institution, Graduate thesis, Expertise In Medicine

**Atıf/Cite as:** Yıldız E. , Yıldız H. , Alkan S. , Arık Ö. Türkiye’de Lokal Anestezi Alanında Yapılmış Lisansüstü Tezlerin Bibliyografik Analizi. Abant Med J. 2022; 11(2): 274-282. doi:10.47493/abantmedj.941270

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

\*Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Emel Yıldız, e-mail: dremelyldz@gmail.com

## Giriş

Lokal anestezi (LA) bilinç kaybı oluşturmadan vücudun belli bir alanında duyuyu azaltmak veya ortadan kaldırmak için sinir liflerindeki uyarıların iletimini engellemek için kullanılır. LA oluşturmak için kullanılan ilaçlar lokal anestetik ilaçlar (LAİ) olarak adlandırılır. İlk olarak LA kullanımını, kokainin bulunmasından sonra Avusturyalı Koller'in 1884'te ilk klinik operasyonu, göze kokain uygulamasıyla gerçekleştirmiştir (1).

Web tabanlı bibliyografik yönetim programları, çoğunlukla bilim adamları ve araştırmacılar tarafından bibliyografik atıfların veri tabanını oluşturmak ve kelime işlemci programına kolayca eklenebilecek kaynakçalar üretmek için kullanılan bir program sınıfıdır(2). Teknolojinin gelişmesi bibliyografik yönetim programlarına yeni özellikler katmıştır

Literatürdeki bilgilerin değerlendirilmesi gittikçe artan bilimsel yayınlar sayesinde daha da önemli hale gelmektedir. İnternet tabanlı arama motorlarının gelişmesi ile literatürdeki yayınlara ulaşmak kolaylaşmış olsa da bu yayınların analizinin yapılması zaman ve emek gerekmektedir. Bu tür yayınların yapılması yeni yayınlar için güncel yaklaşımlar, kurumlar ve yazarlar arasında işbirliğini olumlu anlamda etkilemektedir (3).

Türkiye’de LA konulu ortaya atılan tezler ve yapılan bilimsel yayınlar bu konunun ülke açısından ne derece önemsendiğini ve LA hangi alanlarda uygulama imkanı bulduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışma; Yüksek Öğretim Kurumu (YÖK) ’nun Ulusal Tez Merkezi internet sitesinde kayıtlı olan LA konulu tezlerden yararlanılmıştır.

Bu çalışmanın amacı LA konulu Türkiye’de yapılmış tezlerin bibliyografik analizini yapmak ve LA konusunda yeni yapılacak çalışmalara ışık tutmaktır.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmada son yıllarda ülkemizde tıp alanında kullanılmaya başlanan bibliyografik analiz tekniği kullanıldı.

Bu çalışma kapsamında YÖK’ün Ulusal Tez Merkezi internet sitesinde lisansüstü tezler “lokanestezi” anahtar kelimesi “tarama terimi giriniz” kutucuğuna yazılarak arama yapıldı. Türkiye’de 2021 Mart ayına kadar söz konusu anahtar kelimeyi içeren 105 teze ulaşıldı. Tezler; yapıldıkları yıl, içerik, yapılan kurum, tez düzeyi, bilimsel yöntem, örneklem boyutu ve içeriği, izin durumuna göre değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz:

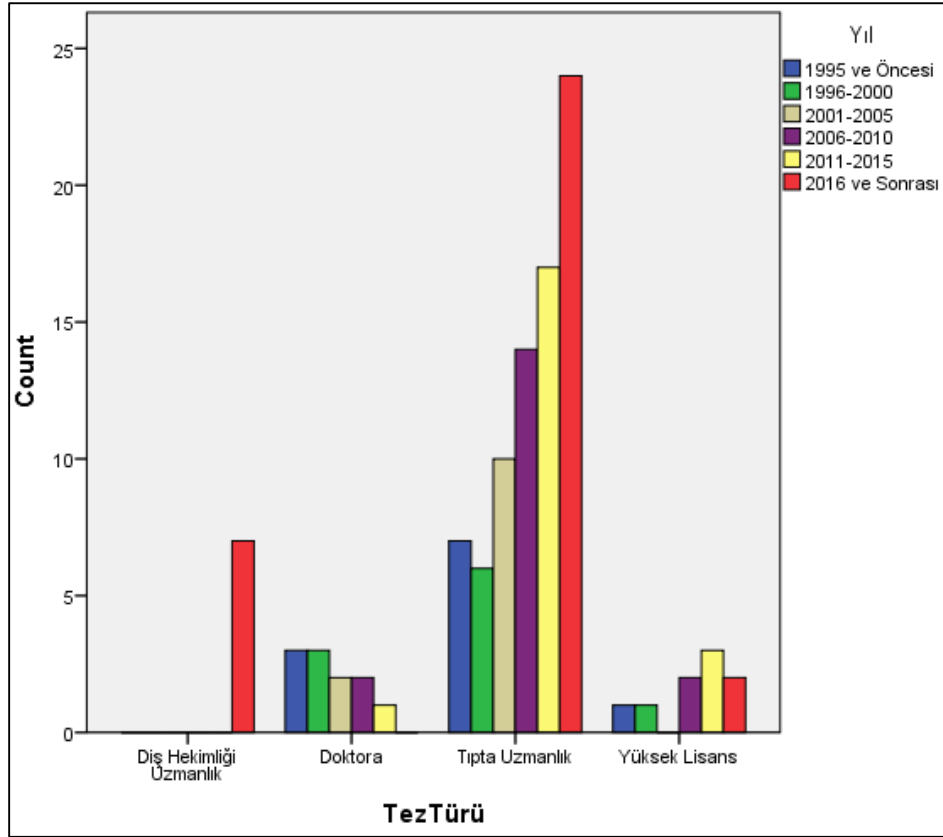
Bu bibliyografik çalışmada çalışmacılar tarafından tarama kelimeleri ile elde edilen veriler Excel formuna öncelikle aktarıldı. Görselleştirmeler Excel programı ile yapıldı. İstatistiksel analiz gerektiren veriler SPSS Paket Program 20.0 (IBM Corp. İn, Armonk, NY) sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda yüzde ve frekans değerleri hesaplandı.

### Dahil edilme kriterleri:

1. YÖK’ün Ulusal Tez Merkezi internet sitesi üzerinde ulaşılan,
2. Türkiye’den 2021 Mart ayına kadar yayınlanmış,
3. “lokal anestezi” anahtar kelimesini içeren,
4. Lisansüstü tezler dahil edildi.

## Bulgular

Çalışmada toplam 105 teze ulaşıldı. Tezlerin yayınlandığı yıllara bakıldığında en fazla tezin 2016 ve sonrası ve tıpta uzmanlık alanında olduğu saptandı (Grafik 1).



**Grafik 1:** Lokal Anestezi Alanındaki Tez Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı

Tezlerin yapıldığı kurumlara bakıldığında; çoğu Devlet Üniversite'lerinde yapılmıştı. Çalışma konusu ile ilgili tezlerin yapıldığı merkezlere bakıldığında en fazla Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde yapıldığı saptandı. En sık danışman Prof. Dr, en sık klinik çalışma yapılmıştı. Örneklem boyutu ise en sık hastalar olarak belirtilmiştir. Örneklem boyutu 18-206 arasında değişmekte idi. Çalışma metodu 50'sinde belirtilmemiş olup en sık prospektif ve retrospektif yöntem kullanılmıştı. 54 tez yapılırken etik kurul izni alınmış iken 36 tezin ise etik kurul izni yoktu (Tablo 1).

LA konulu yapılan tezlerin 47'si anesteziyoloji alanında yapılmıştı. Veterinerlik alanında yapılan bir tezin olduğu görülmüştür (Tablo 2).

LA konulu tezlerin en sık yüzeysel anestezi yöntemi ile yapıldığı görülmüştür (Tablo 3).

Yapılan tezlerin 89'u bilimsel bir yayına dönüştürülmemiştir. 16 tez etik kurul izninde yer alan başlık ile yayın olarak literatürde yer almıştır. 2 tez 2000 yılı öncesinde yayın olurken 14 tez 2001 tarihinden sonra yayın olmuştur. 16 tezin 5'i Science Citation Index Expanded (SCI-E) indeksli dergide yayınlanırken 5 tez de Emerging Sources Citation Index (ESCI) dergide yayınlandığı görüldü (Tablo 4).

**Tablo 1**

İncelenen Tezlerin Genel Özellikleri.

Özellik	n	%
Yapıldığı kurum		
- Üniversite	94	89.5
- Eğitim ve araştırma hastanesi	11	10.5
Yapıldığı Merkezler		
- Sağlık Bilimleri Üniv.	9 (%8.6)	8.6
- Atatürk Üniversitesi	7(%6.7)	6.7
- Hacettepe Üniv.	5(%4.8)	4.8
- Çukurova Üniv.	5(%4.8)	4.8
- Selçuk Üniv.	5(%4.8)	4.8
- Diğer Üniv.(5 tezden daha az yayın)	64(%70.3)	70.3
Tez danışmanı		
- Uzman Dr.	4	3.8
- Dr. Öğretim Üyesi	13	12.4
- Yrd. Doç.Dr.	7	6.6
- Doç. Dr.	28	26.7
- Prof. Dr.	47	44.8
- Belirtilmemiş	6	5.7
Yöntem		
- Klinik çalışma	85	81
- Anket çalışması	2	1.9
- İn vitro geçiş çalışması	1	1
- Deneysel hayvan çalışması	12	11.4
- Belirtilmemiş	5	1.9
Örneklem		
- Deney hayvanı	8	7.6
- Hastalar	82	78.1
- Öğrenciler	1	1
- Hekimler	2	1.9
- Belirtilmemiş	11	10.5
Örneklem boyutu	70.7(18-206 aralığında)	
Örnekleme hasta olan grupların dağılımı		
- Çocuk hasta	6	5.7
- Erişkin hasta	61	58.1
Metod*		
- Randomize	15	14.3
- Prospektif	18	17.1
- Çift kör	4	3.8
- Olgu kontrol	7	6.7
- Retrospektif	5	4.8
- Deneysel	5	4.8
- Belirtilmemiş	50	47.6
İzin durumu		
- İzinli	54	51.4
- İzni yok	36	34.3

\*Bazı çalışmalarda birden fazla metod mevcuttu.

**Tablo 2**

## Tezlerin Yapıldığı Konular

	n	%
Anestezi	47	44.8
Diş Hekimliği	14	13.3
Üroloji	11	10.5
Fizik Tedavi	8	7.6
Genel Cerrahi	5	4.8
Eczacılık	5	4.8
Kadın Doğum	3	2.9
Acil Tıp	2	1.9
Farmakoloji	2	4,1
Fizyoloji	4	8,2
Göz Hastalıkları	3	6,1
Biyomühendislik	3	6,1
Biyofizik	12	24,5
KBB	1	1
Beyin Cerrahisi	1	1
Veterinerlik	1	1
Kimya	1	1
Total	105	100

**Tablo 3**

## LA Yöntemleri

	n	%
Yüzeysel Anestezi	25	23.8
İnfiltrasyon anestezi	22	21.
Postoperatif Ağrı Tedavisi	23	21.9
Periferik Sinir blokajı	14	13.3
Spinal Anestezi	8	7.6
Kronik Ağrı Tedavisi	7	6.7
Epidural Anestezi	4	3.8
Yeni bir formülasyon	1	1
RİVA*	1	1
TOPLAM	105	100

\*RİVA: Rejyonel İntravenöz Anestezi

**Tablo 4**

Tezlerin Yayınlandığı Dergi Listesi ve İndekleri

	indeks	n	%
Turk J Phys Med Rehab	SCI-E	2	12.5
Anestezi Dergisi (JARSS)	ULAKBİM	1	6.25
Cukurova Medical Journal	ESCI	1	6.25
Erciyes Med J.	ESCI	1	6.25
Gynecological Surgery	ESCI	1	6.25
J Child Orthop	SCI-E	1	6.25
J Cukurova Anesth Surg	ASOS	1	6.25
J Surg Res	ISI	2	12.5
Journal Of Urological Surgery	ESCI	1	6.25
OfficialJournal Of TheEuropean Academy Of PaediatricDentistry	SCI-E	1	6.25
Turk J Med Sci	SCI-E	1	6.25
Turkiye Klinikleri J Anest Reanim	EBSCO	1	6.25
Türk Üroloji Dergisi	ESCI	1	6.25
Türkiye Klinikleri Journal Of Case Reports	EBSCO	1	6.25

## Tartışma

Lokal anestezi oldukça geniş bir klinik kullanım alanına sahiptir. Sıklıkla tıp alanındaki küçük cerrahi işlemler için kullanılmaktadır. Plastik cerrahi başta olmak üzere tüm cerrahi birimler, diş hekimliği, dermatoloji, anesteziyoloji ana bilim dalları sayılabilir.

LA konulu yapılan tezlerin türlerinin çoğu tıpta uzmanlık alanında yapılmış. Tez yazımı Türkiye’de genellikle yüksek lisans ve tıpta uzmanlık için şart koşulmaktadır. Bundan dolayı mezuniyeti yaklaşan tıp ve diş hekimliğinde uzmanlık öğrencileri kendi tezlerini hazırlamak ve yürütmek amacıyla çaba sarf etmektedir. Doktora ve yüksek lisans LA ile ilgili tez yapan alanlar veterinerlik, farmakoloji, diş hekimliği, kimya, eczacılık ve biyomühendisliktir. Bu çalışmada yapılan değerlendirmeler sonucunda; LA ile ilgili tıpta uzmanlık alanı dışında lisansüstü ve doktora tezlerinin sınırlı olduğu görülmektedir.

Lokal anestetik ilaçlar, klinik olarak yüzyılı aşkın süredir kullanılmaktadır, ancak etki mekanizmalarına ve biyolojik sistemlerle etkileşimlerine ilişkin yeni bilgiler, hem araştırmacıları hem de klinisyenleri şaşırtmaya devam etmektedir(5). Bu durum bilimsel literatüre de yansımıştır. PubmedMedlineveri tabanına genel bir bakış atıldığında araştırmamız konusunda ilk yayının 1963 yılında yapıldığı, 1990’lar sonrasında ise artan sayılarda yayınların olduğu görüldü. Elsevier’inScopus veri tabanındaki incelememizde ise, global olarak özellikle 1995 yılından sonra LA alanında hızlı yayın artışı olduğu ve en az 1000/yılda yayın olduğu saptandı.

Her iki bibliyometrik veri tabanında da yayınların en fazla üretildiği ülke Amerika Birleşik Devletleri (ABD) idi. Doğan ve ark. tarafındangenel olarak ‘anestezi’ konulu yapılan bir bibliyometrik analizdede yayınların çoğunun ABD tarafından üretildiği saptandı(4).

Bizim çalışma konumuz olan, LA alanındayayınlanmış tezlerin özellikle 2011 ve sonrasındaki yıllarda yapıldığı saptandı.

YÖK’ün Ulusal Tez Merkeziinternet üzerinden hizmet ve mevzuatı gereği tüm tezlerin yer alması zorunlu hale getirilmiştir. Ayrıca 2019 yılından itibaren tüm tezler açık erişim olarak yayınlanmaktadır. Tezlere



ulaşılırken bazı tezlerin erişime açık olmadığı ya da yüklenme hataları karşılaşılan sınırlılıklardır. İnternet adresinde arama butonundan istenilen konu ile ilgili tezlere ulaşılabilmektedir(6).

Küçük cerrahi işlemleri, özellikle estetik cerrahi alanında yapılan işlemler her geçen gün artmaktadır. Küçük cerrahide kullanılan LAİ ilişkili yan etkiler ve riskler hakkında yapılan literatür taramasında olası yan etkilerinin ve risklerinin bilinmesi, hasta izleme ve danışmanlığın yanı sıra, ortaya çıkan olumsuz etkileri yönetmenin yararlı olabileceği belirtilmiştir (7). Bizim çalışmamızda Türkiye’de LAİ ile ilgili plastik cerrahi ve dermatoloji bölümlerinin az sayıda LA tezine yer verdiği tespit edilmiştir. Dermatolojik uygulamalarda LA kullanımı da her geçen gün artmaktadır. 2016 yılında dermatoloji alanında tavsiye niteliğinde olan ve hasta tercihleri de dikkate alınarak hasta güvenliği ve bakım kalitesini artırmaya yönelik klavuz yayınlanmıştır (8). Türkiye’de bu alanda yapılmış sistematik ve kapsamlı bir klavuz sayısı azdır.

Diş hekimliği LA’nin en sık kullanıldığı alan olmasına rağmen tez sayısı azdır. Lokal anestezi ilaçlar, hasta kooperasyonunun artırılması, ağrı kaynağının teşhis edilmesi, kanamanın azaltılması ve en önemlisi de ağrı kontrolünün sağlanması gibi nedenlerden dolayı diş hekimliği pratiğinde oldukça sık kullanılmaktadırlar. Diş hekimliğinde yoğun olarak kullanılan bu maddelerin içeriklerinin, maksimum doz miktarlarının, etki mekanizmalarının, komplikasyonlarının ve LAİ’nin birbirlerine göre avantaj-dezavantajlarının çok iyi bilinmesi gerekmektedir.2018 yılında yapılmış bir çalışmada ABD’de dişhekimliği fakültelerinde LA uygulamalarını öğretmek için kullanılan mevcut eğitim tekniklerine ilişkin yayınlanmış makaleler değerlendirilmiş. Hasta memnuniyeti ve öğrenci güvenliği üzerindeki etkilerin bu çalışmalarda yeterli değerlendirilmediği sonucuna varılmıştır(9). Bizim çalışmamızda LA ile ilgili diş hekimliğinde Türkiye’de yapılmış tezlerin sayısı tıp alanında yapılmış olanlara göre oldukça azdı.

2016 yılında pediatrik (3-19 yaş) diş hekimliğinde LA konulu yayınlanmış 725 makale PubMed, Cochrane ve Scopus veritabanları kullanılarak incelenmiş. Sonuçta herhangi bir farmakolojik ajanın veya enjeksiyon tekniğinin diğerlerinden üstün olduğunu destekleyen yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmışlardır (10).Türkiye de çocuk diş hekimliğinde çocuk diş hekimliği ve genel anestezi uygulamaları ile ilgili yayına rastlanmasına rağmen (11) pediatrik diş hekimliğinde LA kullanımı ile ilgili yeterince yayın bulunamamıştır (12).

Ulakbim Türkiye bilimsel yayın performans raporlarına baktığımızda 2012-2014 döneminde Türkiye’de üretilen toplam 79.518 bilimsel yayının 32.530 adeti sağlık bilimleri alanında gerçekleştirmiştir. Bu yayınlara en çok katkı sağlayan iller sırasıyla Ankara %27.7, İstanbul %27.4 ve İzmir %9.6 olarak görülmektedir. Bu yayınların %85’ lik kısmını Üniversiteler, %28 ‘sini Eğitim ve Araştırma Hastaneleri, %17.33’ünü de Devlet, Özel ve Askeri Hastaneler üretmiştir(13). Bu çalışmada da en çok LA konulu yapılan tezler İstanbul, Erzurum, Ankara, Adana ve Konya’daki üniversite hastanelerinde yapılmıştır. Bunun nedeni; büyük illerdeki üniversite hastanesinin daha fazla olması olabilir.

Çalışmamızda LA konulu yapılan 105 tezdten 16’sı bilimsel yayın olmuştur. En sık ESCI ve SCI-E indekslerle taranan dergilerde yayın olmuştur. Lokal anestezi anahtar kelimesi ile yaptığımız incelememizde, bu konuile ilgili ülkemiz kaynaklı yayınların en yüksek oranlarda TurkishJournal of PhysicalMedicineandRehabilitation ve Journal of SurgicalResearch dergilerinde yayımlandığı belirlendi. Özbilgin Ş ve ark. Anesteziyoloji alanında yapılan SCI/SCI-E indeksli dergiler sıralamasında en sık RevistaBrasileira de Anestesiologia, EuropeanJournal of Anaesthesiology ve Journal of Anesthesia dergilerinde yayımlandığı belirlemiştir(14). Az sayıda LA konulu tez yayın olmuştur.

Tez, tıpta uzmanlık öğrencileri ve doktora öğrencileri için uzmanlık ve doktoralarını almak için zorunlu olarak yapılmaktadır. Bilimsel yayının ise bir zorunluluğu yoktur. Öğrenciler uzmanlık ve doktora sonra çalışma hayatına başlamaktadırlar bu nedenle yayın için zaman ve imkan bulmakta güçlük çekiyor olabilirler. Yurtdışında bilimsel yayın için özel ekipler kurulurken ülkemizde kişinin yayın yapmak için tek başına ekstra emek ve çaba sarfetmesi gerekmektedir. Bu durum yayın sayısının az olmasının nedeni olabilir.

Tüm LAİhipoalerjeniktir ve bu konuda en güvenli perioperatif ilaçlar arasında yaygın olarak kabul edilmektedir (15). Buna rağmen, klinik kullanımlarında bazı potansiyel sınırlamalar vardır. Bunlar alerji, direnç, taşifilaksi ve iltihaplı dokuda kullanımı içerir. Bu bibliyografide LA ile ilgili Türkiye’de yapılan tezlerin değerlendirilmesi yapıldı. Bunlar içinde 2 tezin konu başlığı LAİ ile ilgili gelişmiş komplikasyonlardı. LAİ; Santral Sinir Sistemi (SSS ) ve Kardiovasküler Sistem (KVS) öncelikli olarak etki eder. Komplikasyon olarak, baş dönmesi ve tinnitus gibi SSS bulguları ve malign aritmiler ve ani kardiyak arrest görülebilmektedir. Liu W ve ark LAİ karşı gelişen yan etkilerin değerlendirildiği bir metaanalizde 992 makaleyi analiz etmiştir. En sık KVS yan etkilerinin görüldüğü ve 7 ölüm vakasından 2’ sinin intravenöz LAİ toksisitesine bağlı olarak görüldüğü belirtilmiştir (16-17).LAİ aşırı dozundan kaynaklanan sistemik toksisite, 1000 hastada 1'den azında ortaya çıkan, nadir fakat mortalitesi yüksektir (18). 1979'dan 2009'a kadar 30 yıllık bir süre boyunca LAİ yapmış olduğu toksisitesi ile ilgili yayınlanmış raporlarını gözden geçirilmiş ve 93 vakaya ulaşıp analiz edilmiş. Sonuçta bu verilerin LAİ kullanan klinisyenleretoksisite konusunda eğitimlerine katkıda bulduklarını belirtmişlerdir (19).

Türkiye’de LA komplikasyonları ile ilgili yapılmış tez sınırlıdır. Bizim çalışmamızda 2 tez LAİ komplikasyonları hakkında idi. Karasu ve ark LA hakkında diğ hekimlerinin bilgi düzeylerini inceledikleri bir çalışmada LA toksisite tedavisinde talimatların her sağlık kuruluşunda hazırlanması ve çabuk ulaşılır bir yerde bulunması gerektiğini vurgulamışlardır(20). Bizim çalışmamızda da LA ile ilgili yapılan az sayıda tez ve yayın olduğu görülmüştür. LAİ ile KVS ve SSS etkileri ile ilgili yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Literatürdeki güncel LA uygulamalarına baktığımızda LAİ yeni kullanım alanları ile ilgili yayınlar dikkati çekmektedir. Özellikle antikanser, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiaritmik etkileri LAİ güncel araştırma alanlarını teşkil etmektedir (21). Yeni yayınlarda LAİ sadece sodyum kanal blokerleri değil, aynı zamanda birçok farklı reseptörün blokerleri olduğu bilinmektedir. İntravenöz lidokainin kanser metastazları dahil herhangi bir inflamatuvar süreç bağlamında uygulanması büyük ilgi çekmektedir. Bu alanlarda LAİ ile ilgili yayınlara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Lokal anestezi konulu yapılan tezlerin bibliyografik analizinde en fazla tıpta uzmanlık alanında yapıldığı tespit edildi. Tezlerin yapılırken bazılarının etik kurul izninin olmadığı ve yapılan tezlerin çok az bir kısmının yayın olduğu görüldü. LA konulu yapılmış olan tezlerin hem metodolojisinin hem de izin durumunun daha çok önemsenmesi gerektiği düşünüyoruz. Ayrıca LA uygulamaları ve LAİ diğ hekimliğinde kullanımı ve yan etkileri ile ilgili yeni yapılacak yayınlara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, ülkemizden LA konusunda yapılan tezlerin ve literatüre yayın olarak katkısının artırılması gerektiği düşünüyoruz.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A. Fromcocainetoropivacaine: thehistory of localanestheticdrugs. Curr Top MedChem 2001;1(3):175-82.
2. Esgin M. Web Tabanlı Bibliyografik Yönetim Programları Üzerine Kısa Bir Değerlendirme 2019; 6(2):179 – 187.
3. Yıldırım E, Demir E. Comparativebibliometricanalysis of fertilitypreservation. AnnMedRes. 2019;26:1622-1630.
4. Doğan G, Karaca O. A bibliometricanalysis of thefield of anesthesiaduring 2009-2018. RevBrasAnesthesiol. 2020;70(2):140-152.

5. Lirk P, Hollmann MW, Strichartz G. The Science of Local Anesthesia: Basic Research, Clinical Application, and Future Directions. *Anesth Analg*. 2018 Apr;126(4):1381-1392. doi: 10.1213/ANE.0000000000002665. PMID: 29189280.
6. Yüksek Öğretim Kurumu Başkanlığı; Tez Merkezi <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/> Erişme Tarihi:19.04.2021.
7. Türkiye Üniversiteleri'nin bilimsel yayın performansı 2004-2014. <https://ulakbim.tubitak.gov.tr/tr/hizmetlerimiz/turkiye-universitelerinin-bilimsel-yayin-performansi-2004-2014> Erişim Tarihi:06.01.2021.
8. Özbilgin Ş, Hancı V. Anesteziyoloji Alanında Science Citation Index ve Citation Index-Expanded İndekslenen Dergilerde Türkiye Kaynaklı Yayınlar: Bibliografik Bir Analiz Turkish Publications in Science Citation Index and Citation Index-Expanded Indexed Journals in the Field of Anaesthesiology: A Bibliographic Analysis. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017; 45: 26-35.
9. Park K.K, Sharon, V. R.A Review of Local Anesthetics: Minimizing Risk and Side Effects in Cutaneous Surgery. *Dermatologic Surgery*: February 2017;43:173-187.
10. Kary A L, Juliana Gomez J, Raffaelli S D, Levine M H. Preclinical Local Anesthesia Education in Dental Schools: A Systematic Review. 2018 Oct;82(10):1059-1064.
11. Boyce R, Kirpalani T, Mohan K. Updates of Topical and Local Anesthesia Agents. *Dent Clin North Am*. 2016 Apr;60(2):445-471.
12. Klingberg G, Ridell S, Brogardh-Roth S, Vall M, Berlin H. Local analgesia in paediatric dentistry: a systematic review of techniques and pharmacologic agents. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2017;(18):323-329.
13. Özler C.Ö, Keçeli T.İ, Tekçiçek M.U. Çocuk Diş Hekimliği ve Genel Anestezi. *Ankara Med J*, 2019;(3):658-64.
14. Tüloğlu N, Bayrak Ş. Çocuk diş hekimliğinde kullanılan LA teknikleri ve güncel yaklaşımlar. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. J Dent Fac Atatürk Uni*. 2010;1(20) : 53-619
15. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology* 2009; 111:1141-1150.
16. Wenwen Liu, Xianrui Yang, Chunjie Li, Anchun Mo. Adverse drug reaction to local anesthetics: a systematic review *Oral and maxillofacial surgery*. March 2013;(115)3:319-327
17. Liu W, Yang X, Li C, Mo A. Adverse drug reaction to local anesthetics: a systematic review. *Liu W, Yang X, Li C, Mo A. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Mar;115(3):319-27.
18. Diana L Wadlund. Local Anesthetic Systemic Toxicity. *AORN J*. 2017; Kasım;106 (5): 367-377.
19. Gregoria GD, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* Mar-Apr 2010;35(2):181-187.
20. Karasu D, Özgünay ŞE, Yılmaz C, Uğuz İ. Diş Hekimlerinin Lokal Anestezikler, Toksikitesi ve Lipid Tedavisi Hakkındaki Bilgi Düzeyleri: Anket Çalışması. *EÜ Dişhek Fak Derg*. 2019; 40(2): 69-75.
21. Baker JD, Blackmon B B. Local anesthesia. *Clin Plast Surg*. 1985 Jan;12(1):25-31.



# Abant Medical Journal

