

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA  
**TIP DERGİSİ**  
MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 12

Sayı / Issue: 4

Aralık / December. 2022

Dergimizin değerli okuyucuları,

47 sayımız ile Sakarya Tıp Dergi'miz, ulusal ve uluslararası tıp literatürüne katkıda bulunmaya devam ediyor. Bu sayımızda 2 derleme ve 18 orijinal araştırmayı sizlerle paylaşıyoruz. PON Ailesinin Oksidatif Stres ve Kansere İlişkisinin İncelenmesini Amaçlayan Bir Derleme ile, yoğun bakımlarda sık karşılaşılan enfeksiyon etkenlerini, geleneksel bitkisel yağın yara iyileşmesi üzerindeki etkisini, erken puberte ile obezite ilişkisini, gebelerde COVID epidemiyolojisini inceleyen araştırma makalelerinin ilginizi çekeceğini umuyoruz.

Başta hakemlerimiz ve yazarlarımız olmak üzere, emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunuyorum.

Prof. Dr. Yusuf AYDEMİR  
Baş editör

**EDİTÖRLER VE YAYIN KURULU  
SAHİBİ VE YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ**

Prof. Dr. Oğuz KARABAY

**BAŞ EDİTÖR**

Prof. Dr. Yusuf AYDEMİR

**EDİTÖR YARDIMCILARI**

Doç. Dr. Gamze Güney ESKİLER

Doç. Dr. Selçuk YAYLACI

Doç. Dr. Bahri ELMAS

Doç. Dr. Yeşim Güzey ARAS

Dr. Muhammed Raşit AYDIN

Arş. Gör. Gökhan OTURAK

**BİYOİSTATİSTİK EDİTÖRÜ**

Prof. Dr. Ünal ERKORKMAZ

**İNGİLİZCE EDİTÖRÜ**

Uzm. Dr. Mustafa Baran İNCİ

**DİZGİ**

Öğr. Gör. Selçuk SELANİK

**YAZIŞMA ADRESİ**

Sakarya Tıp Dergisi

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Esentepe Kampüsü 54187 Serdivan - SAKARYA

Tel : 0 (264) 0 264 295 3134

Faks : 0 (264) 295 66 29

e-posta : sakaryatipdergisi@sakarya.edu.tr

**YAYINCI**

Sakarya Üniversitesi

Sakarya üniversitesi Esentepe Kampüsü 54187 / SAKARYA

Tel:0.264.295 54 54

Yayın Türü: Yerel Süreli / Yılda Dört Kez

## ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Abdurrahim Çolak	Erzurum	İbrahim İkizceli	İstanbul
Abdurrahman Oğuzhan	Kayseri	İbrahim Kara	Sakarya
Ahmet Güzel	Samsun	İbrahim Keles	İstanbul
Ali Fuat Erdem	Sakarya	İbrahim Tekelioglu	Sakarya
Ali Mert	İstanbul	Kazim Karaaslan	İstanbul
Ali Özer	Malatya	Leman Yel	USA
Ali Savaş Çilli	Sakarya	Mehmet Bülent Vatan	Sakarya
Ali Yıldırım	Sivas	Mehmet Emin Büyükokuroglu	Sakarya
Alper Çelik	İstanbul	Mehmet Emin Özdoğan	Ankara
Alptekin Yasim	K.Maraş	Mehmet Güven	Sakarya
Arda Isik	Erzincan	Mehmet Halit Yilmaz	İstanbul
Atilla Akbay	Ankara	Mehmet Koçak	USA
Aydin Tunçkale	İstanbul	Mehmet Zileli	İzmir
Aysen Yücel	İstanbul	Merih Birlik	İzmir
Behçet Al	Gaziantep	Mesut Erbas	Çanakkale
Bulent Özgönel	USA	Metin Ingeç	Erzurum
Cem Akın	USA	Muhsin Akbaba	Adana
Cengiz Isik	Bolu	Murat Aral	K.Maraş
Davut Ceylan	Sakarya	Murat Elevli	İstanbul
Doğan Atılgan	Tokat	Mustafa Altindis	Sakarya
Elvan Şahin	Sakarya	Mustafa Çelik	K.Maraş
Erdal Uysal	Gaziantep	Mustafa Tarik Agaç	Sakarya
Ersan Tatli	Sakarya	Namık Özkan	Denizli
Ertan Ural	Kocaeli	Nihat Uluocak	Tokat
Eyüp Murat Yılmaz	Aydın	Oguz Karabay	Sakarya
Fahrettin Yilmaz	İstanbul	Özlem Güneysel	İstanbul
Fatih Altıntoprak	Sakarya	Öznur Küçük	İstanbul
Fatih Meteroğlu	Diyarbakir	Pervin Iseri	Kocaeli
Fatih Özkan	Samsun	Recep Demir	Erzurum
Feryal Çam Çelikel	İstanbul	Resul Yılmaz	Tokat
Fikret Ezberci	İstanbul	Samad Shams Vahdati	İran
Galip Ekuklu	Edirne	Selçuk Özden	Sakarya
Gökhan Özyigit	Ankara	Serap Günes Bilgili	Van
Gülsüm Semiha Kurt	Tokat	Serhan Cevrioglu	Sakarya
Gürkan Kıran	İstanbul	Serhat Çelikel	İstanbul
Gürsoy Alagöz	Sakarya	Seyfi Emir	Tekirdağ
Habip Almis	Adıyaman	Süreyya Savaşan	USA
Hacı Ömer Ateş	Tokat	Taner Kale	K.Maraş
Hakan Ak	Yozgat	Tayfun Şahinkanat	K.Maraş
Hakan Aytan	Mersin	Turan Yıldiz	Sakarya
Hakan Oguztürk	Malatya	Ufuk Berberoğlu	Uşak
Hakan Sarman	Bolu	Umut Tuncel	Samsun
Harika Çelebi	Ankara	Yahya Çelik	Edirne
Hasan Hüseyin Eker	İstanbul	Yasemin Gündüz	Sakarya
Hayrullah Yazar	Yozgat	Yavuz Sanisoğlu	Ankara
Helin Deniz Demir	Tokat	Yener Aydın	Erzurum
Hüseyin Gündüz	Sakarya	Yusuf Yürümez	Sakarya
Hüseyin Şener Barut	Tokat	Zafer Yüksel	K.Maraş
Işıl Babunoğlu	İstanbul	Zehra Kurdoğlu	Van
İbrahim Hakan Bucak	Adıyaman		

## GENEL BİLGİLER

Sakarya Tıp Dergisi, Acil Tıp, Adli Tıp, Aile Hekimliği, Algoloji, Anatomi, Anezi ve Reanimasyon, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Fizyoloji, Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Göz Hastalıkları, Halk Sağlığı, Hava ve Uzun Hekimliği, Hematoloji, Histoloji ve Tıbbi Embriyoloji, İç Hastalıklar, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Nöroloji, Nükleer Tıp, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Spor Hekimliği, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Tıbbi Farmakoloji, Tıbbi Genetik, Tıbbi Mikrobiyoloji, Patoloji, Üroloji Anabilim Dallarına ve yukarıda adı geçen tüm bilim dallarının yazılarıyla ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, cerrahi teknik, ayrı-ayrı tani, tıbbi kitap değerlendirmeleri, soru-cevaplar ve tip gündemini belirleyen güncel konuları yayımlayan, Ulusal ve Uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir. 06/07/2019 tarihinden itibaren Diş Hekimliği, Beslenme ve Diyetetik, Sağlık Yönetimi Bilim Dallarından gönderilen çalışmalar koruyucu hekimlik konularını içlemek kaydıyla kabul edilecektir.

Dergi yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayımlanmaktadır. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce yazım tercihi sebebdir. Dergi ile ilgili her türlü işlem ve başvuru <http://dergipark.gov.tr/smj> adresinden yapılabilir. Geçmiş sayılarda yayımlanan çalışmalara bu adresten ulaşılabilir.

**Bilimsel Politikalar ve Etik Sorumluluklar:** Yazıların bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılımı olması gereklidir. Gönderilen yazıların dergide yayınlanabilmesi için daha önce başka bir bilimsel yayının ortamında yayınlanmadığına emin olunmalıdır. Gönderilen yazı daha önce herhangi bir toplantıda sunulmuş ise; toplantı adı, tarihi ve düzenlendiği şehir belirtilmelidir. Klinik araştırmaların protokolü ilgili kurumun etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeleri Deklerasyonuna ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirildiği dair bir cümle yer almalıdır. (Etik kurul tarih ve protokol numarası) Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmesi onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

## Değerlendirme Süreci:

Dergide gönderilen yazıların değerlendirilmesi üç aşamada yapılmaktadır. Birinci aşamada makaleler dergi standartları açısından incelenir, yazım kurallarına uyumun makaleler reddedilir. Makale yazım kurallarına göre düzenlendikten sonra aynı isimle yeniden dergide yayınlanabilir. İkinci aşamada makaleyi editör kurulu tarafından içerik ve yöntem açısından değerlendirilerek alınır. İlk iki aşamayı tamamlayan makaleler üçüncü aşamaya geçerek incelenmesi için haklemeye gönderilir.

Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvuru; gerektiğinde, yazarlardan bazı sorulara yanıtlaması ve ek-sikilleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minor revizyon, major revizyon, yeniden yazılması gerektiği ya da ret kararı çıkarılır. Dergide yayınlanmasına karar verilen makale basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

## Yayın Hakkı:

1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazarlar, <http://dergipark.gov.tr/smj> internet adresinden ulaşacakları "Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup (slak kalemle ve slak imzalı olacak şekilde) yazılarca imzalanmış), DergiPark sistemi üzerinden göndermelidir.

- Olgu sunumu/serisi ve derleme dışındaki bilimsel çalışmalarda etik kurul onay belgesi sisteme yüklenmelidir.
- Veri toplama süreci Aralık 2010 tarihinden önce tamamlanmış çalışmalar kabul edilmeyecektir.
- Bilimsel çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri (çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin (bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sisteminde yüklenmelidir.
- Yazarların aynı sayıda ilgisiz oldukları yazılarda bir çalışmaları yayımlanacaktır.
- SCI, SCIE, SCOPUS, ESCI veya A&HCI'de
- indekslenen dergilerde yayımlanmış çalışmalarında Sakarya Tıp Dergisi'nde yayımlanmış herhangi bir çalışmaya atıfta bulunan yazarların çalışmalarına öncelik verilecektir. (Çalışma bilgilerinin ve varsa linkinin Editöre Sunum Sayfası'nda belirtilmesi gerekmektedir ve hckerbicer@gmail.com adresine mail atılarak hatırlatma yapılmalıdır).
- Yazım dili İngilizce olan bilimsel çalışmaların veya yazım dili Türkçe olan çalışmaların İngilizce özetlerinin yazımında akademik düzleme hizmeti veren profesyonel kurum veya kuruluşlardan yardım alındığının belgeleneceği durumda bu çalışmalara öncelik verilecektir.

## Yazımın Hazırlanması

- Derleme türündeki bilimsel çalışmalar için yazar sayısı üçü geçmemelidir.
- Olgusunu anlatmak için yazar sayısı altıyı geçmemelidir.
- Yazılar çift satır aralıklı ve 10 punto olarak, her sayfanın ilk yanında ve alt ve üst kısmında 2.5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Arial olmalıdır.
- Yazılar Microsoft Word formatında olmalıdır. (Tablolar dahil olacak şekilde)
- Kısalmalar, özet ve ana metinde kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmesi ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Küçük harflerle yapılan kısaltmalarda getirilen eklere kelimenin okunuşu esas alınır: cmyi, kgdan, mmden, kr.un. Büyük harflerle yapılan kısaltmalarda getirilen eklere ise kısaltmanın son harfinin okunuşu esas alınır: BDT'ye, TDK'den, THY'de, TRT'den, TL'nin vb. Ancak kısaltması büyük harflerle yapıldığı hâlde bir kelime gibi okunan kısaltmalarda getirilen eklere kısaltmanın okunuşu esas alınır: ASELSAN'da, BOTAŞ'ın, NATO'dan, UNESCO'ya vb.
- Editöre sunum sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Editöre sunum sayfasında gönderilen çalışmanın kategorisi, eş zamanlı olarak başka bir dergide gönderilmemiş olduğu, daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olduğu, varsa çalışmaya maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ile varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.
- Kapak sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Kapak sayfasında başlık basit ve anlaşılır şekilde olmalıdır (Türkçe ve İngilizce). Başlık 60 karakterden daha uzun
- olduğu takdirde İngilizce ve Türkçe kısa başlık da kapak sayfasına eklenmelidir. Tüm yazarların adı, soyadı ve unvanları, ORCID numaraları, çalıştıkları kurumun adı ve şehri bu sayfada yer almalıdır. Bu sayfaya ayrıca "yazışmadın sorumlu" yazarın isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

## İstatistik Bilgi Notu

- Kullanılan istatistiksel yöntem, orijinal veriyeye erişilebilecek bilgileri bir okuyucunun rapor edilen sonuçları onaylayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalıdır. Kullanılan bilgisayar programı, istatistiksel yönteme dair açıklama verilmelidir. Çalışma deseni ve istatistiksel yönteme dair kaynaklar mümkünse belirtilmelidir.
- Sonuçların sunumunda, özellikle ortalama ve yüzdelik verirken, ondalıklı hanelerin gösteriminde virgülden sonra sonra 2 hane kullanılmalıdır (112.2 yerine: 112.20 veya 112.21 gibi). P, t, Z değerleri istisnadır ve virgülden sonra 3 hane verilmelidir (p<0.05 yerine tam değer p=0.001). Tam sayı dışındaki gösterimler virgülden sonra iki hane, istatistiksel değerlerin (p,t,Z,F,Ki-Kare gibi) virgülden sonra üç hane değerlerin sunulması, p değerlerinin sunumunda p<0.05 veya p>0.05 yerine test istatistiği ile birlikte tam p değerinin (bu değer binde birden küçük olması durumunda p<0.001 biçiminde) gösterilmesi gerekmektedir.

## Yazımın Bölümleri

- Çalışmanın gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla, Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler, çalışmanın ana metni, kaynaklar, her sayfaya bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (arab) alt yazıları şeklinde olmalıdır. Tablolar kaynaklardan sonra, her sayfaya bir tablo olmak üzere çalışmanın gönderildiği dosya içinde olmalı ancak çalışmaya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.

## Araştırma Makalesi:

**Öz (Abstract):** Türkçe ve İngilizce özetler çalışmanın başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler Amaç (Objective), Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir.

**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

**Giriş (Introduction):** Giriş bölümünün son paragrafında çalışmanın amacını bildiren bir cümle yer almalıdır.

**Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods):** Araştırmanın tipi, etik hususlar (etik onayının alındığı kurum, tarih ve no), kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.

**Bulgular (Results) Tartışma (Discussion) Kaynaklar (References)**

Makalenin son sayfasında etik onayının alındığı kurum, tarih ve no ayrıca belirtilmelidir.

## Olgu Sunumu/Serisi:

**Öz (Abstract):** Türkçe ve İngilizce özetler makalenin başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler tek paragrafık olmalıdır. (100-150 kelime olmalıdır.)

**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

## Giriş (Introduction)

Olgu Sunumu (Case Report) Tartışma (Discussion) Kaynaklar (References)

\*Olgu sunularında, bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalandığına dair bilgiye makalede yer verilmesi gereklidir.

## Derleme:

**Öz (Abstract):** Derleme özetleri kısa ve tek paragrafık olmalıdır (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction) Konu İle İlgili Başlıklar Sonuç (Conclusion) Kaynaklar (References)

## Editöre Mektup:

Mektuplar, kaynaklar hariç 500 kelimeyi geçmemelidir. Türkçe ve İngilizce özet gerek yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlan-dırılmaldır. Bir mektup en fazla 4 yazar tarafından yazılabilir. Editöre mektuplar hakem değerlendirme sürecine alınmaz, ancak editör tarafından gerekli durumlarda yazarlardan mektuba cevap vermeleri istenebilir.

## Anahtar Kelimeler

- En az 3 en fazla 6 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MeSH)"e uygun olarak verilmelidir ([www.nlm.nih.gov/mesh/](http://www.nlm.nih.gov/mesh/) MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak verilmelidir ([www.bilimlerimeli.com](http://www.bilimlerimeli.com)).

## Kaynaklar

- Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler.
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Öst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Çalışmada bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" eklenmelidir.
- Kaynak yazısı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).
- Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanmasa kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır.
- Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunumlarında da
- 10 ile sınırlanması özen gösterilmelidir.
- Kaynakların dizilme şekli ve notlamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar) ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

Örnek: Dilek O, Yılmaz S, Degirmenci B, Ali Şahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. Acta Chir Belg 2005;105:369-372.

Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar) ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baslık olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfa lar belirtilmelidir.

Örnek:

- Yabancı dilde yayımlanan kitaplar için;
- Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-577.
- Türkçe kitaplar için; Gökçöğ Ö. Peptik ülser. Dilek ON, editör. Mide ve Duedonum.
- 1. Baskı. Ankara: Anıt Matbaası; 2001. s.265- 276.
- On-line yayımlar için format; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

## Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler

- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlemin sonunda belirtilmelidir.
- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları ana metnin sonuna eklenmelidir.
- Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazımın gönderildiği dosya içinde olmalı ancak yazıya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.
- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

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

**Teşekkür:** Bu bölümde yazar olarak isim geçmeyen ancak teşekkür edilmesi gereken kişiler veya kurumlar yer almalıdır. Yayımlanmak Üzere Gönderilen Çalışmalar İçin Kontrol Listesi

Çalışmalar tam olmalı ve şunları kapsamalıdır:

- Tüm yazarlarca imzalanmış "Telif Hakkı Formu" (mavi kalemle ve slak imzalı olacak şekilde)
- Etik kurul onayının PDF veya JPEG formatındaki görüntüsü(Olgu sunumu- serisi ve derleme yazıları için gerekli değildir).
- Editöre Sunum Sayfası
- Kapak Sayfası
- Yazım Bölümleri
- Türkçe ve İngilizce başlık
- Öz (Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar sözcükler (en az 3 ve en fazla 6Türkçe ve İngilizce)
- Uygun bölümlere ayrılmış ana metin
- Çalışmalar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Öst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Dergi yazı kurallarına uygun olarak hazırlanmış kaynaklar listesi
- Bütün şekil, tablo ve grafikler
- Çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri(çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin(bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sisteminde yüklenmelidir.

**Kontrol listesinde belirtilen koşulları sağlamayan çalışmalar için değerlendirme süreci başlatılmayacaktır.**



**General Information:**

Sakarya Medical Journal is a scientific journal that publishes retrospective, prospective or experimental research articles, review articles, case reports, editorial comment/discussion, letter to the editor, surgical technique, differential diagnosis, medical book reviews, questions-answers and also current issues of medical agenda from all fields of medicine and aims to reach all national/international institutions and individuals.

The manuscripts may be related to Emergency Medicine, Forensic Medicine, Family Medicine, Algology, Anatomy, Anesthesiology and Reanimation, Neurosurgery, Pediatrics, Dermatology, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Physiology, General Surgery, Thoracic Surgery, Pulmonary Medicine, Ophthalmology, Public Health, Aviation and Space Medicine, Hematology, Histology and Medical Embryology, Internal Medicine, Obstetrics and Gynecology.

Cardiovascular Surgery, Cardiology, Otorhinolaryngology, Neurology, Nuclear Medicine, Orthopedics and Traumatology, Plastic and Reconstructive Surgery, Radiation Oncology, Radiology, Psychiatry, Sports Medicine, Underwater Medicine and Hyperbaric Medicine, Medical Biochemistry, Medical Ecology and Hydroclimatology, Medical Pharmacology, Medical Genetics, Medical Microbiology, Pathology, Urology disciplines and the subdisciplines of all the above mentioned disciplines. The studies related to the disciplines of Dentistry, Nutrition and Dietetics, Health Care Management will be accepted only if they are related to the Preventive Medicine topics.

The journal is published four times in a year and in March, June, September and December. The official languages of the journal are Turkish and English, but English manuscripts are preferred. Any processes and submissions about the journal can be made from the website: <http://dergipark.gov.tr/smj> Past issues of the journal are also available at this website.

**Scientific Policies and Ethics Responsibility:**

The author(s) undertake(s) all scientific responsibility for the manuscript. All the authors must actively participate in the study. The author(s) guarantee(s) that the manuscript itself or any substantially similar content of the manuscript has not been published or is being considered for publication elsewhere. If the manuscript had been presented in a meeting before; the name, date and the province of the meeting should be noted.

The protocol of the clinical investigations must be approved by the appropriate ethical committee of the related institution. All manuscripts dealing with human subjects must contain, in the Materials and Methods section, a statement indicating that the study has been approved by the committee or there should be a statement that the research was performed following the Declaration of Helsinki principles (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). In research work which includes humans,

informed consent must be obtained prior to the study and this should be stated in the text. All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and indicating approval by the institutional ethical review board.

**Review Process:**

The evaluation of the articles submitted to the journal is done in three stages. In the first stage, articles are assessed in terms of the journal publication standards and the articles that do not comply with the writing rules of journal are rejected. After the article is edited according to writing rules of journal, it can be uploaded to the journal with the same name again. In the second stage, the article is evaluated by the editorial board in terms of content and method. The articles that complete the first two stages are sent to the journal referees for the peer review process. If needed, some questions can be asked to the authors to answer; or some defaults may have to be corrected by the authors. The result can be acceptance, minor revision, major revision, rejection in the current form, or rejection. Accepted manuscripts are forwarded for publication; in this stage, all information and data are checked and controlled properly; the proof of the article to be published by the journal are forwarded to the writers for proof reading and corrections.

**Copyright Statement:**

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" (with a blue pen and wet signature by all authors) that is available in <http://dergipark.gov.tr/smj> and send it through the DergiPark website.

- Ethics committee approval certificate should be uploaded to the system for scientific studies except case report / series and review articles.
- Studies for which data collection process is completed before December 2010 will not be accepted.
- Scientific studies should be uploaded to the DergiPark system including the names and surnames of the authors (all author names should be written and only the first letters of all the words (except connectors) in the title of the study.
- An author can only have one article published in an issue where she/he is the first author.
- Priority will be given to the works of the authors, who refer to any study published in the Sakarya Medical Journal in their studies published in the journals indexed in SCI, SSCI, SCIE, ESCI or A & HCl. (Information about the study and the link, if any, should be stated on the Presentation to the Editor Page and e-mail to [heckerbicer@gmail.com](mailto:heckerbicer@gmail.com)).
- Priority will be given to studies where it is documented that an assistance has been obtained from professional institutions or organizations providing academic editing services in the writing of scientific studies in English, or in English abstracts of Turkish studies. Manuscript Preparation
- Author number for review articles should not exceed three.
- Author number for case report presentation should not exceed six.
- Articles should be written with double line space in 10 font size and right, left, upper and lower margins should all be 2.5 cm. Writing style should be Arial.
- Manuscripts should be written with Microsoft Word (including tables)
- Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.
- Cover Letter: Cover letter should be written with Microsoft Word and should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.
- Title Page: Title should be written with Microsoft Word. Title also should be concise and informative (in Turkish and English). The title page should include a list of all contributing authors and all of their affiliations. Positions of authors and names of departments and institutions to which they are attached and the province should be written. Supply full correspondence details for the corresponding author, including phone, mobile phone, ORCID number and e-mail address.

**Statistical Note:**

- The statistical method that used should be stated in detail that a knowledgeable reader can confirm the reported results.
- Statistical terms, abbreviations and symbols must be defined. The computer program and statistical method that used should be described completely.
- References to the study design and statistical method should be indicated if possible.
- In the presentation of the results, especially when giving the average and the percentage, 2 digits should be used after the comma in the display of the decimal places (instead of 112.2, such as 112.20 or 112.21).
- The values of p, t and z are exceptions and 3 digits should be given after the comma (instead of  $p < 0.05$ , exact value like  $p = 0.001$ ).
- Two digits after comma in non-integer representations, three digits after comma in the presentation of statistical values (p, t, z, F, chi-square) and in the presentation of p values, it is necessary to show the exact p value with the test statistic instead of  $p < 0.05$  or  $p > 0.05$  (if this value is less than one thousandth, like  $p < 0.001$  format).

**Article Sections:**

- The text file should include the title, keywords and abstract both in Turkish and English, the text of the article, references, tables (only one table for one page) and figure legends (if any), respectively.
- Within the text file, the names of the authors, any information about the institutions, the figures and images (jpeg or gif) should be excluded.

**Original Research Articles:**

**Abstract:** Turkish and English abstracts should be given with the title of the study.

Abstracts should be divided into Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion and should not exceed 250 words.

**Keywords:** Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

**Introduction:** In the last paragraph of the introductory section, there should be a specific sentence that states the purpose of the study.

**Materials and Methods:** The type of research, ethical issues (the institution, date and number from which the ethical approval was obtained), statistical analysis methods used should be specified.

**Results Discussion References**

On the last page of the article, the institution, date and number of which the ethical consent was obtained should also be specified.

**Case Report/Series Articles:**

**Abstract:** Turkish and English abstracts should be given with the title of the article. Abstracts should be single-paragraph and must be 100-150 words.

**Keywords:** Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

**Introduction Case Report Discussion References**

\*In case reports, informative volunteer / consent form should be included in the article.

**Review Articles:**

**Abstract:** Review abstracts should be short and single paragraph, 100-150 words on average, non-sectioned and Turkish (and English) or English only.

**Keywords:** Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

**Introduction**

**Topic related titles Conclusion References**

**Letter to the Editor:**

Letters should not exceed 500 words, excluding references. There is no need to Turkish and English abstracts. The number of references should be limited to 5. A letter can be written by up to 4 authors. Letters to the editor are excluded from the peer review process. However, the editor may ask the authors to respond to the letter when necessary.

**Keywords:**

- They should be minimally 3 and maximally 6 and should be written in Turkish and English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- English key words should be appropriate to "Medical Subject
- Headings (MESH)" ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).
- Turkish key words should be appropriate to "Turkey Science Terms" ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com))

**References:**

The authors are required to cite only those references that they can submit to the Journal in the event they are requested to do so. References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Only list the literature that is published, in press (with the name of the publication known) or with a doi number in references. It is preferred that number of references do not exceed 50 for research articles, 100 for reviews and 10 for case reports.

Follow the styles shown in examples below (please give attention to punctuation): Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated. Example: Dilek ON, Yilmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. Acta Chir Belg 2005;105(4):369-72.

Format for books; initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages. Example: Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.). Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 6th ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-77.

Format for on-line-only publications: DOI is the only acceptable on-line reference.

**Figures, Pictures, Tables and Graphics:**

- All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.
- Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.
- Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files.
- The manuscripts containing color figures/pictures/tables would be published, if accepted by the Journal. In case of publishing colorful artwork, the authors will be asked to pay extra printing costs.
- All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.
- For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.
- Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to separate details.

**Conflict of Interest:**

If any of the writers have a relationship based on self-interest, this should be explained.

**Acknowledgment:**

Only acknowledge persons and institutions who have made substantial contributions to the study, but was not a writer of the paper.

**Checklist for Submitted Articles:**

- Articles must be complete.
  - They must include the following:
    - Cover Letter
    - Title Page
    - Article sections
    - Turkish and English titles
    - Abstract (250 words) (Turkish and English)
    - Keywords (minimum 3; maximum 6)
    - Article divided into sections appropriate
    - Complete and accurate references and citations
    - List of references styled according to "journal requirements"
    - All figures (with legends) and tables (with titles) cited.
    - "Copyright Form" signed by the responsible author (with a blue pen and wet signature)
- Manuscripts lacking any of the above elements will be rejected from the review process.**

**DERGİ HAKEM HEYETİ**

Prof. Dr. Elif Dikmetaş Yardan

Prof. Dr. Emel Gönüllü

Prof. Dr. İbrahim Caner

Prof. Dr. Muhsin Akbaba

Prof. Dr. Nureddin Cengiz

Prof. Dr. Serap Beyaztaş Uzunoglu

Prof. Dr. Tümay Özgür

Doç. Dr. Barış Kaya

Doç. Dr. Çağrı Tiryaki

Doç. Dr. Edip Unal

Doç. Dr. Elif Okşan Çalikoğlu

Doç. Dr. Fatih Başak

Doç. Dr. Fulya Bakılan

Doç. Dr. Gökhan Özdemir

Doç. Dr. Mehtap Akın

Doç. Dr. Nazife Şule Yaşar Bilge

Doç. Dr. Nuray Varol

Doç. Dr. Özlem Aydemir

Doç. Dr. Senem Nart

Doç. Dr. Taha Takmaz

Doç. Dr. Turgay Uçak

Doç. Dr. Yakup Alsancak

Dr. Öğr. Üyesi Adem Yüksel

Dr. Öğr. Üyesi Albena Gayef

Dr. Öğr. Üyesi Derya Deniz Kanan

Dr. Öğr. Üyesi Dilek Yekenkurul

Dr. Öğr. Üyesi Esra Güney

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih Orhan

Dr. Öğr. Üyesi Nuray Yıldırım

Dr. Öğr. Üyesi Pelin Toros

Dr. Öğr. Üyesi Selma Aksoy

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Özcan Metin

Uzm. Dr. Demet Öztürk Gökbakan

Uzm. Dr. Erdinç Bozkurt

Uzm. Dr. İrem Bıçakçı

Uzm. Dr. Muhammet Raşit Aydın

Uzm. Dr. Murat Ziyrek

Uzm. Dr. Seda Kır

Uzm. Dr. Semih Bolu

Uzm. Dr. Yeliz Acar Sabır

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

## ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (596-746)

- 596 **Yoğun Bakım Üniteleri ve Yataklı Servislerde Yatan Hastaların Kültürlerinden Sık İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Dirençlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**  
Retrospective Evaluation of Gram-Negative Bacteria and Antibiotic Resistances Frequently Isolated from Cultures of Patients Hospitalized in Intensive Care Units and Inpatient Services  
Zerife Orhan, Arzu Kayış, Burak Küçük, Murat Aral, Mehmet Kadir Yanılmaz
- 603 **Adana İli Seyhan İlçesindeki Bir Devlet Hastanesinde Yeni Doğum Yapmış Kadınlarda Sağlık Okuryazarlığı Durumu ve Anne İle Yeni Doğan Üzerindeki Sağlık Sonuçları Araştırması**  
Health Literacy Status in Women Who Had New Birth in a State Hospital in Seyhan District of Adana Province and Health Results on Mother and New Born Research  
Duygu Ayabakan Çot, Necdet Aytaç
- 616 **Antiviral Activity and Wound Healing Potential of a Traditionally Used Herbal Oil Blend**  
Geleneksel Kullanıma Sahip Bitkisel Bir Yağ Karışımının Yara İyileşmesine Etkileri ve Antiviral Aktivitesi  
Sevinç Yanar, Elvan Şahin, Burçin Asutay, Ahmet Özbek, Fikretin Şahin
- 624 **Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Patients with COVID-19**  
COVID-19 Hastalarının Klinik Özellikleri ve Prognostik Faktörler  
Meltem Karabay, Oğuz Karabay, Abdülkadir Aydın, Aziz Oğutlu, Selcuk Yaylaci, Hamad Dheir, Ertugrul Güçlü, Emel Yılmaz, Hande Toptan, Mehmet Koroglu, Fatih Guneyso, Ahmet Bilal Genc, Kezban Suner, Havva Kocayigit, Ali Fuat Erdem, Hasan Ekerbicer, Yusuf Aydemir, Yusuf Yurumez, Yakup Tomak, Yasemin Gunduz, Mehmet Halil Ozturk, Mehmet Akif Cakar
- 634 **Establishing a Stroke Center During the COVID-19 Pandemic: First-year Experiences**  
COVID-19 Pandemisi Sırasında İnme Merkezi Kurmak: İlk Yıl Deneyimleri  
Cemile Haki, Behiç Akyüz, Mustafa İşleyen, Süleyman Bekirçavuşoğlu, Nesrin Tenekeci, Yavuz Yücel, Çiğdem Çelik, Hatice Barut, Tezcan Tomak, Ayfer Evren, Şenay Firat, Ümit Eren, Mehmet Ali Bereketoğlu, Aysel Mutlu, Bahattin Hakyemez
- 642 **Evaluation of the Demographic and Clinical Characteristics of Patients Followed up a Tertiary Pediatric Intensive Care Unit**  
Üçüncü Basamak Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi  
Kenan Cetin, Fuat Laloglu, Naci Ceviz, Halil Keskin
- 652 **Investigation of the Effects of Hydroxyzine Hydrochloride on Mammalian Macrophages**  
Hidroksizin Hidroklorürün Memeli Makrofajları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi  
Harika Topal Önal
- 659 **Evaluation of The Association Between Precocious Puberty and Obesity**  
Puberte Prekoks Ve Obezite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi  
Recep Polat
- 664 **Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin Eğitim Ortamı Algılarını Etkileyen Etkenlerin Değerlendirilmesi**  
Evaluation of the Factors Affecting the Perceptions of the Residents in Educational Environment  
Zerrin Gamsızkan, Mehmet Ali Sungur, Gülcan Uludağ
- 672 **Yüksek Snail Ekspresyonu Kolorektal Kanser Kökenli Karaciğer Metastazlarında Rezeksiyon Sonrası Nüksü Yansıtır**  
High SNAI1 Expression Reflects Of Recurrence After Resection Colorectal Cancer Liver Metastasis  
Ahmet Karamustafaoğlu, Seçil Ak Aksoy, Berrin Tunca, Melis Erçelik, Çağla Tekin, Nesrin Uğraş, Ömer Yerci, Fuat Aksoy, Ekrem Kaya
- 680 **Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda İnsülin Direnci ile Serum Copeptin Düzeyi Arasındaki İlişki**  
The Relationship between Insulin Resistance and Serum Copeptin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome  
Kübra Hamzaoğlu Canbolat, Koray Gök, Nevin Tüten, Osman Köse, Mine Kucur, Özlem Balci Ekmekçi, Abdullah Serdar Açıköz, Mahmut Öncül, Abdullah Tüten
- 687 **The Relationship between Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positivity and Clinical/Radiological Findings in Patients with Psoriatic Arthritis**  
Psoriatik Artritli Hastalarda Anti-Siklik Sitrülinli Peptid Pozitifliği İle Klinik/Radyolojik Bulgular Arasındaki İlişki  
Özlem Özdemir Işık, Fulya Coşan, Ayten Yazıcı, Ayşe Çefle
- 694 **The Role of Atherogenic Index of Plasma in The Diagnosis of Long COVID**  
Aterojenik Plazma İndeksinin Uzamış COVID Tanısındaki Rolü  
Mustafa Duran, Ercan Kurtipek, Mehmet Burak Özen
- 703 **SARS-COV-2 Tanılı Gebelerde Epidemiyolojik ve Prognostik Faktörler**  
Epidemiological and Prognostic Factors in Pregnancy Diagnosis of SARS-CoV-2  
Ali Gümüş, Süleyman Serkan Karaşin, Merve Sefa Sayar, Sibel Yorulmaz Göktaş, Ali Asan, Mustafa Özgür Akça, Çınar Öztürk
- 712 **A Qualitative Research on Identifying the Exposure and Risk Perceptions of Healthcare Workers who are Diagnosed with COVID-19**  
Covid-19 Tanılı Sağlık Çalışanlarının Maruziyet ve Risk Algılarının Belirlenmesine Yönelik Nitel Bir Araştırma  
Emel Yılmaz, Oğuz Karabay, Remzi Altunışık
- 721 **Tiroid Nodülü Tanısında İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Tekrarı Gerekli Midir?**  
Is a Repeated Fine Needle Aspiration Biopsy Necessary in The Follow-Up of Thyroid Nodules?  
Recayı Çapoğlu, Zülfi Bayhan, Emre Gönüllü, Mertcan Akçay, Tarık Harmentepe, Furkan Küçük, Hakan Demir
- 728 **Prevalence of Central Post-Stroke Pain and Its Impact on Quality of Life**  
İnme Sonrası Santral Ağrının Sıklığı ve Yaşam Kalitesine Etkisi  
Sibel Ösken, Afıtap İçağasoğlu, Bekir Durmuş, Sinem Sağ, Ercan Madenci



- 737 **Kapsül ve/veya Zonül Yetmezlikli Olguların Cerrahi Tedavisinde Tek Parça Katlanabilir Arka Kamara Göz İçi Lenslerin İrişe Sütürlü Olarak Kullanılması**  
Use of Single-Piece Foldable Posterior Chamber Intraocular Lenses with Iris Suture for Surgical Treatment in Patients Who Had Capsular and/or Zonular Insufficiency  
Ali Altan Ertan Boz, Mahmut Atum, Erkan Çelik, Gürsoy Alağöz

**DERLEME / REVIEW (747-765)**

- 747 **COVID-19 Aşısı için Ödeme İstekliliği**  
Willingness to Pay for COVID-19 Vaccine  
Pınar Yalçın Balçık, Yunus Emre Karataş
- 756 **Does Oxidative Stress Promote The Effect of The Paraoxonase Enzyme Family (PON) On Cancer? A Review Study To Clarify This Relationship by PONs**  
Oksidatif Stres Paraoksonaz Enzim Ailesinin (PON) Kanseri Üzerindeki Etkisini Arttırır mı? PON Ailesinin Oksidatif Stres ve Kanseri İlişkisinin İncelenmesini Amaçlayan Bir Derleme  
Tuğba Kevser Uysal, Muhammet Örnek, Özen Özensoy Güler

# Yoğun Bakım Üniteleri ve Yataklı Servislerde Yatan Hastaların Kültürlerinden Sık İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Dirençlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Gram-Negative Bacteria and Antibiotic Resistances Frequently Isolated from Cultures of Patients Hospitalized in Intensive Care Units and Inpatient Services

Zerife Orhan<sup>1</sup>, Arzu Kayış<sup>1</sup>, Burak Küçük<sup>2</sup>, Murat Aral<sup>2</sup>, Mehmet Kadir Yanılmaz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Zerife Orhan

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bahçelievler yerleşkesi, 46100, Dulkadiroğlu/Kahramanmaraş

T: +90 505 595 17 28

E-mail : zarife70@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.07.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 01.12.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Zerife Orhan <https://orcid.org/0000-0003-2154-3074>, [zarife70@hotmail.com](mailto:zarife70@hotmail.com)

Arzu Kayış <https://orcid.org/0000-0002-0061-1907>, [arzu\\_kayis@hotmail.com](mailto:arzu_kayis@hotmail.com)

Burak Küçük <https://orcid.org/0000-0001-5596-3347>, [dr.burakkucuk@gmail.com](mailto:dr.burakkucuk@gmail.com)

Murat Aral <https://orcid.org/0000-0002-3576-43800>, [aralmurat@hotmail.com](mailto:aralmurat@hotmail.com)

Mehmet Kadir Yanılmaz <https://orcid.org/0000-0003-3305-1579>, [yanilmazmk@gmail.com](mailto:yanilmazmk@gmail.com)

Cite this article/Atf: Orhan Z, Kayış A, Küçük B, Aral M, Yanılmaz MK. Yoğun bakım üniteleri ve yataklı servislerde yatan hastaların kültürlerinden sık izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik dirençlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Sakarya Tıp Dergisi 2022;12(4): 596-602 DOI: 10.31832/smj.1142764

## Öz

Amaç	Bu çalışmada, 2020 yılı içerisinde hastanemizin yoğun bakım üniteleri (YBÜ) ve yataklı servislerinden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli kültür örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik dirençlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Yöntem ve Gereçler	Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında YBÜ'leri ve yataklı servislerden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli hasta örneklerinden sık izole edilen Gram negatif bakteriler çalışmaya dahil edilmiştir. Bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler kullanılarak yapılmıştır.
Bulgular	Bir yıllık süreçte YBÜ'lerdeki hastalardan sırasıyla %49.67'si endotrakeal aspirat kültürlerinden izole edilen 761 Acinetobacter baumannii (A. baumannii), %51.67'si idrar kültüründen izole edilen 478 Escherichia coli (E. coli), %31.17'si endotrakeal aspirat kültürlerinden izole edilen 417 Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae), %51.49'u endotrakeal aspirat kültürlerinden izole edilen 268 Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) üremesi olmuştur. Yataklı servislerde ise %60.29'u yara kültürlerinden elde edilen 68 A. baumannii, %47.15'i idrar kültüründen izole edilen 316 E. coli, %43.38'i idrar kültürlerinden elde edilen 136 K. pneumoniae, %57.69'u yara kültürlerinden izole edilen 78 P. aeruginosa üremesi olmuştur. YBÜ'lerde üreyen Gram negatif bakteriler servislerde üreyenlerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (P<0.001). En fazla A. baumannii suşlarında hem YBÜ'lerde hem de yataklı servislerde çoğu antibiyotige %100'e yakın direnç görülmüştür.
Sonuç	YBÜ'leri başta olmak üzere hastanelerde Gram negatif bakterilerin dağılım özellikleri ve ilaç direnç oranlarının bilinmesi, antibiyotiklerin doğru ve etkin kullanımının yanı sıra ilaç direnç oranlarının da azaltılabilmesi için oldukça önemlidir.
Anahtar Kelimeler	Yoğun bakım üniteleri; Yatan hastalar; Antibiyotik direnci; Gram negatif bakteri

## Abstract

Introduction	In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the gram-negative bacteria and antibiotic resistances isolated from various culture samples sent to the microbiology laboratory from the intensive care units (ICU) and inpatient services of our hospital in 2020.
Materials and Methods	Gram-negative bacteria frequently isolated from various patient samples sent from ICUs and inpatient services to the microbiology laboratory between January 2020 and December 2020 were included in the study. Bacteria identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and automated systems.
Results	In a one-year period, 761 Acinetobacter baumannii (A. baumannii) growths 49.67% of them isolated from endotracheal aspirate cultures, 478 Escherichia coli (E. coli) growths 51.67% of them isolated from urine culture, 417 Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) growths 31.17% of them isolated from endotracheal aspirate culture and 268 Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) growths 51.49% of them isolated from endotracheal aspirate culture were reported from the patients in ICUs respectively. In inpatient wards, 68 A. baumannii growths 60.29% of them obtained from wound cultures, 316 E. coli growths 47.15% of them isolated from urine cultures, 136 K. pneumoniae growths 43.38% of them obtained from urine cultures, 78 P. aeruginosa growths 57.69% of them isolated from wound cultures were reported from the patients. Gram-negative bacteria grown in ICUs were significantly higher than those grown in wards (P<0.001). A. baumannii strains showed nearly 100% resistance to most antibiotics in both ICUs and inpatient services.
Conclusion	Knowing the distribution characteristics and drug resistance rates of Gram-negative bacteria in hospitals, especially in ICUs, is very important for the correct and effective use of antibiotics, as well as for reducing drug resistance rates.
Keywords	Intensive care units; Inpatient; Antibiotic resistance; Gram negative bacteria



## GİRİŞ

*A. baumannii*, *E. coli*, *K. Pneumoniae* ve *P. aeruginosa* ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olan patojenlerdendir.<sup>1,2</sup> ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, hastanede yatan yaklaşık 1,7 milyon hastanın, diğer sağlık sorunları nedeniyle tedavi edilirken hastane enfeksiyonuna yakalandığını ve bu hastaların 98.000'den fazlasının (17'de biri) hastane enfeksiyonu nedeniyle öldüğünü tespit etmiştir.<sup>3</sup> YBÜ'leri; invaziv işlemlerin daha sık uygulanması, uzun yatış süreleri, yatan hastaların sıklıkla immünosüpresif, yaşlı, yenidoğan veya operasyon geçirmiş hastalar olması nedenleriyle hastane enfeksiyonları ve dirençli mikroorganizmalar ile en sık karşılaşılan birimlerdir.<sup>4</sup> Enfeksiyonlar, YBÜ'lerde tedavi edilen hastaların yaklaşık %48.7-51'ini etkilemektedir.<sup>4,5</sup> Hastane kaynaklı enfeksiyon prevalansının dört kıtada 14 ülkede 47 hastanede ölçüldüğü ve 28.861 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tek tek hastanelerdeki yaygınlık oranları %3 ila %21 arasında değişmektedir. En yüksek oranlar başta YBÜ'lerde, sonra cerrahi daha sonra da ortopedi servislerinde görülmüştür. Hastanede kalış süresinin uzaması, daha yüksek tedavi maliyeti, azaltılmış terapötik ajanlar ve hasta ölümü riski nedeniyle, antimikrobiyallere dirençli mikroorganizmaların artan şekilde ortaya çıkması tüm dünya ülkelerinde büyük bir endişe kaynağı olmuştur.<sup>6</sup>

Bu çalışmada 2020 yılı içerisinde hastanemiz YBÜ'leri ve yataklı servislerinde yatan hastaların kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerin ve antibiyotik dirençlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Veriler

Kesitsel analitik tipte yapılan çalışmamızda 1 Ocak 2020-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerin bakteri kültür sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Enfeksiyon etkeni olarak sıklıkla karşılaşılan ve tedavi seçiminde sorun yaşanabilen Gram negatif

bakteriler çalışmaya alınmıştır. Gram negatif bakterilerden *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* cinsi bakterilerin izole edildikleri örnekler ve antimikrobiyal duyarlılıkları analiz edilmiş ve YBÜ'lerdeki üreme ile yataklı servislerdeki üreme durumları karşılaştırılmıştır.

### Laboratuvar Analizleri

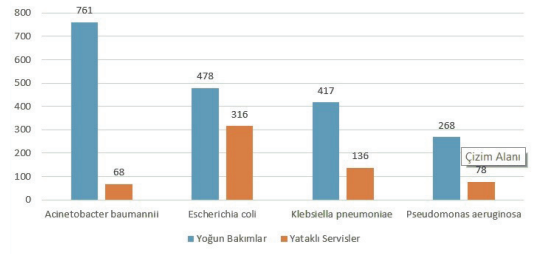
YBÜ'leri ve yataklı servislerden gelen kültür örnekleri kanlı ve EMB (Eozin Metilen Blue) besiyerlerine ekilmiştir. Bakteriyemi düşünülen hastalardan alınan kan ise kan kültür şişesine alınmıştır. Bu şişeler BACT/ALERT 3D (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemine yerleştirilmiştir. Pozitif sinyal veren şişeler de cihazdan alındıktan sonra kanlı ve EMB besiyerlerine ekilmiş ve 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. İzole edilen suşların identifikasyon ve antibiyogramları Phoenix otomatize sistem (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, ABD) ile yapılmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS 22.0 İstatistik Paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (yüzde dağılımı, ortalama, ortanca, %95 güven aralığı), gruplu değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. P<0.05 olan değişkenler anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

YBÜ'lerde en fazla üreyen bakteri *A. baumannii* olurken, yataklı servislerde *E. coli* olmuştur. YBÜ'lerde *P. aeruginosa*, yataklı servislerde ise *A. baumannii* en az üreyen bakteri olmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. 2020 yılı içinde izole edilen bakterilerin yoğun bakım ve servislere göre karşılaştırılması

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan sırasıyla %39.55 *A. baumannii*, %24.84 *E.coli*, %21.67 *K. pneumoniae* ve %13.92 oranında da *P. aeruginosa* izole edilmiştir. Yataklı servislerden ise sırasıyla %52.84 *E.coli*, %22.74 *K. Pneumoniae*, %13.04 *P. aeruginosa*, %11.37 oranında da *A. baumannii* izole edilmiştir. YBÜ'lerdeki suşlar yataklı servislerdekinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (P<0.001) (Tablo 1).

*A. baumannii* yoğun bakımlarda en fazla endotrakeal aspirat kültürlerinde (%49.67) ürerken, yataklı servislerde yara kültürlerinde (%60.29) üremiştir. *E.coli* hem YBÜ'leri hem de yataklı servislerde idrar kültüründe (%51.67, %47.15) daha fazla üremiştir. *K. Pneumoniae* YBÜ'lerde endotrakeal aspiratta (%31.17), yataklı servislerde ise idrarda (%43.38) daha fazla üremiştir. *P. aeruginosa* ise YBÜ'lerde endotrakeal aspirat kültürlerinde (%51.49) ürerken, yataklı servislerde ise en fazla yara kültürlerinde (%57.69) üremiştir (Tablo 2).

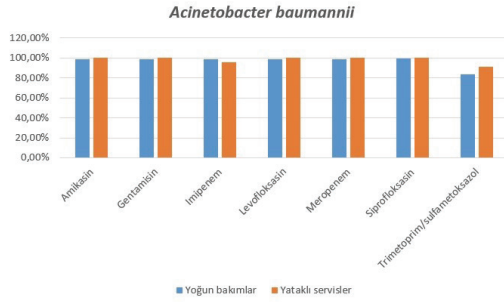
**Tablo 1.** Yoğun bakım üniteleri ve yataklı servislerde üreyen Gram negatif suşların karşılaştırılması

	<i>A. baumannii</i> N(%)	<i>E. coli</i> N(%)	<i>K. pneumoniae</i> N(%)	<i>P.aeruginosa</i> N(%)	Toplam N(%)	P
Yoğun Bakım Üniteleri	761 (39.55)	478 (24.84)	417 (21.67)	268 (13.92)	1924 (100)	<b>P&lt;0.001</b>
Yataklı Servisler	68 (11.37)	316 (52.84)	136 (22.74)	78 (13.04)	598 (100)	
Toplam	829 (32.87)	794 (31.48)	553 (21.92)	346 (13.71)	2522 (100)	

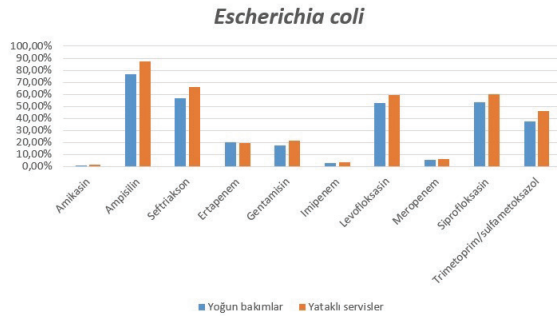
**Tablo 2.** Yoğun bakım üniteleri ve yataklı servislerde üreyen Gram negatif suşların örneklere göre dağılımı

KÜLTÜR ÖRNEKLERİ	<i>A. baumannii</i>		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P.aeruginosa</i>	
	Yoğun Bakım N (%)	Yataklı Servis N (%)	Yoğun Bakım N (%)	Yataklı Servis N (%)	Yoğun Bakım N (%)	Yataklı Servis N (%)	Yoğun Bakım N (%)	Yataklı Servis N (%)
Apse	2 (0.26)	3 (4.41)	6 (1.25)	9 (2.84)	6 (1.43)	3 (2.20)	-	2 (2.56)
Balgam	12 (1.57)	7 (10.29)	1 (0.20)	10 (3.16)	3 (0.71)	2 (1.47)	4 (1.49)	12 (15.38)
Bos	32 (4.20)	2 (2.94)	1 (0.20)	1 (0.31)	8 (1.91)	1 (0.73)	-	-
Bal	25 (3.28)	-	5 (1.04)	1 (0.31)	16 (3.83)	1 (0.73)	10 (3.73)	1 (1.28)
Dren sıvısı	1 (0.13)	1 (1.47)	1 (0.20)	1 (0.31)	-	-	-	3 (3.84)
İdrar	29 (3.81)	6 (8.82)	247 (51.67)	149 (47.15)	90 (21.58)	59 (43.38)	20 (7.46)	12 (15.38)
Kan	192 (25.22)	6 (8.82)	148 (30.96)	63 (19.93)	120 (28.77)	14 (10.29)	57 (21.26)	2 (2.56)
Endotrakeal aspirat	378 (49.67)	1 (1.47)	29 (6.06)	1 (0.31)	130 (31.17)	2 (1.47)	138 (51.49)	1 (1.28)
Vücut sıvısı/ biyopsi	11 (1.44)	1 (1.47)	6 (1.25)	5 (1.58)	3 (0.71)	1 (0.73)	-	-
Yara	69 (9.06)	41 (60.29)	31 (6.48)	59 (18.67)	29 (6.95)	52 (38.23)	36 (13.43)	45 (57.69)
Kateter	8 (1.05)	-	-	-	8 (1.91)	1 (0.73)	2 (0.74)	-
Plevral sıvı	2 (0.26)	-	-	5 (1.58)	-	-	-	-
Seviks	-	-	3 (0.62)	12 (3.79)	4 (0.95)	-	1 (0.37)	-
TOPLAM	761 (100)	68 (100)	478 (100)	316 (100)	417 (100)	136 (100)	268 (100)	78

*A. baumannii* suşları hem YBÜ'lerde hem de yataklı servislerde birçok antibiyotiğe %100'e yakın oranda dirençli bulunmuştur (Şekil 2).

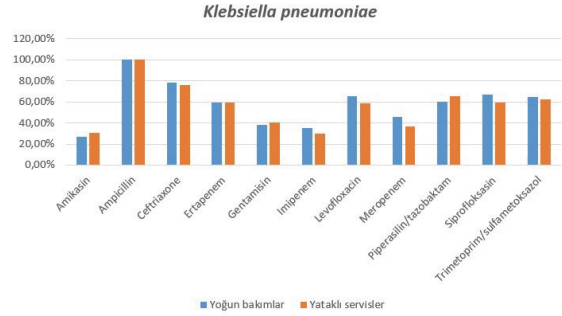


Şekil 2. İzole edilen *A. baumannii*'nin çeşitli antibiyotiklere direncinin yoğun bakım ve servislere göre karşılaştırılması *E. coli*'ye karşı yataklı servislerde bulunan hastalarda antibiyotik direnci yoğun bakımlara göre daha yüksek orandadır. Her iki serviste de ampisilin, seftriakson, levofloksasin ve siprofloksasine %50'nin üzerinde bir direnç oranı tespit edilmiştir (Şekil 3).



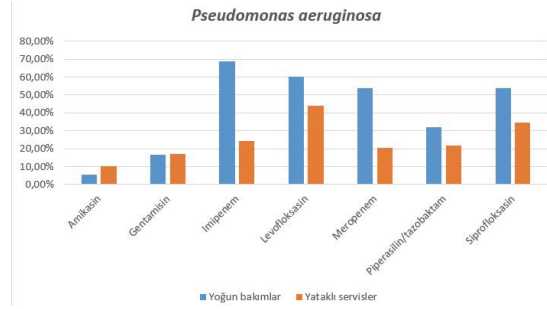
Şekil 3. İzole edilen *E. coli*'nin çeşitli çeşitli antibiyotiklere direncinin yoğun bakım ve servislere göre karşılaştırılması

*K. pneumoniae*'da her iki serviste de ampisiline direnç %100'dür. Diğer antibiyotiklere ise her iki serviste birbirine yakın oranda antibiyotik direnci görülmüştür (Şekil 4).



Şekil 4. İzole edilen *K. pneumoniae*'nin çeşitli antibiyotiklere direncinin yoğun bakım ve servislere göre karşılaştırılması

*P. aeruginosa*'nın amikasin hariç antibiyotik direnci YBÜ'lerde daha yüksek düzeydedir. İmipenem, levofloksasin, meropenem, siprofloksasin, piperasilin/tazobaktama YBÜ'lerde direnç oranı sırasıyla %69.00 %60.29, %54.04, %53.70, %32.22 seklindedir. Servislerde ise yine sırasıyla %24.36 %44.16, %20.51, %34.67, %21.79 seklindedir (Şekil 5).



Şekil 5. İzole edilen *P. aeruginosa*'nın çeşitli antibiyotiklere direncinin yoğun bakım ve servislere göre karşılaştırılması

## TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları gelişme riski YBÜ'lerde yatmakta olan hastalarda diğer servislerde yatan hastalara göre 5-10 kat daha yüksektir.<sup>7</sup> Çalışmamızda YBÜ'lerde üreten Gram negatif bakteriler servislerde üreyenlerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P < 0.001$ ) (Tablo 1). YBÜ'lerdeki hastaların genel durumunun bozuk olması, invaziv girişimlerin çok olması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, hastaların sağlık personeliyle temas

sıklığının çok olması ve hastanede uzun süre yatmaları gibi nedenlerden dolayı buradaki hastalar dirençli bakteri enfeksiyonlarına yatkındırlar.<sup>8</sup>

Bakteriyel suşların prevalans ve antibakteriyel duyarlılık modellerinin araştırılması, kritik hastalarda enfeksiyonlar için uygun ampirik tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir.<sup>9</sup> YBÜ'lerdeki hastalar için en sorunlu olarak ortaya çıkan organizmalar *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Escherichia coli*'dir.<sup>10</sup> Çalışmamızda da 2020 yılına izole edilen Gram negatif organizmalar arasında YBÜ'lerde *Acinetobacter* çoğunluğu temsil etmiştir, bunu *E. coli*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* izlemiştir (Şekil 1). YBÜ'lerde *Acinetobacter* suşlarının daha çok görülmesinin sebepleri, bu bakterinin nemli ortamları sevmesi ve bu ortamlarda kolayca üremesi, bu ünite de *A. baumannii* ile kolonize hasta prevalansının yüksek olması, hastalığın ciddiyeti ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı gibi durumlardır.<sup>11</sup> Yataklı servislerde ise *E. coli* en sık izole edilen bakteri olurken bunu *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* takip etmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu sıralamalar farklılık göstermektedir.<sup>12,13</sup> Çalışmamızda 2020 yılı içinde en fazla üreme gösteren bakteri *Acinetobacter* olmuştur. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda da *Acinetobacter* en sık izole edilen bakteri olmuştur.<sup>14-17</sup>

Çalışmamızda *A. baumannii* YBÜ'lerde en fazla endotrakeal aspirat kültürlerinden (%49.67) izole edilirken, yataklı servislerde yara kültürlerinde (%60.29) izole edilmiştir (Tablo 2). Çalışmamızla uyumlu olarak yapılan bazı çalışmalarda da *Acinetobacter*, endotrakeal aspirat kültürlerinde en fazla izole edilen bakteri olmuştur.<sup>18-20</sup> Yapılan bir çalışmada da çalışmamızla uyumlu olarak servislerde en çok yara kültürlerinden *Acinetobacter* izole edilmiştir.<sup>21</sup> *Acinetobacter* türleri birçok antibiyotiğe dirençli olmaları, kuru koşullarda uzun süre hayatta kalabilmeleri ve hastalar arasında kolayca yayılabilmeleri sebebiyle bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek zordur.<sup>22</sup> Çalışmamızda YBÜ'lerde *A. baumannii* yüzde yüze yakın

bir oranda birçok antibiyotiğe dirençli olarak bulunmuştur (Şekil 2). *Acinetobacter* antibiyotik direnç oranlarımız yapılan bazı çalışmalara göre çok yüksek bulunurken,<sup>23,24</sup> yapılan bir çalışmada da çalışmamızla uyumlu olarak direnç oranları yüksek bulunmuştur.<sup>25</sup> Bu endişe verici direnç nedeniyle hastanede enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması ve ilaçların akılcı kullanılması gerekmektedir.

*E. coli* bağırsak florasının normal bir üyesidir ve konak ile arasında uyumlu bir ilişki olduğundan normalde hastalık yapmaz. Ancak, elverişsiz konakçı koşulları söz konusu olduğunda, *E. coli* enfeksiyon kaynağı olabilir ve hatta ölüme yol açabilir.<sup>26</sup> Çalışmamızda *E. coli* YBÜ'lerde ve servislerde en çok idrardan izole edilmiştir (%51.67, %47.15) (Tablo 2). Bu sonuç önceki çalışmaların bulgularına benzerdir.<sup>27,28</sup> YBÜ'lerde ikinci sırada kandan *E. coli* (%30.96) izole edilmiştir. Lagacé-Wiens ve arkadaşları<sup>27</sup> da suşların %49.3'ünü idrar yollarından, %14.4'ünü kandan izole etmişlerdir. Yataklı servislerde YBÜ'lerden biraz daha yüksek direnç oranları elde edilmiştir. Her iki ünite de ampisilin başta olmak üzere sırasıyla seftriakson, siprofloksasin ve levofloksasine yarıdan fazla oranda direnç tespit edilirken, en az direnç oranı sırasıyla amikasin, imipenem ve meropenemde görülmüştür (Şekil 3). Benzer çalışmalarda da özellikle ampisilin direnci görülmüştür.<sup>29,30</sup>

*K. pneumoniae*, artan antibiyotik direnci ve ciddi sonuçlara sebep olma potansiyeli nedeniyle klinik olarak önemli bir bakteridir. Son yıllarda, *K. pneumoniae* hastane kökenli pnömoninin başlıca nedeni olarak tanımlanmış ve tüm hastane kaynaklı enfeksiyonların yaklaşık %10'undan sorumlu tutulmuştur.<sup>31</sup> Çalışmamızda *Klebsiella* YBÜ'lerde en fazla önce endotrakeal aspirat kültürlerinden (%31.17), ikinci sırada ise kan kültürlerinden (%28.77) izole edilirken, yataklı servislerde %43.38 oranında idrar, ardından %38.23 oranında ise yara kültürlerinden izole edilmiştir (Tablo 2). Hem YBÜ'leri hem de kliniklerde birbirine yakın oranlarda antibiyotik direnci tespit edilmiştir. En yüksek direnç oranı ampisilinde görülürken en düşük direnç

ise amikasin ve imipenemde görülmüştür (Şekil 4). Jakribettu ve Bolor<sup>32</sup> çalışmamızla uyumlu olarak en fazla endotrakeal aspirat kültürlerinden Klebsiella izolasyonu yapmışlardır ve suşların beşte dördünden fazlasını ampisiline ve birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefaosporinlere karşı dirençli olarak bulmuşlardır. Ayrıca tüm suşları amikasinine duyarlı bulmuşlardır. Ssekatawa ve arkadaşları<sup>33</sup> ise çalışmamızda olduğu gibi Klebsiella'yı kliniklerden birinci sırada en fazla idrar, ikinci sırada ise yara örneklerinden izole etmişlerdir. Ampisilin direncini ise %100 olarak tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda *P. aeruginosa* YBÜ'lerde %51.49 oranında endotrakeal aspiratlardan izole edilmiş (Tablo 2) ve ilk sırada karbapenem direnci görülmüştür (Şekil 5). Pediatri YBÜ'lerde yapılan bir çalışmada da *P. aeruginosa* en çok endotrakeal aspiratlardan elde edilmiş ve çalışmamızdaki sonuca yakın oranda karbapenem direnci tespit edilmiştir<sup>34</sup>. Çalışmamızda yataklı servislerde ise %57.69 oranında yara kültürlerinden izole edilmiştir (Tablo 2). Çalışmamızla uyumlu olarak bir yanık ünitesinde de *P. aeruginosa* en çok yara kültürlerinden elde edilmiştir.<sup>35</sup>

*P. aeruginosa*'da amikasin hariç diğer antibiyotiklerin direnci YBÜ'lerde daha yüksek düzeydedir. İmipenem, levofloksasin, meropenem, siprofloksasin direnç oranları YBÜ'lerde %50'nin üzerinde, servislerde ise %40'ın üzerinde direnç oranı levofloksasinde görülmüştür. Her iki serviste de en etkili ilaç amikasin olmuştur (Şekil 5). Yapılan bazı çalışmalarda da en etkili ilaç amikasin olmuştur.<sup>36,37</sup>

## SONUÇ

Gram negatif bakteriler ve bunlardaki direnç gelişimi önemli bir sorundur. Çalışmamızın sonucuna göre hem YBÜ'lerde hem de yataklı servislerdeki hastalardan izole edilen *Acinetobacter*'in hem çok görülmesi hem de birçok antibiyotiğe yüksek oranda dirençli olması kaygı uyandırmaktadır. Antibiyotiklerin gelişigüzel ve yoğun kullanımı dirençli suşları arttırmaktadır. Bu nedenle YBÜ'ler

başta olmak üzere hastanelerde Gram negatif bakterilerin dağılım özellikleri ve ilaç direnç oranlarının bilinmesi, antibiyotiklerin doğru ve etkin kullanımının yanı sıra ilaç direnç oranlarının da azaltılabilmesi için oldukça önemlidir. Kültür ve antibiyogram sonuçlarının beklenilemediği durumlarda uygun ampirik tedavinin başlanılabilmesi için her hastanenin duyarlılık profilini belirlemesi önem arz etmektedir.

## Etik Kurul Onayı

**Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 21.06.2022 tarihli 08 no'lu kararıyla onay alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.**

## Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## Yazarların Katkıları

Z.O. çalışma konusunun belirlenmesi, makalenin yazılmasında, B.K. verilerin elde edilmesi ve düzenlenmesinde, M.Y.K ve A.K. literatür taraması ve makalenin geliştirilmesinde, M.A. ise çalışmanın tüm aşamalarda danışmalık ve yazının gözden geçirilmesi aşamalarında rol almışlardır. Bütün yazarlar çalışmanın doğruluğu ve bütünlüğünden sorumlu olmayı kabul etmişlerdir.

#### Kaynaklar

- Gürler N. Hastane İnfeksiyonlarına Yol Açan Sorunlu Mikroorganizmalar Nelerdir? Sorun Oluşturma Nedenleri Nelerdir? 4. Ulus Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi [Internet] 2005;690-701. Available from: <http://www.das.org.tr/kitaplar/kitap2005/63-05.pdf>
- Haque M, Sartelli M, Mc Kimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections – an overview. *Infect Drug Resist* 2018;15(11):2321-33.
- Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Horan TC, Gaynes RB, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007;122(2):160-6.
- Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama* 2009;302(21):2323-9.
- Esen S, Leblebicioğlu H, Akalin H, Altindis M, Arda B, Arman D, et al. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: A multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004;36(2):144-8.
- Oliveira AC De, Silva RS, Díaz MEP, Iquiapaza RA. Bacterial Resistance and Mortality in an Intensive Care Unit. *Rev Lat Am Enfermagem* 2010;18(6):1152-60.
- Köseoğlu-Eser Ö, Kocağöz S, Ergin A, Altun B, Haşçelik G. Yoğun Bakım Ünitelerinde İnfeksiyon Etkeni Olan Gram-negatif Basillerin Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2005;19(1):75-80.
- Yüksek A, Turan BC, Güneş H, Turan F, Sarıkaya HG, Doğan M, et al. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Etkenler ve Antibiyotik Direnç Paternleri. *Int J Basic Clin Med* 2013;1(1):1-6.
- Japoni A, Vazin A, Hamed M, Davarpanah MA, Alborzi A, Razaatpour N. Multidrug-resistant bacteria isolated from intensive-care-unit patient samples. *Braz J Infect Dis* 2009;13(2):118-22.
- Jesmin H, Ahasan HAMN, Islam AKMM. Antimicrobial Resistance among Intensive Care Unit Patients in A Tertiary Care Hospital of Bangladesh. *Bangladesh J Med* 2021;32(1):5-11.
- Camkıran A, Kundakci A, Araz C, Pirat A, Zeyneloğlu P, Arslan H, et al. Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde Çok İlaça Dirençli Acinetobacter Baumannii Enfeksiyonunun Ön Belirleyicileri: Retrospektif Bir Analiz. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg* 2011;9(2):53-8.
- Fahim NAE. Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of multidrug-resistant bacteria among intensive care units patients at Ain Shams University Hospitals in Egypt—a retrospective study. *J Egypt Public Health Assoc* 2021;96(1):1-10.
- Tan R, Liu J, Li M, Huang J, Sun J, Qu H. Epidemiology and antimicrobial resistance among commonly encountered bacteria associated with infections and colonization in intensive care units in a university-affiliated hospital in Shanghai. *J Microbiol Immunol Infect [Internet]* 2014;47(2):87-94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2012.11.006>
- Özer-balın Ş, Aktaş-şenol A. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Hastane İnfeksiyonlarının Değerlendirilmesi Evaluation of Hospital Infections in Intensive Care Unit. *Klinik Derg* 2017;30(3):108-13.
- Uzun K, Güdücüoğlu H, Berkaş M, Uzun K. Bir Yıllık Yoğun Bakım Enfeksiyonlarından Elde Edilen İzolatlarda Antibiyotik Direnci. *Eur J Basic Med Sci* 2014;4(3):58-65.
- Laktib A, Hassi M, Hamadi F, Mimouni R, Bourouache M, Bihadassen B, et al. Identification and antibiotic resistance of nosocomial bacteria isolated from the hospital environment of two intensive care units Identification and antibiotic resistance of nosocomial bacteria isolated from the hospital environment of two intensive care. *Moroccan J Biol* 2018;15:27-41.
- Behçet M, Avcioglu F, Karabörk Ş, Kurtoğlu MG. Yatan Hastalarda Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Acinetobacter baumannii Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumlarının İncelenmesi \* Investigation of the Resistance Rates of Antibiotics in Acinetobacter baumannii Strains Isolated from Various Cl. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg* 2019;9(3):122-6.
- Panda G, Mohapatra BP, Routray SS, Das RK, Pradhan BK, Panda G, et al. Organisms isolated from endotracheal aspirate and their sensitivity pattern in patients suspected of ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital. *Int J Res Med Sci* 2018;6(1):284-8.
- Eksi F, Bayram A, Mehli M, Akgun S, Balci I. Microbial flora on the hands of healthcare workers. *African J Microbiol Res* 2010;4(22):2343-9.
- Bayram Y, Gültepe B, Bektaş A, Parlak M, Güdücüoğlu İ. H. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Acinetobacter Baumannii Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. *Klinik Derg* 2013;26(2):49-53.
- Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, Bilek H. 2004-2006 yıllarında izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem Derg* 2007;21(1):32-6.
- Jawad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J. Survival of Acinetobacter baumannii on Dry Surfaces : Comparison of Outbreak and Sporadic Isolates. *J Clin Microbiol* 1998;36(7):1938-41.
- Coşkun UŞ, Coşkun G. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Acinetobacter spp. Suşlarının Antibiyotik Direnç Durumunun Belirlenmesi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg* 2015;5(3):1-4.
- Özdem B, Gürel H, Çelikbilek N, Balıkcı H, Açıköz Z. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen Acinetobacter türlerinin antibiyotik direnç profilleri. *Mikrobiyol Bul* 2011;43(3):526-34.
- Jaggi N, Sissodia P, Sharma L. Acinetobacter baumannii isolates in a tertiary care hospital: Antimicrobial resistance and clinical significance. *J Microbiol Infect Dis* 2012;2(2):57-63.
- Wujtewicz MA, Śledzińska A, Owczuk R, Wujtewicz M. Escherichia coli bacteraemias in intensive care unit patients. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016;48(3):171-4.
- Lagacé-Wiens PR, Decorby MR, Baudry PJ, Hoban DJ, Karlowky JA, Zhanel GG. Differences in antimicrobial susceptibility in Escherichia coli from Canadian intensive care units based on regional and demographic variables. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19(4):282-6.
- Islam QT, Raz F, Asrafuzzaman M. Patterns of Antimicrobial Resistance Among Intensive Care Unit Patients of A Private Medical College Hospital in Dhaka. *Bangladesh J Med* 2014;25(2):47-51.
- Scherbaum M, Kösters K, Mürbeth RE, Ngoa UA, Krensmeyer PG, Lell B, et al. Incidence, pathogens and resistance patterns of nosocomial infections at a rural hospital in Gabon. *BMC Infect Dis* 2014;14(1):1-8.
- Celebi O, Celebi D. Hospital Infection Rates and Resistance Profiles in the Neonatal Intensive Care Unit. *New Trends Med Sci* 2021;2(1):58-62.
- Bshabsh A Al, Al-hakami A, Alshehri B, Al-shahrani KA, Abdullah A. Rising Klebsiella pneumoniae Infections and Its Expanding Drug Resistance in the Intensive Care Unit of a Tertiary Healthcare Hospital , Saudi Arabia Rising Klebsiella pneumoniae Infections and Its Expanding Drug Resistance in the Intensive Care Unit of a. *Cureus* 2020;12(8):1-11.
- Jakribettu RP, Boloor R. Characterisation of aerobic bacteria isolated from endotracheal aspirate in adult patients suspected ventilator associated pneumonia in a tertiary care center in Mangalore. *Saudi J Anaesth* 2012;6(2):115-9.
- Ssekatawa K, Byarugaba DK, Kato CD, Ejobi F. Prevalence of Pathogenic Klebsiella Pneumoniae based on PCR Capsular Typing Harboring Carbapenemases Encoding Genes in Ugandan Tertiary Hospitals Materials And Methods. *Antimicrob Resist Infect Control* 2021;10(1):1-10.
- Ongun EA, Aksay A. Evaluation of healthcare associated infections at pediatric critical care units. *Cumhuriyet Derg* 2019;41(1):94-103.
- Atilla A, Kılıç SS. Risk factors for multidrug-resistant A. baumannii and P. aeruginosa infection in burn care unit. *Cumhuriyet Derg* 2019;41(1):137-41.
- Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, Weshnowski B, Vashisht R, Tailor F, et al. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1430-7.
- Ak S, Yıldız F, Gündüz A, Köroğlu M, Üniversitesi S, Fakültesi T, et al. Pseudomonas aeruginosa Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Vitek 2 Otomatize Sistemi ile Değerlendirilmesi The Evaluation of Antibiotic Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa via Vitek 2 Automated System. *Gazi Derg* 2016;27(2):62-4.



# Adana İli Seyhan İlçesindeki Bir Devlet Hastanesinde Yeni Doğum Yapmış Kadınlarda Sağlık Okuryazarlığı Durumu ve Anne İle Yeni Doğan Üzerindeki Sağlık Sonuçları Araştırması

Health Literacy Status in Women Who Had New Birth in a State Hospital in Seyhan District of Adana Province and Health Results on Mother and New Born Research

Duygu Ayabakan Çot<sup>1</sup>, Necdet Aytaç<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nizip İlçe Sağlık Müdürlüğü

<sup>2</sup> Sanko Üniversitesi Hastanesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Duygu Ayabakan**

Nizip İlçe Sağlık Müdürlüğü, Mimar Sinan Mah. Şehit Sait Kaya Sokak No:28 Nizip –Gaziantep  
T: +90 538 027 44 01 E-mail : [duyguayabakan@hotmail.com](mailto:duyguayabakan@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 19.08.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 20.10.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Duygu Ayabakan Çot <https://orcid.org/0000-0002-6443-1171>, [duyguayabakan@hotmail.com](mailto:duyguayabakan@hotmail.com)

Necdet Aytaç <https://orcid.org/0000-0002-2560-2783>, [naytac55@gmail.com](mailto:naytac55@gmail.com)

Cite this article/Atf: Ayabakan Çot D, Aytaç N. Adana ili Seyhan ilçesindeki bir devlet hastanesinde yeni doğum yapmış kadınlarda sağlık okuryazarlığı durumu ve anne ile yeni doğan üzerindeki sağlık sonuçları araştırması. Sakarya Tıp Dergisi 2022 ;12(4): 603-615 DOI: 10.31832/smj.1164237

Çukurova Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalında 2019 yılında Tıp da Uzmanlık tezi olarak yayınlanmıştır. Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2018-10380 No'lu proje ile desteklenmiştir.

## Öz

Amaç	Adana ili Seyhan ilçesindeki bir devlet hastanesinde yeni doğum yapmış kadınların sağlık okuryazarlığı (SOY) düzeyini tespit etmek ve anne ile yeni doğan açısından sağlık sonuçlarını değerlendirmektir.
Yöntem ve Gereçler	Bu çalışma kesitsel tipte bir araştırmadır. Adana ili Seyhan ilçesindeki Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları hastanesinde yeni doğum yapmış kadınlarda çalışmaya katılmayı kabul eden 345 kadın çalışmaya dâhil edildi. Ocak-Temmuz 2018 tarihleri arasında yüz yüze görüşme yapılarak anket uygulandı. Anket sosyodemografik bilgiler ve Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeğini (TSOY-32) içermektedir. İstatistiksel analiz olarak frekans tabloları ve ki-kare testi kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.
Bulgular	Araştırmaya katılanların yaş ortalaması 27,54±5,86'ydı. Kadınların %4,63'ü (16) ilköğretim eğitimini tamamlamamışken, %71,88'i (248) ilköğretim eğitimini tamamlamıştı, %23,47'si (81) lise ve üzeri bir okuldan mezun olmuştu. Katılımcıların %69,27'si (239) yetersiz SOY'a sahipti. Sorunlu SOY %14,49 (50), %9,56 (33) yeterli, %6,66 (23) ise mükemmel SOY'a sahiptir. SOY ile yaş, eğitim durumu, büyükanne öğrenim durumu, aile tipi, yaşanan yer, maddi gelir, çalışma durumu, sağlık hizmeti kullanım özellikleri ve gebelik eğitimi alma arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.
Sonuç	Sağlık okuryazarlığı yeni şekillenen hastalık yükleri ile çok önemli bir kavram haline gelmiş olup, Türkiye'de istenilen seviyenin çok altındadır. Özellikle kadınların SOY durumu tüm aileyi de etkileyeceği için ayrıca önem teşkil etmekte olup, SOY düzeylerinin yükseltilmesine öncelik verilmelidir.
Anahtar Kelimeler	Sağlık okuryazarlığı; gebe; yeni doğan; kadın

## Abstract

Introduction	The aim of this study was to determine the level of health literacy (HL) of women who had recently given birth in a state hospital in Seyhan, Adana and to evaluate the health outcomes of the mother and the newborn.
Materials and Methods	This is a cross-sectional study. The study included 345 women who were new lyadmitted to Adana Gynecology and Obstetrics and Gynecology outpatient clinics in Adana province. During January-July 2018, a face-to-face interview was conducted. Sociodemographic information and Turkey health literacy contained. Frequency tables and chi-square test were used as statistic alanalysis. P <0.05 was considered significant.
Results	The meanage of women was 27.54±5.86 years. While 4.63% of women (16) did not complete primary education, 71.88% (248) completed primary education, 23.47% (81) graduated from a high school or higher school. 69.27% (239) of the participants had inadequate HL. 14.49% (50) had problematic HL, 9.56% (33) had sufficient HL, while 6.66% (23) had excellent HL. Age, education level, grandmother education status, family type, place of residence, material in come, working status, health service use characteristics and pregnancy education were found to be significant relationship with HL.
Conclusion	Healthliteracy is a concept that has become very important with the emerging disease burden, is well below the desired level in Turkey. Inparticular, the HL situation of women is also important because it affects the whole family and priority should be given toraising the HL levels.
Keywords	Health literacy; pregnant; newborn; female



## GİRİŞ

SOY; kişilerin sağlık ve sağlıkla ilgili konularda bilgi ve fikir sahibi olmak, doğru kararlar verebilmek, sağlıklarını geliştirmek ve yaşam kalitelerini yükseltmek için güvenilir kaynaklara ulaşabilme ve bu kaynakları doğru değerlendirme konularındaki istek ve kapasiteleridir.<sup>1-3</sup>

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) okuryazarlığın sağlığın sosyal belirleyicilerinden olduğunu ve sağlıkta eşitsizliğin giderilmesi için temel role sahip olduğunu raporlamıştır.<sup>4</sup>

Kadınların Sağlık Okuryazarlığı düzeyi kendi sağlığı ve çocuklarının sağlığının korunması için önemlidir. Kadınların SOY seviyesi düştükçe doğru bilgilere ulaşmada yetersiz kalacakları için kendi sağlıklarını ve ailelerinin sağlıklarını ilgilendiren konularda doğru ve zamanında kararlar almaları zorlaşacaktır.<sup>5</sup> Gebelerin SOY düzeyini ölçen çalışmalarda SOY düzeyi daha düşük gebelerin takiplerinin yeterli olmadığı, ilk takiplerini yaptırmakta geç kaldıkları, şeker yüklemeye, ikili-üçlü test gibi taramalardan daha az haberdar oldukları ve erken doğum, ölü doğum düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma gibi olumsuz gebelik sonuçlarının daha sık olduğunu gösterir bulgular vardır.<sup>6-8</sup>

Gebenin kendi ve bebeğinin sağlığı için doğum öncesi dönemde sağlıkla ilgili doğru bilgilere ulaşması SOY düzeyinin yeterli olması ile mümkün olabilir.<sup>9</sup> Annelerin öğrenim düzeyi arttıkça çocukların sağlığını ve yaşam kalitesini geliştirecek ucuz ve etkili önemlerin alınması artacaktır.<sup>10</sup> Ülkemizde okuryazarlık kadınlar için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları (TNSA) sonuçlarında bebek ve çocuk ölümlülüğü annelerin öğrenim düzeyi ile ilgili bulunmuştur.<sup>11</sup>

Ohnishi M. ve arkadaşlarının SOY düzeyi ile ilgili yaptıkları çalışmalarında sağlık okuryazarlığı iyi düzeyde olan annelerin daha az prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi oldukları, yeni doğan ölümlerinin daha az görüldüğü ve anne sütüyle besleme oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>12</sup> Kadının okuryazarlık düzeyinin,

sağlık kuruluşunda doğum yapma, antenatal bakım alma ve çocukluk dönemi aşırıları hakkındaki bilgi ile ilişkisi gösterilmiştir.<sup>13,14</sup> Kadınların sağlık bilgisi ve sağlıkla ilgili kararlarının tüm aile bireylerinin sağlık durumları üzerinde önemli etkisi olması sebebiyle kadınlar, toplum sağlığını geliştirmede kilit role sahiptirler.

Bu çalışmanın amacı Adana ili Seyhan İlçesindeki bir devlet hastanesinde yeni doğum yapmış kadınlarda sağlık okuryazarlığı durumu ve anne ile yenidoğan üzerindeki sağlık sonuçlarını araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Araştırmanın Tipi

Çalışmamız Adana ili Seyhan ilçesindeki Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları hastanesinde yeni doğum yapmış kadınların sağlık okuryazarlığı düzeyi ve bunun anne ile yenidoğan sağlığına etkilerini belirlemeyi amaçlayan kesitsel tipte bir araştırmadır.

### Araştırmanın Evreni, Örneklem Seçimi

Adana il merkezindeki Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları hastanesinde doğum yapmış kadınlar evrenimizi oluşturmaktadır. Adana ilindeki hastanelerde 2016 yılında toplam 40.103 doğum gerçekleşmiş ve bunun 25.513 Seyhan İlçesinde gerçekleşmiş olup bizim hastanemizin aynı yıla ait doğum sayısı 11.852'dir. (Tüm doğumların %29,53'ü) Popülasyon büyüklüğü olarak 11.852 rakamı kullanılmıştır. G power yöntemi ile sağlık okuryazarlığı prevalansı %30, hata payı %5 alınarak %95 güvenilirlik ile 315+30 (%10 yanıtlanamama payı ile) kişiye ulaşılması hedeflendi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 345 kadın çalışmaya dâhil edildi. Okuma yazması olmayan, Türkçe bilmeyen ve sağlık çalışanı olan kadınlar çalışmaya dâhil edilmedi.

### Araştırmanın Uygulanması

Araştırmanın verileri T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2 Mart 2018 tarihli 75 sayılı izni ve Adana Kamu

Hastaneler Birliği Genel Sekreterliğinden alınan izinler ile Adana Halk Sağlığı Müdürlüğünden alınan bilgiler ile 2018 Ocak-Temmuz ayları arasında toplandı. Anketler doğum yapmış olup ilk 24 saati içinde olan tüm kadınlara hastane ortamında yüz yüze uygulandı. Anket verileri toplanmadan şahıslara araştırma ve amacı konusunda bilgilendirilme yapıldı ve elde edilecek verilerin sadece bilimsel amaçlı kullanılacağı ve kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağı konusunda güvence verilerek yazılı onam alındı. Araştırmayı kabul eden kadınlara sosyo-demografik özellikler, gebelik ve sağlık bilgileri ile yenidoğan bilgilerini içeren anket formu ve Türkiye Sağlık okuryazarlık ölçeği uygulandı.

#### **Katılımcıların Gebelik ve Yeni Doğan Bilgileri**

Bu çalışmada gebelere hekimin tanı koyduğu astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabetes mellitus, hipertansiyon, serebro-vasküler hastalık, koroner arter hastalığı, depresyon ve anksiyete gibi bir kronik hastalık varlığı “kronik hastalık öyküsü var” olarak kabul edildi.

Prenatal izleme başlama zamanı gebeliğin ilk 14 haftası içinde olanlar zamanında izleme başlamış, toplam izlem sayısı 4 ve üzerinde olanlar yeterli izlem almış olarak sınıflandı.<sup>15</sup>

Annenin gebelik öncesi beden kitle indeksi (BKİ) hesaplanarak gebelikte alması gereken kilo aralığı belirlendi. Zayıf olan kadınların (BKİ<18,5) gebelikte 12,5-18,0 kg, normal ağırlıkta olanların (BKİ: 18,5-24,9) gebelikte 11,5-16,0 kg, hafif şişman olanların (BKİ: 25,0-29,9) gebelikte 7,0-11,5 kg, şişman ve obez olanların ise (BKİ≥30,0) gebelikte 6,0 kg alması beklenmektedir. Bu aralıklar dışında kilo almı olan kadınlar, gebelikte yetersiz/uygunsuz kilo almış olarak sınıflandı.<sup>16</sup>

Anketin yeni doğan bölümünde katılımcının doğum şekli, kaç haftalık doğum yaptığı, 1. ve 5. dk APGAR skoru, bebeğin yoğun bakım ihtiyacı ve anne sütü alımı sorgulandı. Bu bölümdeki bilgiler hasta dosyasından veya hastanenin

bilgi sistemden alındı. Apgar skoru 7-10 arasında normal,<7 düşük kabul edildi.<sup>17</sup>

Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği-Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği-32 (TSOY-32)

Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği-32 (TSOY-32) kullanılmıştır. Ölçeğin genel iç tutarlık katsayısı (Cronbach Alfa) 0,927 olarak saptanmıştır.

Ölçek 32 sorudan oluşmaktadır ve beşli Likert ölçeğine göre çok kolay/kolay/zor/çok zor/fikrim yok şeklinde cevaplanmaktadır. Elde edilen puan dört kategoride sınıflandırılmıştır.

Aşağıdaki puanlamaya göre sağlık okuryazarlığı,

0-25 puan: yetersiz SOY

>25-33 puan: sorunlu – sınırlı SOY

>33-42puan: yeterli SOY

>42-50puan: mükemmel SOY, olarak tanımlanmaktadır.<sup>18</sup>

#### **Verilerin Analizi**

Verilerin değerlendirilmesinde frekans tabloları ki-kare testi, Fisher'sexact testi, Linear- by- Linearassosiation, likelihoodratio yapıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 25.0 Windows paket programı kullanıldı ve P değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **Araştırmanın Sınırlılıkları**

Çalışma il merkezinde bulunan tek bir hastanede yapılmış olması yeni doğum yapmış annelerin ankete katılmayı reddetmesi.

#### **Araştırma Bütçesi**

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Biriminden TTU-2018-10380 no'lu araştırmamıza proje fonu alınmıştır.

## BULGULAR

Araştırmaya katılanların yaş ortalaması  $27,54 \pm 5,86$ 'ydı. Kadınların %4,63'ü (16) ilköğretim eğitimini tamamlamamışken, %71,88'i (248) ilköğretim eğitimini tamamlamıştı, %23,47'si (81) lise ve üzeri bir okuldan mezun olmuştu. Katılımcıların %69,27'si (239) yetersiz SOY'a sahipti. Sorunlu SOY %14,49 (50), %9,56 (33) yeterli, %6,66 (23) ise mükemmel SOY'a sahiptir.

SOY düzeyi 30 yaş üstü kadınlarda en yüksek bulunmuştur. Kadının ve büyükannenin eğitim durumu arttıkça SOY anlamlı olarak yükselmektedir. Bunun yanında; çalışan, şehir merkezinde yaşayan, akraba evliliği yapmamış olan, maddi geliri giderinden fazla olan ve çekirdek ailede yaşayan kadınların SOY düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (Tablo 1)

Sağlık durumunu orta ve kötü olarak belirtenler arasında, kendi sağlık problemlerine ilk tepki olarak ihmal ve kendi kendine geçmesini bekleyen katılımcılarda, düzenli ilaç kullanımını gerektirecek hastalığı olanlarda SOY düzeyi yetersiz olanların oranı çok yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Hastanelerin Acil bölümüne gebelikten önce ayda ortalama 3 veya daha fazla başvuranların tamamı yetersiz SOY'a sahiptir. (Tablo 2)

Kadınların BKİ'lerine göre almaları gereken kilo uygun/uygun değil gruplarımızda SOY açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. İlk izlemine yaptırmakta geç kalmayan kadınlarda ve yeterli sayıda izlem yaptıran kadınlarda yeterli ve mükemmel SOY oranları anlamlı olarak

daha yüksektir. Gebe takipleri için aile hekimlerine giden kadınlarda yetersiz SOY oranı anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Planlı olarak gebe kalan kadınlarda SOY düzeyi daha yüksektir. (Tablo3)

Çalışmamızda sorunlu-sınırlı SOY sezaryanle doğum yapanlarda daha yüksekti. Onun dışındaki alt gruplarda oranlar normal vajinal doğum (NVD) ve sezaryan (C/S) açısından benzerdi. Erken doğum yapanlarda yetersiz SOY oranı daha yüksekti fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bebeğin doğum ağırlığı SOY açısından anlamlı bir fark yaratmadı. Çalışmamızda APGAR 1dk ve 5dk. sokuru düşük olan bebeklerin hepsinin annesi yetersiz SOY'a sahipti. Yoğun bakım ihtiyacı olan yeni doğanların ise annelerinin yetersiz SOY'a sahip olma yüzdesi anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo 4)

Kadınların gebelik öncesi beden kütle indeksi (BKİ) ile SOY arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Gebelikten önce zayıf olanlarda mükemmel SOY daha yüksekti. Gebe kalma zamanını doğru bilenlerde mükemmel SOY oranı daha yüksek bulundu. Doğumdan sonra etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanacağını belirten kadınlarda mükemmel SOY daha yüksek, yetersiz SOY daha düşüktü. Papsmear testi yaptırmayan kadınlarda anlamlı olarak yetersiz SOY oranı daha yüksek bulundu. Düzenli meme muayenesi yapan kadınlarda mükemmel SOY daha yüksek oranda bulundu. Ambalajlı gıda aldığı anda etiketini hiç okumayan veya sadece son kullanma tarihine bakanlarda yetersiz SOY etiketin tamamını okuyanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. (Tablo5)

<b>Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Sağlık Okuryazarlığı Durumları</b>											
Sağlık Okuryazarlığı											
	Yetersiz		Sınırlı		Yeterli		Mükemmel		Toplam		P
	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>b</sup>	
<b>Yaş</b>											
≤24	92	73,01	14	11,11	14	11,11	6	4,76	126	36,52	<b>0,003*</b>
25-29	70	79,54	18	20,45	0	0	0	0	88	25,50	
≥30	77	58,77	18	13,74	19	14,50	17	12,97	131	37,97	
<b>Eğitim</b>											
Eğitimsiz	14	87,50	2	12,50	0	0	0	0	16	4,63	<b>0,000*</b>
İlköğretim	187	75,40	28	11,29	29	11,69	4	1,61	248	71,88	
Lise ve üstü	38	46,91	20	24,69	4	4,93	19	23,45	81	23,47	
<b>Meslek</b>											
Ev hanımı	218	69,87	50	16,02	32	10,25	12	3,84	312	90,43	<b>0,001*</b>
Çalışan	21	63,63	0	0	1	3,03	11	33,33	33	9,56	
<b>Yaşadığı Yer</b>											
Köy	114	77,02	14	9,45	14	9,45	6	4,05	148	42,89	<b>0,020**</b>
Kent	125	63,45	36	18,27	19	9,64	17	8,62	197	57,10	
<b>Akraba Evliliği</b>											
Evet	64	72,72	7	7,95	13	14,77	4	4,54	88	25,50	<b>0,045*</b>
Hayır	175	68,09	43	16,73	20	7,78	11	4,28	257	74,49	
<b>Maddi gelir</b>											
Gelir fazla	24	55,81	2	4,65	6	13,95	11	25,58	43	12,46	<b>0,000*</b>
Gelir gider eşit	159	71,98	33	14,73	20	8,92	12	5,35	224	64,92	
Gider fazla	56	71,79	15	19,23	7	8,97	0	0	78	22,60	
<b>Aile tipi</b>											
Çekirdek	192	69,06	35	12,58	28	10,07	23	8,27	278	80,57	<b>0,004**</b>
Geniş	47	70,14	15	22,38	5	7,46	0	0	67	19,42	
<b>Büyüanne eğitim durumu</b>											
Eğitimsiz	229	92,33	11	4,43	8	3,22	0	0	248	71,88	<b>0,000*</b>
İlkokul	10	13,69	37	50,68	23	31,50	3	4,10	73	21,15	
Ortaokul ve üstü	0	0	2	8,33	2	8,33	20	83,33	24	6,95	
Toplam									345		

\*Satur yüzdesi, <sup>b</sup>Sütun yüzdesi, \*Linear- by- Linearassosiation, \*\*likelihoodratio

<b>Tablo 2.</b> Katılımcıların Genel Sağlık Durumu Algısı ve Sağlık Hizmeti Kullanım Özelliklerinin Sağlık Okuryazarlığı İle İlişkisi											
Sağlık Okuryazarlığı											
	Yetersiz		Sınırlı		Yeterli		Mükemmel		Toplam		P
	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>b</sup>	
Sağlık Durumu											
İyi	104	53,33	37	18,97	31	15,89	23	11,79	195	56,52	0,000*
Orta	119	90,15	13	9,84	0	0	0	0	132	38,26	
Kötü	16	88,88	0	0	2	11,11	0	0	18	5,21	
Kronik Hastalık											
Evet	8	38,09	13	61,90	0	0	0	0	21	6,08	0,000*
Hayır	231	71,29	37	11,41	33	10,18	23	7,09	324	93,91	
Sağlık Problemine İlk											
İhmal	176	96,17	7	5,07	0	0	0	0	183	53,04	0,000*
Hekime gitme	63	38,88	43	26,54	33	20,37	23	14,19	162	46,95	
Başvuru Sayısı											
≤1	177	67,30	36	13,68	27	10,26	23	8,74	263	76,23	0,000*
2	54	72,97	14	18,91	6	8,10	0	0	74	21,44	
Toplam									345		

<sup>a</sup>Satır yüzdesi, <sup>b</sup>Sütun yüzdesi, \*likelihoodratio

<b>Tablo 3.</b> Annelerin Gebelikteki Kilo Alımına, Gebelik İzlemlerine ve Gebelik Planına Göre Gebelikteki sağlık okuryazarlığı Dağılımları											
Sağlık Okuryazarlığı											
	Yetersiz		Sınırlı		Yeterli		Mükemmel		Toplam		P
	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>b</sup>	
Kilo Alımı											
Uygun	98	66,66	27	18,36	10	6,80	12	8,16	147	42,60	0,120*
Uygunsuz	141	71,21	23	11,61	23	11,61	11	5,55	198	57,39	
İlk İzlem											
İlk 14 hafta	213	67,61	46	14,60	33	10,47	23	7,30	315	91,30	0,009*
Geç izlem	26	86,66	4	13,33	0	0	0	0	30	8,69	
Toplam İzlem											
Yeterli>4	216	67,50	48	15,00	33	10,31	23	7,18	320	92,75	0,11*
Yetersiz	23	92,00	2	8,00	0	0	0	0	25	7,24	
İzlemi Yapan											
Kadın doğum Uzmanı	56	44,44	28	22,22	23	18,25	19	15,07	126	36,52	0,000*
Aile hekimi	183	83,56	22	10,04	10	4,56	4	1,82	219	63,47	
İzlem nerede											
Asm	183	83,56	22	10,04	10	4,56	4	1,82	219	63,47	0,000*
Diğer	56	44,44	28	22,22	23	18,25	19	15,07	126	36,52	
Planlı Gebelik											
Hayır	223	72,40	35	11,36	31	10,06	19	6,16	308	89,27	0,000*
Evet	16	43,24	15	40,54	2	5,40	4	10,81	37	10,72	
Toplam									345		

<sup>a</sup>Satır yüzdesi, <sup>b</sup>Sütun yüzdesi, \*likelihoodratio

<b>Tablo 4.</b> Katılımcıların Genel Sağlık Durumu Algısı ve Sağlık Hizmeti Kullanım Özelliklerinin Sağlık Okuryazarlığı İle İlişkisi											
Sağlık Okuryazarlığı											
	Yetersiz		Sınırlı		Yeterli		Mükemmel		Toplam		P
	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>b</sup>	
Doğum Şekli											
NVD	158	72,81	17	7,83	23	10,59	19	8,75	217	62,89	<b>0,000*</b>
C/S	81	63,28	33	25,78	10	7,81	4	3,12	128	37,10	
Erken Doğum											
Evet	26	81,25	4	12,50	0	0	2	6,25	32	9,27	0,065*
Hayır	213	68,05	46	14,69	33	10,54	21	6,70	313	90,72	
Doğum Ağırlığı											
<2500	23	82,14	3	10,71	0	0	2	7,14	28	8,11	0,085*
≥2500	216	68,13	47	14,82	33	10,41	21	6,62	317	91,88	
APGAR 1.DK											
Normal	223	67,78	50	15,19	33	10,03	23	6,99	329	95,36	<b>0,007*</b>
Düşük	16	100,00	0	0	0	0	0	0	16	4,63	<b>0,017**</b>
APGAR 5.Dk											
Normal	228	68,26	50	14,97	33	9,88	23	6,88	334	96,81	<b>0,041*</b>
Düşük	11	100,00	0	0	0	0	0	0	11	3,18	<b>0,049**</b>
Yoğun Bakım İhtiyacı											
Oldu	40	80,00	6	12,00	4	8,00	0	0	50	14,49	<b>0,036*</b>
Olmadı	199	67,45	44	14,91	29	9,83	23	7,79	295	85,50	<b>0,033**</b>
Toplam									345		
aSatır yüzdesi, bSütun yüzdesi,*likelihoodratio**Linear-by-LinearAssociation											

**Tablo 5.** Katılımcıların Sağlık Davranış Özelliklerinin Sağlık Okuryazarlığı İle İlişkisi

Sağlık Okuryazarlığı											
	Yetersiz		Sınırlı		Yeterli		Mükemmel		Toplam		P
	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>b</sup>	
BKİ											
Zayıf	6	37,50	2	12,50	6	37,50	2	12,50	16	4,63	0,000*
Orta	172	72,57	37	15,61	11	4,64	17	7,17	237	68,69	
Kilolu	61	66,30	11	11,95	16	17,39	4	4,34	92	26,66	
Doğumdan Sonra Etkili Bir Doğum Kontrol Yöntemi											
Kullanmayacak	115	79,86	17	11,80	8	5,55	4	2,77	144	41,73	0,001*
Kullanacak	124	61,69	33	16,41	25	12,43	19	9,45	201	58,26	
Doğru Gebe Kalma Zamanını											
Bilen	80	82,47	6	6,18	0	0	11	11,34	97	28,11	0,000*
Bilmeyen	159	64,11	44	17,74	33	13,30	12	4,83	248	71,88	
Papsmear											
Yaptıran	8	29,62	3	11,11	5	18,51	11	40,74	27	7,82	0,000*
Yaptırmayan	231	72,64	47	14,77	28	8,80	12	3,77	318	92,17	
Meme Muayenesi											
Yapan	54	63,52	5	5,88	15	17,64	11	12,94	85	24,63	0,000*
Yapmayan	185	71,15	45	17,30	18	6,92	12	4,61	260	75,36	
Ambalajlı Bir Gıda Almadan Önce											
Etiketini okuyan	71	47,97	32	21,62	22	14,86	23	15,54	148	42,89	0,000*
Son kullanma tari- hine bakan	128	85,33	14	9,33	8	5,33	0	0	150	43,47	
Etiketini bakmayan	40	85,10	4	8,51	3	6,38	0	0	47	13,62	
Toplam									345		

\*Satr yüzdesi, <sup>b</sup>Sütun yüzdesi, \*likelihoodratio \*\*Linear-by-LinearAssociation

## TARTIŞMA

Gebelik ve doğum kadın için sağlık hizmetlerinden en sık yararlandığı dönemlerden birisidir. Bu dönem sağlıkla ilgili bilgi ve davranışları öğrenmeye açık olması nedeniyle soy düzeyini artırmada fırsat olarak görülmelidir. Bu sebeple kadının sağlık okuryazarlık düzeyinin bilinmesi önemlidir. Yeni doğum yapmış kadınların SOY düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada %69,3'ü yetersiz SOY a sahipti. %14,5'i sorunlu SOY, %9,6'sı yeterli, %6,7'si ise mükemmel SOY'a sahipti. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Geçerlilik ve Güvenirlilik Çalışmasına göre katılımcıların sağlık okuryazarlığının %13,1'inde yetersiz; %39,6'sında sorunlu, %32,9'unda yeterli, %14,5'inde mükemmel düzeyde olduğu görülmüştür.<sup>19</sup> Pirdal ve ar-

kadaşlarının Türkiye'de gebeler üzerinde yaptıkları çalışma yeterli SOY düzeyini %86,7 bulmuşlardır. Rosliza ve Muhamad tarafından yapılan çalışmada yüksek SOY düzeyleri belirlenirken, Kawasaki ve Ohnishi tarafından yapılmış çalışmalarda ise gebelerin SOY düzeylerinin de düşük olduğu rapor edilmiştir.<sup>11,20-22</sup> Renkert S, Nutbeam D. yaptıkları çalışmalarda yetersiz ve sınırdaki sağlık okuryazarlık düzeyi %29 olarak bulmuşlardır.<sup>23</sup> Kohan ve ark. larının 28 haftanın üzerinde gebeliği olan 150 kadını değerlendiren çalışmalarında gebelerin %34'ünün sağlık okuryazarlık düzeyini düşük bulmuşlardır.<sup>24</sup> Lindau ST ve arkadaşlarının 529 kadını yaptıkları başka bir çalışmada düşük sağlık okuryazarlık düzeyi %40 bulunmuştur.<sup>25</sup> Literatürde farklı sonuçların bildirilmiştir. Bunun nedenlerin-



den biri genel kabul görmüş bir SOY ölçeğinin olmaması ve çalışmalarda kullanılan ölçek değerlendirmelerinin farklı olması olabilir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan daha düşük SOY oranı saptanması nedeni tek merkezli bir çalışma olması ve Adana'daki doğumların büyük kısmının gerçekleştiği hastane olmasına rağmen konum olarak sosyoekonomik düzeyi ve eğitim düzeyi daha dezavantajlı vatandaşlara hizmet vermesi olabilir. SOY bireylerin yaşadıkları yerin kültürel özellikleri, sosyal yapısı ve sağlık sisteminden etkilenmektedir. Sağlıkla belirleyicilerinden birisi olan çevresel faktörlerin, sağlık üzerine etkisi yüksek oranda olmaktadır.<sup>2,26</sup>

Üreme çağında çoğu genç kadının öncesinde bir sağlık problemi olmaması ve sağlık hizmetine ihtiyaç duymamaları nedeniyle SOY düzeylerinin düşük olması beklediğimiz bir durumdu.<sup>27</sup> Çalışmamızda 25-29 yaşları arasında olan kadınların SOY düzeyinin daha düşük olduğu saptandı. En yüksek SOY oranları ise 30 yaş ve üzeri kadınlardaydı. Lupattelli ve ark. çok merkezli olarak yaptıkları çalışmada ve Shieh ve arkadaşlarının klinik tabanlı olarak 2008 yılında ABD'de yaptıkları bir çalışmada da çalışmamızla benzer sonuçlar bulunmuştur.<sup>8,9</sup>

Bu çalışmada öğrenim düzeyi yüksek olan gebelerin SOY düzeylerinin daha yüksek olduğu bulundu. Gebelerin SOY düzeyi ve öğrenim düzeyini karşılaştıran Endres LK ve ark., Cho RN ve ark., Mobley SC ve ark. çalışmalarında benzer sonuçlar bildirilmiştir.<sup>6,27-29</sup>

Çalışma grubumuzda katılımcı kadınların annelerinin öğrenim düzeyi yüksek olanların SOY düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Öğrenim düzeyi yüksek olan annelerin SOY düzeylerinin daha yüksek olması ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları sergilemelerine ve bu durum çocuklarının öğrenim düzeyinin daha yüksek olma ihtimalini ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları konusunda farkındalıklarının artmasına neden olarak SOY düzeylerinin yüksek olmasına katkı sağlamış olabilir.

Çalışmamızda çalışan kadınların SOY düzeyi daha yüksek

bulunmuştur. Endres ve ark. ABD'de yaptıkları çalışmada çalışma hayatında aktif olan gebelerin SOY düzeylerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.<sup>6</sup> Lupattelli ve ark. Çalışmalarında da benzer sonuç bildirmektedir.<sup>9</sup> Sebepleri çalışan kadının sosyalleşme, etkileşime ve çevreyle iletişiminin artması ve kendisine rol model bireylerle karşılaşması olabilir.

Çalışmamızda çekirdek aile yapısına sahip olan kadınların SOY düzeylerinin daha yüksek olduğu bulundu. Geniş ailede yaşayan kadınlar aile büyüklerinin etkisi altında kalabilmekte olup kendilerinin ve bebeklerinin sağlıkları hakkında doğru karar vermeleri zorlaşmaktadır. Bu durumun doğru olmayan bilgi ve tecrübelerin aktarılmasına neden olarak kadınların SOY düzeylerini olumsuz yönde etkilemiş olabilir.

Ekonomik durum düzeyi düşük olanlarda SOY düzeyinin daha düşük olması beklenmektedir. Ekonomik durumu iyi olan kadınlar aynı zamanda daha iyi eğitim alabilmekte ve bu eğitim sonucunda gelir getiren işlerde çalışabilme ihtimalleri artmaktadır. Aynı zamanda ekonomik durumu daha iyi olan kadınlar geçim derdini daha az yaşadıkları için sağlıklarını geliştirmek doğru bilgi bulma arayışına girme ihtimalleri ve dolayısıyla SOY düzeyleri artacaktır. Çalışmamızda elde edilen bulgular literatür ile uyumlu olarak gelir durumu iyi olanların SOY düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Durusu Tanrıöver M ve ark ile Ozdemir H ve ark Türkiye'de yaptıkları iki farklı çalışmada ekonomik durumu iyi olanlarda SOY düzeyinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>19,30</sup> Endres ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da gelir düzeyi iyi olan gebelerin SOY düzeylerinin de yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>6</sup>

Çalışmamızda kadınların gebelikten önceki BKİ'leriyle de SOY arasında da anlamlı bir ilişki bulundu. Gebelikten önce zayıf olanlarda SOY en yüksek seviyedeydi. Bireyin SOY düzeyi arttıkça sağlıklı yaşam biçimi davranışı göstermesi, BKİ'nin düşük olması beklenen bir durumdur.

Değerlendirmemiz neticesinde sağlık okuryazarlığı düzeyinin besinlerin son tüketim tarihine bakma ile ilişkili olduğu, fakat yıllık sağlık kontrolü ve Pap smear testi yapma ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Sağlık okuryazarlığı, algılanan sağlık durumu ile de ilgilidir. Yeterli SOY'a sahip kişilerin, sağlıklarıyla ilgili bilgilere ulaşması, sağlıklarının daha kötüye gittiğini hissetme durumunda ise sağlık problemlerini çözme olasılığı daha yüksektir.<sup>31</sup> Bizim çalışmamızda bu oran %47 idi ve SOY ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Emel Filizin çalışmasında gebe kadınların sağlıkları ile ilgili bir problem olduğunda hekime gitme oranı %75,9 bulunmuştur.<sup>32</sup>

Yetersiz sağlık okuryazarlığı kişilerin sağlık hizmetlerine geç başvurarak erken koruyucu bakım için geç kalmalarına ve hastane yatışlarında artışa neden olmaktadır. Sağlık okuryazarlığının hastane yatış oranları ve acil servis hizmetlerinin kullanımı ile ilgisini araştıran pek çok çalışma, sağlık okuryazarlığının yetersiz olduğu gruplarda sağlık hizmetlerinin kullanımının arttığını göstermektedir.<sup>33</sup>

Düşük SOY düzeyi ile genel sağlığın kötü olması ve sağlık risklerinin fazla olması gibi sağlıkla ilgili olumsuz sonuçlar arasında önemli bir bağ vardır. Çalışma grubumuzda genel sağlık durumunun daha iyi olduğunu belirtenlerde SOY daha yüksek bulundu, kronik hastalığı olanlarda SOY düzeyi daha düşük bulundu. Sorensen ve ark. çalışmalarında SOY düzeyi düşük olanların genel olarak sağlık durumlarının daha kötü olduğunu ve kronik hastalıkların daha fazla görüldüğünü rapor etmişlerdir.<sup>34</sup> Schillinger ve ark. SOY düzeyi düşük olanların sağlık profesyonellerinin söylediklerini anlayamadıklarından dolayı tedavi uyumlarının ve hastalık bakımlarının daha kötü olduğunu bildirmişlerdir.<sup>35</sup> Sudore ve ark.'nın araştırmasında koruyucu hizmetlere erişim son 12 ayda grip aşısı olma durumu ve tıbbi hizmetlere erişim sağlık güvencelerinin olup olmama durumu ile birincil bakıma erişim ise düzenli doktor/sağlık kurumuna gitme durumu ile sorgulandığında yetersiz sağlık okuryazarlığı olan bireylerin tıbbi tedaviye, koruyucu

cu hizmetlere ve birincil bakıma daha az eriştikleri tespit edilmiştir.<sup>36</sup>

Bizim çalışmamızda da kendi kendine meme muayenesi yapan ve pap smear testi yaptırmış olan kadınlarda SOY düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Koruyucu sağlık hizmetlerinin kullanımı ile ilgili Bennett IM ve ark ile Guerra CE ve ark yapmış oldukları çalışmalarda yetersiz SOY olan kişilerde mamografi ile grip aşılamalarının daha düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir.<sup>37,38</sup>

Ambalajlı bir gıda almadan önce etiketinin tamamını okuyanlarda SOY, sadece son kullanma tarihine bakanlardan daha yüksek çıkmış, etikete hiç bakmayanlarda ise en düşük çıkmıştır. Ambalajlı gıda tüketimi tavsiye edilmese de günlük hayatta sık sık almak durumunda kalıyoruz en azından kadınların etiketlerini okuması, içerikleri konusunda haberdar olması, içerikleri daha temiz ürünler seçmelerini sağlayabilir bu da SOY düzeyinin yükseltilmesiyle olacaktır.

Çalışma grubumuzda gebelikleri plansız olanlarda SOY daha düşük düzeydeydi. Lori JR ve ark ile Lupattelli A. ve ark. tarafından gebeler üzerinde yapılan çalışmalarda SOY yüksek olanların gebelik öncesinde danışmanlık hizmetlerinden yararlanma ve gebeliklerinin planlı olma özelliklerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>7,9</sup> Düşük SOY düzeyi olan kadınların tüm sağlık hizmetleri gibi aile planlamasına yönelik hizmetlerden de yeterli düzeyde faydalanamama ve planladıkları bir zamanda gebe kalma ihtimalleri daha fazladır. Gebeliğin planlı olup olmaması sağlık hizmetlerinden yeterince faydalanmayı etkileyen faktörlerden birisidir. Magadi ve ark. yaptıkları çalışmada gebeliğinin planlı olma durumunun doğum öncesi dönemde sağlık hizmetlerinden yararlanmayı olumlu yönde etkileyen önemli faktörlerden birisi olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup> Planlanmayan gebeliklerde doğum öncesi dönemde sunulan sağlık hizmetlerinden etkili şekilde yararlanma olasılığı azalmaktadır. Bu durum gebeliği planlı olmayanlarda SOY düzeyinin düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Kadınlar doğum yöntemine karar verme sürecinde aileleri, arkadaş çevreleri ve medyada yer alan haberlerin etkisi altında kalabilirler. Sezeryan ile doğumun daha güvenli olduğunu düşünme, doğum yöntemleri hakkında yeterince bilgilendirilmeme, doğumhane ve doğum sürecinden korkma gibi nedenler tıbbi neden olmadan gebelerin sezeryan ile doğum yöntemini seçmelerine neden olabilmektedir.<sup>40,41</sup> Doğum şekline karar verilmesinde gebelerin doğru bilgilendirilmeleri ve uygun doğum şekline yönlendirilmeleri önemlidir. Gebelere doğum yöntemi ile ilgili yapılacak bilgilendirme çalışmalarının amacına ulaşmasında ve sağlıkları ile ilgili doğru karar verebilmelerinde SOY önemlidir. Çalışmamızda vajinal yolla doğum yapmak isteyenlerin sağlık okuryazarlıklarının daha yüksek olduğu saptandı ve bu beklenen bir durumdu. Cox'un 2014 yılında ABD'de yaptığı çalışmada gebelerin sağlık ve sayısal okuryazarlık düzeylerinin doğum yöntemine karar vermeyi etkileyen önemli faktörlerden olduğu bildirilmiştir.<sup>42</sup> King TL ve ark. ile Kananikandeh S ve ark. yaptıkları çalışmalarda normal doğum tercih eden kadınların SOY düzeyi daha yüksek bulunmuştur.<sup>43,44</sup>

Aileler küçük çocuklarının günlük temel bakımlarını karşılamak zorundadır ve bunu karşılarken doğru, sağlıklı seçimler yapmada doğru zamanda sağlık kurumuna başvurabilmede aile en çok da annenin SOY becerisini kullanmaktadır. Kummervold PE ve ark ile Ross LA ve ark. çalışmalarında ebeveynlerin sağlık okuryazarlık düzeyleri ile hem kendileri hem de çocuklarının sağlık sonuçları arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.<sup>45,46</sup> Düşük sağlık okuryazarlığına sahip annelerin düşük doğum ağırlıklı bebeklere sahip olma ihtimalinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>47</sup> Sander yetersiz SOY becerisine sahip annelerin yeni doğan bebekler için alınan evde bakım hizmetinden daha az yararlandıklarını göstermiştir.<sup>48</sup> İngiltere'de Sanz E.J. ve ark. yaptıkları çalışmalarında aileleri düşük sağlık okuryazarlık düzeyine sahip Tip 1 diyabetli çocukların HbA1c seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>49</sup> Sanders LM. ve ark. düşük sağlık okuryazarlığı olan ailelerin çocuklarının daha az sağlık sigortasına sahip

olduğu, karşılanmayan sağlık gereksinimlerin olduğu ve düzenli olarak bir çocuk doktoru tarafından değerlendirilmediği çalışmalarında ifade edilmiştir.<sup>48</sup> Kaufman ve ark doğumdan sonra ilk 2 ay emziren veya hiç emzirmeyen annelerin sağlık okuryazarlık düzeyini karşılaştırdıkları çalışmalarında emzirme oranını sağlık okuryazarlığı düşük olanlarda % 23, yüksek olanlarda %54 olarak bulmuştur.<sup>50</sup> Ohnishi ve ark yeterli SOY düzeyine sahip kadınların bebeklerini daha fazla emzirdiklerini, daha az düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebek doğurduklarını ve bebek ölümlerinin daha az olduğunu ifade etmiştir.<sup>11</sup>

Bizim çalışmamızda anne SOY düzeyinin yeni doğan sonuçları açısından bakıldığında erken doğum ve bebeğin yoğun bakım ihtiyacı açısından anlamlı bir fark bulunmazken, SOY düzeyi daha düşük olan kadınların bebeklerinin 1. ve 5.dk APGAR skorları SOY düzeyi yüksek olanlardan anlamlı derecede düşüktü. Erken doğum, DDA bebek ve yoğun bakım ihtiyacı olan bebeğin annenin SOY düzeyinden farklı çıkmasının sebebi bu sonuçların nedenlerinin yeterince irdelenmemesi önlenemez tıbbi nedenlerle olmuş olma olasılığının ekarte edilmemiş olması olabilir.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Ana-çocuk sağlığının korunmasında, geliştirilmesinde ve iyileştirilmesinde SOY düzeyinin yükseltilmesi halk sağlığının önemli konularındandır.

SOY düzeyinin yükseltilmesi için yapılacak çalışmaların ilki kadınların mevcut SOY düzeyinin ölçülmesidir. Birinci basamak sağlık hizmeti sunucularının bireylerin SOY düzeyini ölçmesi, gerek takip gerekse tedaviyi bu düzeye göre anlaşılır kılması ve düşük SOY düzeyi olan kişilere bu konuda eğitimler düzenlemesi önemlidir.

Çalışmayı yaptığımız hastanede SOY düzeyi çok düşük bulundu. Özellikle sosyoekonomik yönden dezavantajlı kişilerin sağlık okuryazarlığını yükseltmek öncelikli hedef olarak kısır döngünün kırılması sağlanmalıdır.

Kadının kendisi ile birlikte ailesinin sağlığından sorumlu olduğu düşünüldüğünde, toplumun SOY düzeyinin yükseltilmesinde kadınlar ön planda tutulmalıdır. Kız çocuklarının okula gönderilmesi için aileler teşvik edilmeli ve buna yönelik hukuksal düzenlemeler yapılmalıdır.

Gebelik döneminde sağlık hizmetlerinden yararlanma sıklığı artmakta olup bu dönem sağlık eğitimi için fırsat olarak görülüp değerlendirilmelidir.

Çok boyutlu bir kavram olan SOY'un yükseltilmesi sosyokültürel yapı, eğitim sistemi ve sağlık sistemi gibi çok yönlü yaklaşımla mümkün olabilir. Yeterli SOY düzeyi, kişilerin sağlık hizmetlerine kolay erişmelerini, koruyucu sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlanmalarını, sağlık bilgilerini doğru anlama ve yorumlayabilmelerini sağlayacaktır. Bununla birlikte tıbbi tedavi uygulama hatalarının azalmasını, acil servis kullanımı ile hastane yatışlarının daha az olmasını sağlayacaktır. Toplumun iyilik halinin geliştirilmesi, sağlıklı yaşam, sağlık kurumuna başvurularında azalma ile sağlık harcamalarında azalma sağlayacaktır. Güçlü nedensel ilişkilerin ortaya konması için kanıt düzeyi yüksek çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Yapılacak çalışmaların çok merkezli yapılması bulguların güvenilirliğini arttıracaktır.

Makalemizin herhangi bir kurum, kuruluş ve kişi ile çıkar çatışması yoktur ve yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Çalışmamız için T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2 Mart 2018 tarihli 75 sayılı izni alınmıştır.**

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Biriminden TTU-2018-10380 no'lu araştırmamıza proje fonu alınmıştır.

#### Kaynaklar

1. Sorensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G. Literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *European journal of public health*, 2015; 25 (6): 1053-1058.
2. Nutbeam D, *Health Promotion Glossary, Health Promotion International*, 1998; 13 (4) : 349-364
3. Kickbusch I, Pelikan LM, Apfel F, Tsouros AD, World Health Organization, Regional Office for Europe, 2013
4. Health CoSDo. Achieving health equity: from root causes to fair outcomes: Commission on Social Determinants of Health, interim statement, 2007
5. Halstead JA. Understanding the impact of health literacy on women's health. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 2009; 38 (5) : 601-12.
6. Endres LK, Sharp LK, Haney E, Dooley SL. Health literacy and pregnancy preparedness in pregestational diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27(2):331-4.
7. Lori JR, Dahlem CHY, Ackah JV, Adanu RM, Examining antenatal health literacy in Ghana, *Journal of Nursing Scholarship*, 2014; 46(6): 432-40.
8. Shieh C, Mays R, McDaniel A, Yu J. Health literacy and its association with the use of information sources and with barriers to information seeking in clinic-based pregnant women. *Health care for women international*, 2009; 30(11): 971-88.
9. Lupatelli A, Picinardi M, Einarsen A, Nordeng H, Health literacy and its association with perception of teratogenic risks and health behavior during pregnancy, *Patient education and counseling*, 2014; 96(2):171-75
10. Erişim: <http://www.unesco.org.tr/Pages/48/10/E%CA4%9Fitim> Erişim tarihi:05.02.2018
11. Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus Ve Sağlık Araştırması, Ankara, 2013 Erişim: [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA\\_2013\\_ana\\_rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf) Erişim Tarihi:05.09.2018.
12. Ohnishi M, Nakamura K, Takano T. Improvement in maternal health literacy among pregnant women who did not complete compulsory education: policy implications for community care services, *Health Policy*; 2005;72(2):157-64.
13. Baker LM, Wilson FL, Nordstrom CK, Legwand C, Mothers' knowledge and information needs relating to childhood immunizations, *Issues in comprehensive pediatric nursing*, 2007;30(1-2):39-53.
14. Mojovino J., Influence of maternal health literacy on healthy pregnancy and pregnancy outcomes of women attending public hospitals in Ibadan, Oyo State, *African Research Review*, 2011;5(3).
15. TC Sağlık Bakanlığı (2014), Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/dogumonubakim.pdf> Erişim Tarihi:10.06.2018
16. OM (Institute of Medicine) Nutrition During Pregnancy. Washington, DC: National Academy Press, 1990
17. <http://tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelErişim>: 05.06.2017
18. Okyay P, Abacıgil F, Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması, 2016
19. Durusu Tanrıöver M, Yıldırım H, Demiray F, Çakır B, Akalın H. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırması, Ankara, Sağlık-Sen Yayınları, 2014
20. Yalçın BM, Pirdal H, Ünal M. Gebelerin gebelik izlemleri, gebelikleri ile ilgili bilgi düzeyleri ve etkileyen faktörler, *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 2016, 20(1):7-15.
21. Rosliza A, Muhamad J. Knowledge, attitude and practice on antenatal care among Orang Asli women in Jempol, Negeri Sembilan. *Malaysian J Public Health Med*, 2011;11(2):13-21.
22. Kawasaki R, Ito H, Ohnishi M. Factors associated with maternal health knowledge among pregnant women in a remote region of Paraguay. *J Health & Human Ecology*, 2015;81(2):56-67.
23. Hom JM, Lee JY, Divaris K, Baker AD, Vann Jr WF. Oral health literacy and knowledge among patients who are pregnant for the first time, *The Journal of the American Dental Association*, 2012;143(9):972-80.
24. Renkert S, Nutbeam D. Opportunities to improve maternal health literacy through antenatal education: an exploratory study, *Health Promotion International*, 2001;16(4):381-8.
25. Lindau ST, Tomori C, Lyons T, Langseth L. The association of health literacy with cervical cancer prevention knowledge and health behaviors in a multiethnic cohort of women. *American journal of - Elsevier*, 2002
26. Takano T, Nakamura K. An analysis of health levels and various indicators of urban environments for Healthy Cities projects. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 2001;55(4):263-70.
27. Cho RN, Plunkett BA, Wolf MS, Simon CE, Grobman WA. Health literacy and patient understanding of screening tests for aneuploidy and neural tube defects. *Prenatal diagnosis*, 2007;27(5):463-7.
28. Mobley SC, Thomas SD, Sutherland DE, Hudgins J, Ange BL, Johnson MH. Maternal health literacy progression among rural perinatal women. *Maternal and child health journal*, 2014; 18(8):1881-92.
29. LeVine RA, LeVine SE, Rowe ML, Schnell-Anzola B. Maternal literacy and health behavior: a Nepalese case study. *Social science & medicine*. 2004; 58(4): 863-77.
30. Ozdemir H, Alper Z, Uncu Y, Bilgel N. Health literacy among adults: a study from Turkey. *Health education research*. 2010; 25(3): 464-477.
31. Scott TL, Gazmararian JA, Williams MV, Baker DW. Health literacy and preventive health care use among Medicare enrollees in a managed care organization. *Medical care*, 2002, 40(5):395-404.
32. Filiz E. Sağlık Okuryazarlığının Gebelik ve Sağlık Algısı ile İlişkisi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Doktora Tezi, 2015, Konya
33. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K, Low Health Literacy and Health Outcomes: An Updated Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2011;155:97-107
34. Sorensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *European journal of public health*, 2015, 25(6):1053-8.
35. Schillinger D, Bindman A, Wang F, Stewart A, Piette J. Functional health literacy and the quality of physician-patient communication among diabetes patients. *Patient education and counseling*. 2004;52(3):315-23.
36. Sudore RL, Mehta KM, Simonsick EM, Harris TB, Newman AB, Satterfield S, Rosano C, Rooks RN, Rubin SM, Ayonayon HN, Yaffe K. Limited literacy in older people and disparities in health and healthcare access. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(5):770-6.
37. Bennett IM, Chen J, Soroui JS, White S. The contribution of health literacy to disparities in self-rated health status and preventive health behaviors in older adults. *Ann Fam Med*, 2009;7:204-11
38. Guerra CE, Krumholz M, Shea JA. Literacy and knowledge, attitudes and behavior about mammography in Latinas. *J Health Care Poor Underserved*; 2005;16: 152-66.
39. Magadi MA, Madise NJ, Rodrigues RN. Frequency and timing of antenatal care in Kenya: explaining the variations between women of different communities. *Social science & medicine*, 2000; 51(4): 551-61.
40. Ergöl Ş, Kürtüncü M. Bir Üniversite Hastanesinde Kadınların Sezaryen Doğum Tercihlerini Etkileyen Faktörler. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2014;1(3).
41. Yaşar Ö, Şahin Fk, Coşar E, Köken Gn, Cevrioğlu As. Primi par kadınların doğum tercihleri ve bunu etkileyen faktörler. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2007;17(6):414-20.
42. Cox KJ, Counseling women with a previous cesarean birth: Toward a shared decision-making partnership. *Journal of midwifery & women's health*, 2014;59(3):237-45.
43. King TL. Can a vaginal birth after cesarean delivery be a normal labor and birth? Lessons from midwifery applied to trial of labor after a previous cesarean delivery. *Clinics in perinatology*, 2011;38(2):247-63
44. Kananikandeh S. Persuading Iranian Women toward Normal Vaginal Delivery: Using Pictorial Perception of the Labour Process. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2018;6(6):1145-52.
45. Kummervold, P.E., Chronaki, C.E., Lausen, B., Prokosch, H.U., Rasmussen, J., Santana S., et al., eHealth trends in Europe 2005-2007: A Population Based Survey. *Journal of Medical Internet Research*, 2008; 10(4).
46. Ross LA., Frier, BM, Kelnar CH, Deary IJ. Child and Parental Mental Ability and Glycaemic Control in Children With Type 1 Diabetes. *Diabet Med*, 2001; 18 (5):364-369.
47. Kohan S, Ghasemi S, Dodangeh M. Associations between maternal health literacy and prenatal care and pregnancy outcome. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2007; 12(4): 146-52.
48. Sanders, L.M., Lewis, J., Brosco, J.P. Low Caregiver Health Literacy: Risk Factor For Child Access to A Medical Home. In *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*, 2005;15.
49. Sanz, E.J. Concordance and Children's Use of Medicines. *BMJ*, 2003; 327, 858-860.
50. Kaufman H, Skipper B, Small L, Terry T, McGrew M. Effect of literacy on breast-feeding outcomes. *Southern Medical Journal*, 2001;94(3):293-296

# Antiviral Activity and Wound Healing Potential of a Traditionally Used Herbal Oil Blend

## Geleneksel Kullanıma Sahip Bitkisel Bir Yağ Karışımının Yara İyileşmesine Etkileri ve Antiviral Aktivitesi

Sevinç Yanar<sup>1,\*</sup>, Elvan Şahin<sup>1</sup>, Burçin Asutay<sup>2</sup>, Ahmet Özbek<sup>3,4</sup>, Fikretin Şahin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Yeditepe University Faculty of Engineering and Architecture, Department of Genetics and Bioengineering, Istanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sakarya, Türkiye (Former address)

<sup>4</sup> Altınbaş University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Sevinç Yanar**

Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Sakarya, Turkey

T: +90 533 268 59 03

E-mail : [sevinyanar@sakarya.edu.tr](mailto:sevinyanar@sakarya.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received : 05.04.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 19.07.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Sevinç Yanar <https://orcid.org/0000-0002-6438-7385>, [sevinyanar@sakarya.edu.tr](mailto:sevinyanar@sakarya.edu.tr)

Elvan Şahin <https://orcid.org/0000-0001-8585-9903>, [elvansahin@sakarya.edu.tr](mailto:elvansahin@sakarya.edu.tr)

Ahmet Özbek <https://orcid.org/0000-0001-8938-6533>, [ahmet.ozbek@altinbas.edu.tr](mailto:ahmet.ozbek@altinbas.edu.tr)

Burçin Asutay <https://orcid.org/0000-0002-0253-8336>, [burcin.keskin@yeditepe.edu.tr](mailto:burcin.keskin@yeditepe.edu.tr)

Fikretin Şahin <https://orcid.org/0000-0003-1503-5567>, [fsahin@yeditepe.edu.tr](mailto:fsahin@yeditepe.edu.tr)

Cite this article/Atf: Yanar S, Şahin E, Asutay B, Özbek A, Şahin F. Antiviral Activity and Wound Healing Potential of a Traditionally Used Herbal Oil Blend.

Sakarya Med J 2022 ;12(4): 616-623 DOI: 10.31832/smj.1097068

\* This article is based on Sevinç Yanar's M.Sc thesis (YÖK number: 396476) conducted in the Department of Histology and Embryology in Medical Faculty of Sakarya University

### Abstract

Objective	Complementary and alternative medicine (CAM) has an increasing usage in the last decades throughout the world. Herbal medicine, the most preferred CAM, is used in the treatment of various disorders by approximately eighty percent of the world's population. In this study, it was aimed to determine the antiviral activity and wound healing potential of a special herbal oil blend prepared from <i>Olea europaea</i> , <i>Nigella sativa</i> and <i>Rosmarinus officinalis</i> that has been used for centuries in Middle and East Anatolia.
Materials and Methods	The nontoxic concentration of herbal blend was determined by MTS assay. This concentration was investigated for its wound healing potential using in vitro scratch assay on HaCaT cells. A scratch was made on cultured keratinocyte cell layer and the herbal blend was added to medium. Pictures of cells were taken at different time points. The antiviral activity was determined using Adenovirus type 5 and Poliovirus type 1 on HEp-2 cells. Virus titer was calculated by Spearman-Kärber method.
Results	The nontoxic concentration of the blend was found to show statistically higher wound healing rate in compare to control group at the end of 12, 24 and 36 hours. According to antiviral efficacy test, four log of reduction in virus titer was seen, which meant that the mixture was quite effective against the viruses used in the study.
Conclusion	The study shows that the special herbal blend speed up wound healing rate and it also has antiviral activity.
Keywords	<i>Olea europaea</i> ; <i>Nigella sativa</i> ; <i>Rosmarinus officinalis</i> ; antiviral; wound healing

### Öz

Amaç	Modern tıp yöntemlerine ek olarak kullanılan tedavi yöntemlerini tanımlayan Geleneksel, Tamamlayıcı ve Alternatif tıp (GTAT) kullanımında son yıllarda dünya genelinde bir artış meydana gelmiştir. En sık kullanılan GTAT yöntemlerinden biri olan bitkisel tıp dünya nüfusunun yaklaşık yüzde sekseni tarafından çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, geleneksel tıpta çok yönlü etkileriyle bilinen <i>Olea europaea</i> , <i>Nigella sativa</i> ve <i>Rosmarinus officinalis</i> bitkilerinden özel olarak hazırlanan, Orta ve Doğu Anadolu'da yüzyıllardır kullanılan bir yağ karışımının antiviral etkisinin ve yara iyileşme sürecine katkısının araştırılması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmanın ilk aşamasında, yağ karışımının hücrelere toksik olmayan dozu MTS testi ile belirlendi. Belirlenen dozda yağ karışımının in vitro scratch (çizik) testi kullanılarak HaCaT hücrelerinde yara iyileşmesine etkisini incelendi. Bunun için, kültüre edilmiş keratinosit hücre tabakasında çizik oluşturulduktan sonra yağ kombinasyonu uygulandı ve farklı zaman aralıklarında hücrelerin fotoğrafları çekildi. Yağ karışımının antiviral etkinliği ise HEp-2 hücrelerinde Poliovirüs tip 1 ve Adenovirüs tip 5 kullanılarak araştırıldı. Virüs titresi Spearman-Kärber metodu kullanılarak hesaplandı.
Bulgular	Toksik etkisi olmadığı belirlenen %0,005'lik yağ kombinasyonu uygulanan grupta yara kapanma hızının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 12., 24. ve 36. saat sonunda istatistiksel olarak önemli derecede fazla olduğu tespit edildi. Antiviral etkinlik analizi sonucunda yağ karışımının virüs titresinde en az dört log azalmaya neden olarak Poliovirüs tip 1 ve Adenovirüs tip 5 virüslerine karşı oldukça etkili olduğu ortaya kondu.
Sonuç	Çalışma sonuçları yağ karışımının yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olduğunu ve antiviral aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.
Anahtar Kelimeler	<i>Olea europaea</i> ; <i>Nigella sativa</i> ; <i>Rosmarinus officinalis</i> ; antiviral; yara iyileşmesi



## INTRODUCTION

Complementary and alternative medicine (CAM) describes a set of treatment methods used in addition to or in place of modern medical treatment. CAM applications are widely used all over the world and in all age groups. It is reported that the frequency of use is twice as high in diseases such as various types of cancer, multiple sclerosis, rheumatological diseases, HIV infection and asthma.<sup>1</sup> In recent years, it has been observed that there has been an increase in the use of CAM all over the world, both for the protection of health and the treatment of various diseases. In addition to its use among the public, CAM has become very popular in the biomedical literature. This popularity includes many factors; easy access to complementary and alternative treatment products, the belief of the society that alternative medicine is effective, unmet health needs, sociocultural characteristics, behaviors and attitudes.<sup>2</sup>

Herbal medicine is one of the most commonly used CAM methods all over the world. It is estimated that eighty percent of the world's population still uses herbal products to protect their health and treat various ailments.<sup>3</sup> In particular, herbal therapies are frequently used in the treatment of diseases such as cancer and migraine, chronic diseases such as diabetes, high blood pressure, bronchial asthma, epilepsy, and common diseases such as upper respiratory tract infections.<sup>4</sup> In recent years, herbal therapy has gained popularity again due to factors such as the serious side effects of synthetic drugs, the inability to fully heal many chronic diseases with modern medicine methods, and the thought that natural products will be effective and harmless.<sup>5</sup>

*Olea europaea* (*O. europaea*, *olive*) is a plant whose strong antioxidant effect has been proven by various studies<sup>6</sup>, besides, it has antimicrobial properties.<sup>7</sup> It has been shown to have versatile biological effects such as antithrombotic, anti-inflammatory, hypocholesterolemic, antimicrobial and antiviral properties.<sup>8</sup> It has also been stated that olive is used as hypotensive, hypoglycemic, antihelmentic, an-

tiseptic and also against hair loss.<sup>9</sup> Scientific studies with *Nigella sativa* (*N. sativa*) have shown that it has anticarcinogenic<sup>10</sup>, antitumoral<sup>11</sup>, antiulcerogenic<sup>12</sup>, antibacterial<sup>13</sup>, anti-inflammatory, analgesic<sup>14</sup>, antioxidant<sup>15</sup>, hypoglycemic<sup>16</sup> and immune system booster effects.<sup>17</sup> Similarly, *Rosmarinus officinalis* L. (*R. officinalis*, *rosemary*) is a plant whose antibacterial, antioxidant, antiviral, and immunogenic effects have been shown by several studies, and it also has hemorrhagic, antiseptic, stomach-healing and carminative effect.<sup>18</sup> In addition, essential oils and extracts obtained from *R. officinalis* have been shown to possess number of important biological activities such as anticancer, antimicrobial, anti-HIV.<sup>19</sup> So far, there have been a number of studies conducted to investigate these plants individually, but their effectiveness as a combination has not been searched. This is the first study demonstrating the antiviral activity and wound healing effect of the specially prepared oil blend from *O. europaea*, *N. sativa* and *R. officinalis*, which are used in the treatment of many ailments in Central and Eastern Anatolia for many years.

## MATERIAL and METHODS

### Cell lines and viruses

HaCaT cells (CVCL-0038) were used for cell viability and scratch assay experiments. HEp-2 cells (ATCC CCL-23) were used for antiviral activity tests. HaCaT cells were maintained in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; Sigma-Aldrich, USA) whereas HEp-2 cells were maintained in Minimum Essential Medium (MEM; Sigma-Aldrich, USA). Both of the media were supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and 1% Penicillin-Streptomycin Amphotericin (PSA). The cultures were maintained at 37 °C in a humidified incubator with 5% CO<sub>2</sub>.

Adenoid 75 strain of Human Adenovirus Type 5 (ATCC VR-5) and Chat strain of Human Poliovirus Type 1 (ATCC VR-1562) viruses were used for determining antiviral activity of the oil blend.

### Preparation of herbal oil blend

The oil combination prepared from *O. europaea*, *N. sativa* and *R. officinalis* was used for the experiments (NBV, Konya, Turkey). The mixture was prepared using one unit of *O. europaea* oil, two units of *N. sativa* and two units of *R. officinalis* oils. *N. sativa* and *R. officinalis* oils were obtained by distillation method, whereas *O. europaea* was obtained by cold press extraction method. Due to its dominant and intense nature, one unit of olive oil was used while two units from other oils were used. *O. europaea* oil was obtained from its fruits, *N. sativa* oil was from seeds and *R. officinalis* oil was from the leaves.

### Analysis of cell viability

After the oil blend was diluted with Tween 80 (Merck, Darmstadt, Germany) 10%, 5%, 0.5%, 0.05% and 0.005% concentrations were prepared using DMEM. Cell viability was determined by MTS assay. Briefly, HaCaT cells were seeded on 96-well culture plates at a density of  $3 \times 10^3$  cells/well. After adherence, the cells were treated with increasing concentrations of herbal oil blend for 24, 48 and 72 h. At the end of the incubation period, 10  $\mu$ l of MTS reagent (Sigma-Aldrich, USA) was added to the wells with 100  $\mu$ l medium. After 3 hours of incubation at 37°C, the absorbance of each well was measured at 490 nm using an ELISA plate reader. The most effective concentration was selected for further experiments.

### In vitro scratch assay

The effect of oil blend on the proliferation/migration capabilities of HaCaT cells was assessed using a scratch wound healing assay. The cells were seeded into 12-well tissue culture dish at a concentration of  $1 \times 10^5$  cells/well. After incubation for 24 hours at 37°C, a linear wound was generated in the monolayer with a sterile plastic pipette tip. The wells were washed by PBS in order to remove any cellular debris. The medium containing 0.005% of oil combination was added to the wells. At the end of 0, 12, 24 and 36 hours, images from the scratched areas were photographed to estimate the relative migration of cells. The data were analyzed

using Image-J software. The experiments were performed in triplicate.

### Preparation of infected HEp-2 cell cultures

After incubation in MEM for 24 hours, passage of HEp-2 cells at 1:4 in culture flasks was infected by Poliovirus Type 1 (PV-1) and Adenovirus Type 5 (AV-5) to prepare viral stocks. Cytopathic effect (CPE) of the stocks was controlled by microscopy. At 50–75% CPE, the cells were added to 10% FBS and then frozen at -80 °C. After a freeze-thaw cycle, supernatant of the infected cells was collected by centrifugation for 30 minutes at 3300 rpm and 4°C. The debris was discarded and the supernatant was used as virus stocks for further experiments. To measure virus titer, HEp-2 cells were seeded into 96-well plates at a density of  $2 \times 10^4$  cells/well and incubated at 37 °C for 24 hours. Each individual sample was serially diluted from 10–1 to 10–9 in 10-fold increments. Each dilution was inoculated into HEp-2 cells and incubated for 3 days at 37 °C. PV-1 and AV-5 titers in the cell culture were calculated by Spearman–Karber method.<sup>20</sup>

Antiviral effects of oil blend on Poliovirus and Adenovirus HEp-2 cells were treated with 0.005% of oil combination for 5 and 60 minutes. The cells were then seeded into 96-well plates at a density of  $2 \times 10^4$  cells/well in MEM with 2% FBS and incubated at 37 °C. After PV-1 and AV-5 were serially diluted from 10<sup>-1</sup> to 10<sup>-9</sup> in 10-fold increments, diluted viruses were treated with 0.005% of oil combination for 5 and 60 minutes. Each dilution was inoculated into HEp-2 cells and incubated for 72 hours at 37°C. PV-1 and AV-5 titers in the cell culture were calculated by Spearman-Karber Method.<sup>20</sup>

### Statistical Analysis

GraphPad Prism 9.1.0 (La Jolla, CA, ABD) was used to perform statistical analysis. One-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's test was used. P values less than 0,05 were considered as statistically significant.



## RESULTS

### Cytotoxic effect of oil combination

The cytotoxic effect of oil blend on the proliferation of HaCat cells was evaluated to determine the suitable concentration and exposure time for further experiments. MTS assay performed 24, 48 and 72 hours after the cells were incubated with different concentrations of oil combinations showed that the 0.005% combination increased cell viability statistically significantly ( $p < 0,05$ ) at each time point. The viability of HaCat cells was statistically significantly reduced at 0.05% and higher concentrations of oil blend ( $p < 0,05$ ). Therefore, 0.005% concentration of the blend was chosen for further analysis to evaluate its wound healing potential and antiviral activity. Figure 1 shows the effect of increasing oil combination concentrations on cell viability.

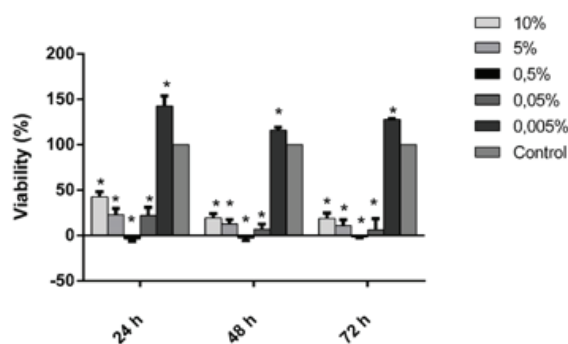


Figure 1. HaCat cell viability at different concentrations of the oil combination ( $p < 0,05$ )

### Evaluation of the wound healing effect of oil blend

The effect of the 0.005% concentration of oil combination on wound healing was evaluated using an in vitro scratch assay. The scratch assay, one of several in vitro assays used for wound healing, is a valuable and inexpensive tool for obtaining initial insights into how various compounds may affect new tissue formation. The assay covers the second phase of wound healing characterized by proliferation and migration of either keratinocytes or fibroblasts.<sup>21</sup> It was observed that the scratch was almost completely closed after 24 hours in the oil treated group, while in the

control group it was not closed yet after 24 hours. Thus, the oil treatment restored the cells to a confluent or near-confluent state within 24 hours, in contrast to the control cells. At the end of 36 hours, it was seen that the closure of the scratch, which was completely closed in the treated group, was not completed in the control group (Figure 2).

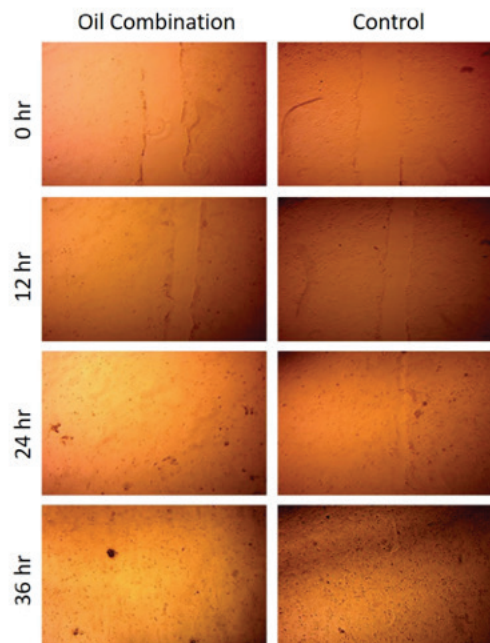


Figure 2. In vitro scratch assay images of 0.005% oil blend treated and control group. The images were taken by invert microscope immediately after the scratch was made and after 12, 24 and 36 hours

The images taken from the scratched areas of cells were analyzed using Image-J software to measure the rate of closure of the wounds. By measuring the closure amount of the scratches from the beginning to the 36th hour, the % migration rates of the cells were calculated and the graphs showing the percentage of wound closure were drawn as depicted in figure 3. It was observed that from the 12th hour, the oil blend increased the wound closure rate statistically significantly compared to the control group ( $p < 0,05$ ).

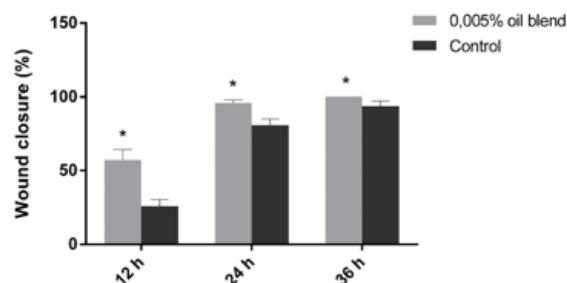


Figure 3. The rate of wound closure in oil blend treated group in compare to control cells at the end of 12, 24 and 36 hours ( $p < 0.05$ )

#### Assessment of the antiviral activity of oil combination

After a serial dilution, collected viral stocks were inoculated into HEp-2 cells and the titers of the stocks were calculated. Initial PV-1 and AV-5 viral titers were determined as 5.2 log(10)/ml and 5.5 log(10)/ml, respectively. Viruses were exposed to nontoxic concentration of oil combination for 5 and 60 minutes. After 72 hours of incubation, the antiviral effects were determined by the 50% tissue culture-infected dose (TCID<sub>50</sub>) and the virus-induced cell death was recorded by observing cell morphology under inverted light microscope. Table 1 shows the antiviral test results after exposure of oil combination at 72 hours. The test revealed that the oil blend showed similar antiviral effect against PV-1 and AV-5. Both viral titers were decreased at least 4.0 log(10)/ml in the treated groups. Rate of decline in virus titers between wells were calculated by observing cell deaths under microscope. PV-1 virus titer decreased to 1.2 and 1.0 log(10)/ml when they were treated for 5 and 60 minutes, respectively. AV-5 virus titer decreased to 1.5 log(10)/ml when they were treated for both 5 and 60 minutes. The combination showed the highest antiviral activity against PV-1 (4.2 log(10)/ml) when treated for 60 minutes. Based on US Environmental Protection Agency (EPA) guidelines, when cytotoxicity is evident, it has to be shown at least a 3-log reduction in virus titer beyond the cytotoxic level. Thus, it has been clearly demonstrated that the oil blend has antiviral activity against both viruses.

**Table 1.** Antiviral test results of oil combination against adenovirus type 5 (AV-5) and poliovirus type 1 (PV-1).

Chat strain of Human Poliovirus Type 1 (ATCC VR1562)	Reference virus	Oil combination	
Virus titera	5.2	5 min	60 min
Oil blend treated virus titer <sup>b</sup>		1.2	1.0
The rate of decline in virus titer <sup>c</sup>		4.0	4.2
Adenoid 75 strain of Human Adenovirus Type 5 (ATCC VR5)	Reference virus	Oil combination	
Virus titera	5.5	5 min	60 min
Oil blend treated virus titer <sup>b</sup>		1.5	1.5
The rate of decline in virus titer <sup>c</sup>		4.0	4.0
a Logarithmic TCID <sub>50</sub> value of virus per milliliter			
b Logarithmic TCID <sub>50</sub> value of oil blend treated virus at different times			
c Logarithmic TCID <sub>50</sub> ratio between virus titer and treated viral titer			

#### DISCUSSION

Herbal extracts have been used in wound healing for centuries. Some plants are used in the treatment of fresh wounds, while others are used in the treatment of chronic wounds.<sup>22</sup> When ancient medicine is examined, it is seen that olive oil (*O. europaea*) is used in the preparation of medicines such as ointments and in the treatment of wounds and burns.<sup>23</sup> Various studies showing the effectiveness of *O. europaea* on wound healing, has pointed out its usage as a treatment on skin ulcers and inflammatory wounds. Koca et al. investigated the wound-healing effect of n-Hexane and aqueous extracts prepared from the leaves of *O. europaea* using an in vivo wound model. The findings of the study showed the great healing potential of n-Hexane extract. As a result of the analysis of the aqueous extract, secoiridoid oleuropein (4.6059%) was determined as the major active ingredient.<sup>24</sup>

Studies conducted to examine the effect of *N. sativa* on wound healing have revealed that the plant has this potential.<sup>25</sup> Yaman et al. compared the effects of *N. sativa* and silver sulfadiazine on the healing of burn wounds in rats and revealed that *N. sativa* significantly accelerated wound healing compared to other groups.<sup>26</sup> Abu-Zinadah, on the

other hand, investigated the contribution of *N. sativa* oil to wound healing in rabbits with a burn model and found that it accelerated the healing process.<sup>27</sup> *R. officinalis* is among the plants used in the treatment of various wounds. Especially in Jordanian folk medicine, this plant is frequently used in wound treatment. Abu-Al-Basal investigated the curative effect of the aqueous extract and essential oil of *R. officinalis* on diabetic BALB/c mice. As a result of his research, it was revealed that essential oil is the most effective in the healing of diabetic wounds. Thus, this study provided scientific evidence for the traditional use of *R. officinalis* in wound healing.<sup>28</sup> The effects of each of the three plants individually have been revealed in various studies. In this study, the effect of the combination was demonstrated for the first time. Results of the study revealed that the mixture accelerated wound healing statistically significantly. It could be speculated that the blend is more effective than the use of these plants individually, yet needs to be proven by further detailed studies.

With the determination that sixty percent of the diseases in developed countries are caused by viral infections, studies on the development of active drugs against viruses have accelerated and many plants have been tested to detect their antiviral activities.<sup>29</sup> Many studies have shown that *O. europaea* has antiviral properties.<sup>30</sup> Lea-Huang et al., showed that the olive leaf has high antiviral properties against Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1).<sup>31</sup> Micol et al. investigated the efficacy of oleuropein, obtained from olive leaves, against viral haemorrhagic septicaemia virus (VHSV) and showed that oleuropein inhibited the infectivity of the virus.<sup>32</sup> Yamada et al. proved that a small phenolic compound called hydroxytyrosol found in olive leaves and fruit inactivates Newcastle disease virus and influenza A viruses including H1N1, H3N2, H5N1, and H9N2 subtypes.<sup>33</sup>

In studies with a variety of viruses to determine the antiviral activity of *N. sativa*, it has been revealed that this plant and its seeds are quite effective against viruses<sup>34</sup>. Salem and

Hossain examined the antiviral effect of oil obtained from *N. sativa* seeds in their study using murine cytomegalovirus (MCMV) as a model and showed that the oil has a very strong antiviral effect against MCMV.<sup>35</sup> Zaher et al. showed that *N. sativa* seeds have antiviral activity against Infectious Laryngo-Tracheitis Virus (ILT).<sup>36</sup> *R. officinalis* is one of the many other plants whose antiviral properties have been investigated. In a study, where eighteen plants were tested to determine their antiviral activity against Herpes simplex virus (HSV), the essential oil of *R. officinalis* has been showed to have partial effect against this virus.<sup>37</sup> The antiviral effect of *R. officinalis* essential oil on HSV was also shown by the study of Minami et al.<sup>38</sup> In addition, carnosol and carsonic acid, components of *R. officinalis* extract, have been shown to have efficacy in preventing the transmission of HIV virus.<sup>39</sup>

Based on the results of studies proving the antiviral effects of *O. europaea*, *N. sativa* and *R. officinalis*, in the current study, the antiviral effectiveness of the oil combination prepared from these three plants was demonstrated using AV-5 and PV-1. Even though the antiviral activity of these plants have been investigated on some viruses, the antiviral effect of the oil blend on these two viruses was studied for the first time in this study. The analyzes revealed that the oil combination caused at least 4 log reductions in the titer of the virus, with a significant statistical difference compared to the control group. This result demonstrated the highly potent antiviral activity of the mixture.

## CONCLUSION

As a result, the oil combination prepared from *O. europaea*, *N. sativa* and *R. officinalis* with a special ratio (1:2:2) accelerates wound healing significantly. The oil blend, which has been traditionally used in Central Anatolia for centuries, also exhibits strong antiviral properties. Considering these effects, it is concluded that the herbal blend could be used as an agent for wound healing or viral infections. It may also be used as a disinfectant. Future in vivo studies will further strengthen these data and contribute to the ex-

pansion of the use of the combination and its inclusion in treatment regimens.

#### **Financial Support**

No financial support was received for this research.

#### **Conflicts of Interest**

None declared.

#### **Declaration of Contribution**

The authors confirm contribution to the paper as follows: EŞ, AÖ and SY designed the study; SY and BA performed the experiments; SY, BA and EŞ interpreted the data; SY and BA scanned the literature; SY wrote the manuscript in consultation with EŞ, AÖ and FŞ.

#### **Ethics Committee Approval**

Ethics approval was not required for this study.

## References

- Keene MR, Heslop IM, Sabesan SS, Glass BD. Complementary and alternative medicine use in cancer: A systematic review. *Complementary therapies in clinical practice* 2019; 35:33-47.
- Herman CJ, Allen P, Hunt WC, Prasad A, Brady TJ. Use of complementary therapies among primary care clinic patients with arthritis. *Prev Chronic Dis* 2004; 1(4):12.
- Luo H, Vong CT, Chen H, Gao Y, Lyu P, Qiu L, et al. Naturally occurring anti-cancer compounds: shining from Chinese herbal medicine. *Chinese medicine* 2019; 14(1): 1-58.
- Wang S, Long S, Deng Z, Wu W. Positive role of Chinese herbal medicine in cancer immune regulation. *The American Journal of Chinese Medicine* 2020; 48(07): 1577-1592.
- Şarıßen Ö, Çalışkan D. Fitoterapi; bitkilerle tedaviye dikkat. *STED* 2005; 14:182-187.
- Nicoli F, Negro C, Vergine M, Aprile A, Nutricati E, Sabella E, et al. Evaluation of phytochemical and antioxidant properties of 15 Italian *Olea europaea* L. cultivar leaves. *Molecules* 2019; 24(10): 1998.
- Borges A, José H, Homem V, Simões M. Comparison of Techniques and Solvents on the Antimicrobial and Antioxidant Potential of Extracts from *Acacia dealbata* and *Olea europaea*. *Antibiotics* 2020; 9(2): 48.
- Aktaş B, Basmacıoğlu Malayođlu H. Zeytinyağı işleme yan zeytin yaprağı ile zeytin karıyusunun antimikrobiyal ve antioksidan etkileri. *Hayvansal Üretim* 2011; 52(11): 49-58.
- Elbossaty W. Hypoglycemic Influence of Phytochemical Compounds of Medicinal Plants and their Mechanism Action. *Health Science Journal* 2021; 15(3): 1-4.
- Kasab AO, Chunnakannu K, Chen D, Svanandam A, Tejwani S, Menon M, et al. Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 7782-7788.
- Ansary J, Giampieri F, Forbes TY, Regolo L, Quinzi D, Gracia Villar S, et al. Nutritional value and preventive role of *Nigella sativa* L. and its main component thymoquinone in cancer: an evidenced-based review of preclinical and clinical studies. *Molecules* 2021; 26(8): 2108.
- Kanter M, Coşkun Ö, Budancamanak M. Hepatoprotective Effects of *Nigella Sativa* L and *Urtica Dioica* L on Lipid Peroxidation, Antioxidant Enzyme Systems and Liver Enzymes in Carbon Tetrachloride-Treated Rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11:42, 6684-6688.
- Halawani E. Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* L. and their interaction with some antibiotics. *Advances in Biological Research*. 2009; 3(5-6): 148-152.
- Abdel-Fattah AFM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone in mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 400: 89-97
- Bordoni L, Fedeli D, Nasuti C, Maggi F, Papa F, Wabitsch M, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of *N. sativa* oil in human pre-adipocytes. *Antioxidants* 2019; 8(2): 51.
- Akhtar MT, Siddique AB, Sultana N, Irfan MI, Qadir R, Saleem S, et al. Hypoglycemic Potential of Combined Methanolic Extract of Seeds of *Nigella sativa* (Black Cumin) and *Cicer Arietinum* (Chickpea). *Pakistan Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2021; 2(2): 261-285.
- Salem ML. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(13-14): 1749-1770
- Nieto G, Ros G, Castillo J. Antioxidant and antimicrobial properties of rosemary (*Rosmarinus officinalis*, L.): A review. *Medicines* 2018; 5(3): 98.
- Allegra A, Tonacci A, Pioggia G, Musolino C, Gangemi S. Anticancer activity of *Rosmarinus officinalis* L.: mechanisms of action and therapeutic potentials. *Nutrients* 2020; 12(6): 1739.
- Hamilton MA, Russo RC, Thurston RV. Trimmed Spearman-Kärber method for estimating median lethal concentrations in toxicity bioassays. *Environ Sci Technol* 1977; 11(7):714-719
- Gurtner GC, Werner S, Barrando, Y, Longaker M T. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008; 453(7193): 314-321.
- Hajjalayani M, Tewari D, Sobarzo-Sanchez E, Nabavi SM, Farzaei M.H, Abdollahi M. Natural product-based nanomedicines for wound healing purposes: therapeutic targets and drug delivery systems. *International journal of nanomedicine* 2018; 13: 5023.
- Elnahas RA, Elwakil BH, Elshewemi SS, Olama ZA. Egyptian *Olea europaea* leaves bioactive extract: Antibacterial and wound healing activity in normal and diabetic rats. *Journal of traditional and complementary medicine* 2021; 11(5): 427-434.
- Koca U, Süntar I, Akkol EK, Yilmazer D, Alper M. Wound repair potential of *Olea europaea* L. leaf extracts revealed by in vivo experimental models and comparative evaluation of the extracts' antioxidant activity. *J Med Food* 2010; 14(1-2):140-6.
- Sallehuddin N, Nordin A, Bt Hj Idrus R, Fauzi MB. *Nigella sativa* and its active compound, thymoquinone, accelerate wound healing in an in vivo animal model: a comprehensive review. *International journal of environmental research and public health* 2020; 17(11): 4160.
- Yaman I, Durmus AS, Ceribasi S, Yaman M. Effects of *Nigella sativa* and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Veterinari Medicina* 2010; 55(12): 619-624
- Abu-Zinadah OA. Using *Nigella sativa* oil to treat and heal chemical induced wound of rabbit skin. *JKAU* 2009; 21(2): 335-346
- Abu-Al-Basal MA. Healing potential of *Rosmarinus officinalis* L. on full-thickness excision cutaneous wounds in alloxan-induced-diabetic BALB/c mice. *J Ethnopharmacol* 2010; 15;131(2):443-50.
- Badshah SL, Faisal S, Muhamma A, Poulson BG, Emwas AH, Jaremkö M. Antiviral activities of flavonoids. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 140: 111596.
- Rafique R, Khan ZUD, Mumtaz M, Pervaiz S. Antiviral Activity Of *Olea Europaea* L. Against Foot And Mouth Disease Virus. *Pakistan Journal of Science* 2021; 73(2).
- Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL, Chang YT, Huang PL. Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. *Biochem Biophys Res Commu* 2003; 307(4):1029-37.
- Micol V, Caturla N, Pérez-Fons L, Más V, Pérez L, Estepa A. The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Res.* 2005; 66(2-3):129-36.
- Yamada K, Ogawa H, Hara A, Yoshida Y, Yonezawa Y, Karibe K, et al. Mechanism of the antiviral effect of hydroxytyrosol on influenza virus appears to involve morphological change of the virus. *Antiviral Res* 2009; 83(1):35-44.
- Shamim Molla M, Azad AK, Al Hasib MAA, Hossain MM, Ahammed MS, Rana S, et al. Review on antiviral effects of *Nigella sativa* L. *Pharmacology Online, Newsletter* 2019; 2: 47-53.
- Salem ML, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22(9):729-40.
- Zaher KS, Ahmed WM, Zerizer SN. Observations on the Biological Effects of Black Cumin Seed (*Nigella sativa*) and Green Tea (*Camellia sinensis*). *Global Veterinaria* 2008; 2(4):198-204.
- Vijayan P, Raghu C, Ashok G, Dhanaraj SA, Suresh B. Antiviral activity of medicinal plants of Nilgiris. *Indian J Med Res* 2004; 120(1):24-9.
- Minami M, Kita M, Nakaya T, Yamamoto T, Kuriyama H, Imanishi J. The inhibitory effect of essential oils on herpes simplex virus type-1 replication in vitro. *Microbiol Immunol* 2003; 47(9):681-4.
- Sasikumar B. Herbs: Rosemary. Peter KV, *Hand Book of Herbs and Spices, Volume 2* Cambridge, Woodhead Publishing Limited, 2004, pp: 243-255.

# Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Patients with COVID-19

## COVID-19 Hastalarının Klinik Özellikleri ve Prognostik Faktörler

Meltem Karabay<sup>1</sup>, Oguz Karabay<sup>2</sup>, Abdülkadir Aydın<sup>3</sup>, Aziz Oğutlu<sup>2</sup>, Selcuk Yaylaci<sup>4</sup>, Hamad Dheir<sup>5</sup>, Ertugrul Güclü<sup>2</sup>, Emel Yılmaz<sup>6</sup>, Hande Toptan<sup>7</sup>, Mehmet Koroglu<sup>7</sup>, Fatih Guneyssu<sup>8</sup>, Ahmet Bilal Genc<sup>4</sup>, Kezban Suner<sup>9</sup>, Havva Kocayigit<sup>10</sup>, Ali Fuat Erdem<sup>11</sup>, Hasan Ekerbicer<sup>12</sup>, Yusuf Aydemir<sup>13</sup>, Yusuf Yurumez<sup>8</sup>, Yakup Tomak<sup>11</sup>, Yasemin Gunduz<sup>14</sup>, Mehmet Halil Ozturk<sup>14</sup>, Mehmet Akif Cakar<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey, <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey, <sup>3</sup>Department of Family Medicine, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey, <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey, <sup>5</sup>Department of Nephrology, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey, <sup>6</sup>Department of Production Management and Marketing, Sakarya University Graduate School of Business, Sakarya, Turkey, <sup>7</sup>Department of Microbiology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey, <sup>8</sup>Department of Emergency Medicine, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey, <sup>9</sup>Department of Intensive Care, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey, <sup>10</sup>Department of Anesthesiology and Reanimation, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey, <sup>11</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey, <sup>12</sup>Department of Public Health, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey, <sup>13</sup>Department of Pulmonology, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey, <sup>14</sup>Department of Radiology, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey, <sup>15</sup>Department of Cardiology, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Meltem Karabay**

Anđan Menderes Caddesi Sağlık Sokak No: 195 Adapazarı/Sakarya/Türkiye  
T: +90 264 274 50 80 E-mail : meltemkarabay@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 13.08.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 09.02.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Meltem Karabay <https://orcid.org/0000-0001-7105-7176>, meltemkarabay@yahoo.com  
Oguz Karabay <https://orcid.org/0000-0003-1514-1685>, drkarabay@yahoo.com  
Abdülkadir Aydın <https://orcid.org/0000-0003-0663-586X>, drabkaay@gmail.com  
Aziz Oğutlu <https://orcid.org/0000-0003-3840-4038>, drogutlu@hotmail.com  
Selcuk Yaylaci <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>, selcukyaylaci@sakarya.edu.tr  
Hamad Dheir <https://orcid.org/0000-0002-3569-6269>, hamaddheir@sakarya.edu.tr  
Ertugrul Güclü <https://orcid.org/0000-0003-2860-2831>, ertugrugluculu@hotmail.com  
Emel Yılmaz <https://orcid.org/0000-0002-2331-1894>, emel.yilmaz3@ogr.sakarya.edu.tr  
Hande Toptan <https://orcid.org/0000-0001-6893-8490>, hande\_cakar@hotmail.com  
Mehmet Koroglu <https://orcid.org/0000-0001-8101-1104>, drmkoroglu@yahoo.com  
Fatih Guneyssu <https://orcid.org/0000-0002-8433-3763>, fatihguneyssu55@hotmail.com

Ahmet Bilal Genc <https://orcid.org/0000-0002-1607-6355>, ahmedbgenc@gmail.com  
Kezban Suner <https://orcid.org/0000-0002-9822-4031>, kezban\_ozmen82@yahoo.com  
Havva Kocayigit <https://orcid.org/0000-0002-8719-7031>, havvakocayigit@gmail.com  
Ali Fuat Erdem <https://orcid.org/0000-0001-6994-397X>, alifuat33@hotmail.com  
Hasan Ekerbicer <https://orcid.org/0000-0003-0064-3893>, h\_ekerbicer@yahoo.com  
Yusuf Aydemir <https://orcid.org/0000-0003-2479-2949>, dryaydemir@yahoo.com  
Yusuf Yurumez <https://orcid.org/0000-0003-3917-9434>, yusufyurumez@yahoo.com  
Yakup Tomak <https://orcid.org/0000-0001-7458-0501>, tomakyakup@hotmail.com  
Yasemin Gunduz <https://orcid.org/0000-0002-8373-4792>, dryasemingunduz@yahoo.com  
Mehmet Halil Ozturk <https://orcid.org/0000-0002-4530-7167>,  
Mehmet Akif Cakar <https://orcid.org/0000-0003-3216-4205>, makifcakar@yahoo.com

Cite this article/Atf: Karabay M, Karabay O, Aydın A, Oğutlu A, Yaylaci S, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Patients with COVID-19. Sakarya Med J 2022 ;12(4): 624-633 DOI: 10.31832/smj.982705

### Abstract

Objective	We aimed to determine the main demographic features of COVID-19, reveal the clinical differences to patients in other countries, evaluate severe adverse effects in terms of number and types of comorbidities and provide information about prognosis possibilities.
Materials and Methods	Patients' records, followed at Sakarya University Hospital between late March 2020 and late April 2020 with a diagnosis of COVID-19, were evaluated for this study. Demographic features were noted retrospectively with records, and data were recorded in the MS Excel program for analysis with SPSS. Statistical significance was set at p < 0.05.
Results	The records of 1443 cases, 704 (48.8%) women and 739 (51.2%) men, a mean age of 44.98 ± 18.72, were examined retrospectively. Among them, 9.9% were medical staff, 1.8% had a history of travel abroad, and 1.1% were pregnant. Radiological findings of 59.4% of our polymerase chain reaction (PCR) positive patients were compatible with COVID. The mean length of hospital stay was 4.5 days. Frequent comorbidities were hypertension, diabetes (DM), and ischemic heart disease. Eighty (5.5%) patients treated in intensive care (ICU) died.
Conclusion	Based on the data of 1443 patients, the mean length of hospitalization of COVID-19 patients was 4.5 days, or followed up in intensive care, having DM and a long period of hospitalization, which increased mortality risk. None of the outpatients died.
Keywords	COVID-19; Mortality; Prognosis

### Öz

Amaç	COVID-19 için başlıca demografik özelliklerin belirlenmesini, diğer ülkelerdeki hastalara göre klinik farkları ortaya koymayı, ciddi yan etki riskini komorbidite sayısı ve tipine göre değerlendirmeyi ve olası prognozla ilgili bilgileri ortaya çıkarmayı amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Bu araştırma Sakarya Üniversitesi hastanesinde 27 Mart 2020 - 27 Nisan 2020 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu tanısıyla izlenen hastaların kayıtlarından elde edilmiştir. Hastalara ait demografik özellikler hasta kayıtlarından retrospektif olarak elde edilmiş, elde edilen veriler MS Excell programına kayıt edilmiştir. Elde edilen veriler SPSS programıyla analiz edilerek karşılaştırılmış ve p<0,05 istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.
Bulgular	Hastaların yaş ortalaması 44,98±18,72 olan 704 (%48,8) kadın ve 739 (%51,2) erkek olmak üzere toplam 1443 olgunun retrospektif kayıtları incelenmiştir. Hastaların %9,9'u sağlık personeli olup, %1,8'inde yurt dışı öyküsü varken, %1,1'i gebeydi. PCR pozitif olan hastalarımızın %59,4'ünde COVID ile uyumlu radyolojik görünüm vardı. Hastalarımızın ortalama yatış süresi 4,5 gündü. Hastalarımızca en sık eşlik eden komorbid durumlar hipertansiyon, diyabet ve iskemik kalp hastalığı idi. Yoğun bakım tedavisi alan hastaların 80'i (%5,5) öldü.
Sonuç	1443 hastanın verisine göre; COVID-19 hastalarının ortalama yatış süresi 4,5 gün olup, yoğun bakımda izlenmek, diyabeti olmak ve uzun süre yatırılıyor olmak ölüm açısından riskliydi. Ayaktan izlenen hastaların hiçbirinde ölüm gözlenmedi.
Anahtar Kelimeler	COVID-19, Mortalite, Prognoz



## INTRODUCTION

Coronaviruses (CoVs) are zoonotic viruses common in nature, while orthocoronavirinae are positively-polarized, enveloped RNA viruses without segments that cause viral respiratory infections, especially in winter. Yet, a new type of coronavirus, emerging at the end of 2019 and later called SARS-COV-2, infected millions of patients and caused thousands of deaths in a worldwide pandemic.<sup>1</sup> In Turkey, the first case was detected in mid-March 2020. There were 200,000 cases in Turkey, with the number of deaths exceeding 500 in June 2020.<sup>2</sup>

SARS-CoV-2 infection progresses with various clinical findings. About 30-40% of cases are asymptomatic.<sup>3</sup> The most common symptoms of COVID-19 are cough, fever, and weakness. It does not have a specific feature that can distinguish it from other viral respiratory infections. The most common initial symptoms are fever (98%), cough (76%), myalgia or fatigue (44%), with atypical symptoms being sputum (28%), headache (8%), hemoptysis (5%), and diarrhea (3%). Approximately half the patients had shortness of breath. The World Health Organization (WHO) reported common symptoms as fever, fatigue, and dry cough.<sup>4</sup>

According to recent information, COVID-19's clinical findings are heterogeneous. Of the 44,000 confirmed cases, 81% showed mild (absent or non-severe pneumonia), 14% showed moderate, and 5% showed severe (respiratory failure, septic shock, and multiple organ failure).<sup>5</sup> It was reported that 20-51% had one similar comorbidity: diabetes (DM) (10-20%), hypertension (10-15%) and cardiovascular and cerebrovascular diseases (7-40%).<sup>6</sup>

Our goal was to determine the main demographic characteristics of COVID-19 cases in our country, given a large cohort of patients, to highlight clinical differences compared to patients in other countries, evaluate the risk of serious side effects based on the number and type of comorbidities, and to demonstrate possible prognostic in-

formation.

## MATERIALS and METHODS

### Center

This study was performed in a single center, i.e., a tertiary teaching hospital with 1200 inpatient beds, including 138 intensive care unit (ICU) beds.

### Ethics approval

This was received from the Ethics Committee of the SAU Medical Faculty. (Approval number: E.5586, Date: June 26, 2020)

### Patients

Data were retrospectively obtained from patient files, i.e., those hospitalized/followed at Sakarya University Training and Research Hospital between late March and late April 2020.

### Case definition

The Turkish Ministry of Health defines COVID-19 as an individual having at least one symptom, including fever, cough, and shortness of breath, a history of travel abroad alone, or with an individual in close contact with a COVID-19 patient, 14 days before the onset of symptoms. Patients with severe respiratory infections requiring hospitalization, as well as sudden-onset fever, cough, and shortness of breath without runny nose, but inexplicable for other reasons, were also considered as COVID-19 cases.

### Treatment

Our first choice was hydroxychloroquine (HDC) for five days, according to the Turkish Coronavirus Guide. If a patient had pneumonia, oral azithromycin (once a day) was added to HDC. Favipiravir was used for patients who did not respond to other options for 5 days.

### Intensive care follow-up

Patients with a severe course were followed in the ICU. The

patient was considered to have severe disease in the presence of any of the following:

- Respiratory failure requiring mechanical ventilation;
- Respiratory distress and / or a slow respiratory rate for more than 30 minutes;
- Oxygen saturation < 93%;
- Resting and partial arterial oxygen pressure (PaO<sub>2</sub>) / inspiratory oxygen fraction (FiO<sub>2</sub>) ratio ≤ 300 mmHg;
- Shock;
- Other organ failures requiring ICU treatment.

### Data acquisition

Patient data were obtained retrospectively via the hospital registry, recorded in MS Excel and statistically analyzed. Patient records were secured from files and electronic records.

### Data analysis

Data were completed by transferring them to IBM SPSS Statistics v. 23 (Armonk, NY, USA). Frequency distribution (number, percentage) and descriptive statistics (mean, standard deviation) were given for categorical and numerical variables, respectively. Any significant difference between the two groups was evaluated with an independent sample t-test and with more than two groups, one-way analysis of variance (one-way ANOVA) was used. The Levene test was used for variance homogeneity for results of ANOVA, and to assess from which group(s) the difference originated, with a “multiple comparison test” (Bonferroni or Tamhane’s T2): these tests evaluated differences between groups in terms of variables which provided variance homogeneity, respectively. The Chi-square test and logistic regression analyses determined the relationship between the categorical variables and OR (odds ratio) values, respectively. The statistical significance level was set at  $p < 0.05$ .

### RESULTS

The records showed a total of 1443 patients, 704 females (48.8%) and 739 (51.2%) males, with a mean age of  $44.98 \pm$

18.72 years, and were retrospectively evaluated. Results included general demographic data, with patient complaints presented in Table 1.

**Table 1.** The demographic and clinical characteristics of patients

		n	%
Gender	Female	704	48.8
	Male	739	51.2
Age	Mean SD	44.98±18.72	
Healthcare professional	Yes	144	10.0
	No	1291	89.4
	Unknown	8	0.6
History of travel abroad	Yes	26	1.8
	No	1380	95.6
	Not inquired	37	2.6
History of contact	Yes	210	14.6
	No	68	4.7
	Not inquired	1165	80.7
Pregnancy	Yes	16	1.1
	No	688	98.9
Thorax CT findings	Compatible with Covid	857	59.4
	Minimally compatible with Covid	17	1.2
	Incompatible with Covid	434	30.1
	Not obtained	135	9.4
PA Lung x-ray	Yes	113	7.8
	No	1330	92.2
Mean duration of hospitalization	Mean SD	4.55±6.23	
Survivor/Non-survivor	Non-survivor	80	5.5
	Survivor	1363	94.5
Place of follow-up and treatment	ICU	122	8.5
	Ward	828	57.4
	Outpatient	493	34.2
Intubation	Intubated	72	5.0
	Not intubated	877	60.8
	Outpatient	493	34.2
Presenting complaint/ finding	Cough	629	60.5
	Dyspnea	254	24.4
	Fatigue	216	20.8



	Fever	158	15.2
	Sore throat	133	12.8
	Difficulty in tasting	104	10
	Joint / Muscle Pain	70	6.7
	Headache	54	5.2
	Diarrhea	54	5.2
	Nausea/vomiting	41	3.9
	Chills	29	2.8
	Anorexia	27	2.6
	Chest pain	18	1.7
	Runny nose	16	1.5
	Abdominal pain	10	1
	Mouth/throat dryness	9	0.9
	Stuffed nose	9	0.9
	GIS	5	0.5
	Sweating	4	0.4
	Palpitation	2	0.2
	Sneezing	2	0.2
	Hypertension	2	0.2
	Constipation	1	0.1
Comorbidities	Hypertension	263	38.3
	Diabetes	169	24.6
	Ischemic heart disease	63	9.2
	COPD	35	5.1
	Acute/chronic renal failure	19	2.8
	Asthma	16	2.3
	Cancer	13	1.9
	Thyroid disease	11	1.6
	Heart Failure	9	1.3
	CVE	8	1.2
	Psychiatric Disorders	8	1.2
	Alzheimer	7	1.0
	Bronchitis	7	1.0
	Hyperlipidemia	5	0.7
	Cardiac valvular diseases	5	0.7

	Circulatory Disorder	5	0.7
(4)	Pulmonary Artery Diseases	4	0.6
	Single kidney	4	0.6
	Renal tx	4	0.6
	Epilepsy	3	0.4
	Mental Retardation	3	0.4
	Down Syndrome	2	0.3
	Immune deficiency	2	0.3
	Psoriasis	2	0.3

The most common complaints were cough (60%), shortness of breath (24%), weakness (21%), fever (15%) and sore throat (13%). In one-way analysis, the mortality rate of those with shortness of breath and anorexia was significantly higher, as the death rate of those with sore throat was significantly lower ( $p < 0.05$ ). The presence of hypertension, COPD, DM, cancer, ARF / CRF, Alzheimer's, CVE, ischemic heart disease, and pulmonary artery disease was significantly higher in patients who died ( $p < 0.05$ ) (Table 2).

**Table 2.** One-way analysis of the relationship between presenting complaints, underlying diseases, and the distribution of survivors/ non-survivors

Symptoms / Findings	Non-survivor	Survivor	p*
	n (%)	n (%)	
Fever	17 (22.4)	141(14.6)	0,071
Cough	38 (50.0)	591 (61.4)	0,051
Change in taste	4 (5.3)	100 (10.4)	0,152
Fatigue	12 (15.8)	204 (21.2)	0,265
Headache	1(1.3)	53 (5.5)	0,173
Stuffed nose	1(1.3)	8 (0.8)	0,497
Palpitation	0 (0)	2 (0.2)	1
Chills	0(0)	29 (3.0)	0,263
Joint/muscle pain	2(2.6)	68 (7.1)	0,138
Chest pain	2(2.6)	16 (1.7))	0,384
Runny nose	0(0)	16 (1.7)	0,623
Nausea / vomiting	4(5.3)	37 (1.7)	0,534

Diarrhea	3 (3.9)	51(5.3)	0,792
Abdominal pain	1(1.3)	9 (0.9)	0,534
<b>Dyspnea</b>	<b>43 (56.6)</b>	<b>211 (21.9)</b>	<b>0,001</b>
<b>Sore throat</b>	<b>4 (5.3)</b>	<b>129 (13.4)</b>	<b>0,041</b>
<b>Anorexia</b>	<b>5 (6.6)</b>	<b>22 (2.3)</b>	<b>0,041</b>
<b>Comorbid Condition</b>			
<b>Hypertension</b>	<b>49 (71.0)</b>	<b>214 (34.7)</b>	<b>0,000</b>
<b>COPD</b>	<b>8 (11.6)</b>	<b>27 (4.4)</b>	<b>0,018</b>
<b>Diabetes</b>	<b>32(46.4)</b>	<b>137 (22.2)</b>	<b>0,000</b>
<b>Cancer</b>	<b>8 (11.6)</b>	<b>5 (0.8)</b>	<b>0,000</b>
<b>ARF/CRF</b>	<b>7 (10.1)</b>	<b>12 (1.9)</b>	<b>0,001</b>
<b>Alzheimer</b>	<b>3 (4.3)</b>	<b>4 (0.6)</b>	<b>0,025</b>
<b>CVD</b>	<b>3 (4.3)</b>	<b>5 (0.8)</b>	<b>0,038</b>
<b>Ischemic heart diseases</b>	<b>14 (20.3)</b>	<b>49 (7.9)</b>	<b>0,001</b>
<b>Pulmonary artery disease</b>	<b>3 (4.3)</b>	<b>1 (0.2)</b>	<b>0,004</b>
Single kidney	0(0)	4 (0.6)	1
Asthma	2 (2.9)	14 (2.3)	0,67
Bronchitis	0(0)	7 (1.1)	1
Epilepsy	0(0)	3 (0.5)	1
Thyroid Disease	0(0)	11(1.8)	0,614
Hyperlipidemia	0(0)	5 (0.8)	1
Immune deficiency	0(0)	2 (0.3)	1
Mental Retardation	0(0)	3 (0.5)	1
Cardiac Valvular Disease	0(0)	5 (0.8)	1
Circulatory Diseases	1 (1.4)	4 (0.6)	0,412
Renal Transplantation	0(0)	4 (0.6)	1
Cardiac Failure	2 (2.9)	7 (1.1)	0,227
*:Chi square test (COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ARF: Acute Renal Failure, CRF: Chronic Renal Failure, CVD: Cardiovascular Disease, )			

Patients were divided into three groups (outpatient, inpatient, or ICU), according to place of follow-up and treatment. One-way analysis revealed a significant relationship between follow-up venue, gender, age, healthcare status, contact history, tomography results, length of hospitalization, survival, and intubation status. The rate of males in the ICU was higher than those in wards or as outpatients, and the mean age of patients in the ICU was higher than those in wards or as outpatients. Healthcare professionals

for outpatients was higher than for those monitored in the ward or ICU. Those with a history of contact were more frequently monitored in the ward, vs. those in ICU or outpatients. Patients with COVID-19-compatible thorax CT were followed in the ICU or ward, vs. as outpatients (Table 3).

A significant correlation was found between thorax CT results and survival status. The mortality rate of those with thorax CT was highly or minimally compatible with COVID-19, and as such, significantly higher ( $p=0.000$ ). The rate of non-survivors showing compatible thorax CT with COVID-19 was 86.8% ( $n=59$ ), while the value was 64.4% ( $n=798$ ) among survivors. The rate of thorax CT incompatible with COVID-19 was 7.4% ( $n=5$ ) in non-survivors and 34.6% ( $n=429$ ) in survivors ( $p < 0.05$ ). The rate of hospitalization of 6 days or longer was significantly higher among those with COVID-19-compatible thorax CT results.

There was a significant correlation between place of follow-up and survival rate; the mortality rate of patients in the ICU was significantly higher. Seventy-five (61.5%) of 122 patients followed in the ICU and 5 of 828 patients (0.6%) followed in the ward died. All 493 outpatients survived ( $p < 0.001$ ). We found a relationship between hospitalization time and mortality. Twenty-two (27.5%) of the deceased and 1,033 (75.8%) of the survivors were hospitalized for  $\leq 5$  days (Table 4). Thirty-six (45%) were deceased and 124 (9.1%) survivors were hospitalized for over 10 days ( $p < 0.001$ )

The rate of comorbid conditions was lower in outpatients. It was observed that all patients with 3 or more comorbid conditions were followed in the ward or ICU. Mortality rate was significantly higher among those with hypertension, COPD, DM, cancer, ARF/CRF, Alzheimer's, CVD, ischemic heart disease, and pulmonary artery disease.

Logistic regression analysis showed a statistically signifi-

**Table 3.** Comparison of demographic characteristics of groups (ICU, Ward, Outpatient)

		Place of Admission						
		ICU		Ward		Outpatient		
		N	%	N	%	N	%	
Gender	Female	46	37,7	420	50,7	238	48,3	0,026*
	Male	76	62,3	408	49,3	255	51,7	
Age (mean SD)		68,83±13,37		47,62±18,71		34,67±11,65		0,000**
Healthcare professional	Yes	3	2,5	61	7,4	80	16,4	0,000*
	No	119	97,5	764	92,6	408	83,6	
History of travel abroad	Yes	2	1,7	18	2,2	6	1,2	0,444*
	No	116	98,3	789	97,8	475	98,8	
Pregnancy	Yes	0	0	13	1,6	3	0,6	0,135*
	No	122	100	804	98,4	473	99,4	
Thorax CT findings	Minimally compatible with Covid	4	3,3	9	1,1	4	0,8	0,000*
	Compatible with Covid	89	73	646	78	122	24,7	
	Incompatible with Covid	10	8,2	107	12,9	317	64,3	
	Not obtained	19	15,6	66	8	50	10,1	
Lung x-ray	Yes	22	18	69	8,3	22	4,5	0,000*
	No	100	82	759	91,7	470	95,5	
Duration of Hospitalization (Mean±sd)		15,3±11,04		5,68±4,38		-		0,000***
Survival status	Ex	75	61,5	5	0,6	0	0	0,000*
	Survivor	47	38,5	823	99,4	493	100	
Intubation	Yes	71	58,2	1	0,1	0	0	0,000*
	No	51	41,8	826	99,9	0	0	
	Outpatient	0	0	0	0	493	100	

\*:Chi square test, \*\*:One-way ANOVA test, \*\*\*:Independent sample t-test (ICU: Intensive Care Unit)

**Table 4.** The relationship between the ward of the patient and duration of hospitalization with respect to mortality

		NON-SURVIVOR		SURVIVOR		p*
		n	%	n	%	
Place of monitorization	ICU	75	61,5	47	38,5	0.000
	Service	5	0,6	823	99,4	
	Outpatient	0	0	493	100	
Duration of hospitalization	≤5 days	22	27,5	1033	75,8	0.000
	6-10 days	22	27,5	206	15,1	
	11-15 days	12	15,0	70	5,1	
	≥16 days	24	30,0	54	4,0	

\*:Chi square test, (ICU: Intensive Care Unit)

**Table 5.** Multiple-way analysis of effects on mortality

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
<b>Place of hospitalization</b>	-5,503	0,599	0,000	245,534	75,891	794,393
<b>Age</b>	1,101	0,459	0,016	3,007	1,223	7,393
<b>Duration of hospitalization</b>	-1,015	0,474	0,032	2,760	1,089	6,992
<b>Diabetes</b>	-1,060	0,421	0,012	2,886	1,265	6,585
<b>Constant</b>	7,516	1,722	0,000	1837,925		

Cox & Snell R Square=0,327 Nagelkerke R Square=0,682

cant effect of the hospitalized ward, age, duration of hospitalization, and a diagnosis of DM, in terms of mortality (Table 5). The mortality risk of those receiving ICU treatment was 245.53 times higher for those 60 or more, but over that, it was 3.007 times higher (for those hospitalized for 10 days or longer, it was 2,760 times higher, and for those diagnosed with DM, it was 2,886 times higher).

### DISCUSSION

This study used the data of 1,443 patients diagnosed with PCR positivity. Moreover, 9.9% of patients were healthcare workers, 1.8% had a history of traveling abroad, and 1.1% were pregnant. Among all, radiological findings of 59.4% of our patients were compatible with COVID-19. The mean length of hospital stay was 4.5 days. Most frequent comorbidities were hypertension, DM, and ischemic heart disease. While mortality was highest among patients in the ICU (61.4%), no mortality was observed among outpatients (0%). The symptomatic spectrum of infection in patients with COVID-19 ranged from mild to critical; most infections were mild.<sup>7</sup> A study with a large sample size reported that 81% of cases had mild (pneumonia or mild pneumonia) disease.<sup>5</sup> Cases with severe disease, such as respiratory failure, shock or multiorgan dysfunction, was 5%. Overall mortality rate was 2.3%, and no mortality was seen in noncritical cases. No mortality was seen in outpatients, while highlighting the mortality of patients in the ICU.

The most common symptoms among our patients included cough (60.5%), shortness of breath (24.4%) and fatigue

(20.8%), followed by fever (15.2%). Fever was not among the three most common in our region, as 85% of cases did not have fever. However, one of the most frequent findings to define cases in many publications was fever.<sup>8-10</sup> While fever was present in almost all first cases reported in China, it was not a frequent finding in our cohort. However, in the first published reports, fever was reported in almost all patients. In China, the rate of fever was 89% during hospitalization.<sup>11</sup> In a study with more than 5,000 patients hospitalized for COVID-19 in New York, only 31% had a fever of > 38°C.<sup>12</sup> Based on this, the symptoms in our country were similar to those in the USA, but different from those reported in China. This may be related to racial differences.<sup>13</sup> According to our data, fever is found in very few patients. We would miss many cases if we used fever as an identifying factor. So, each country must define cases according to patient characteristics - or a number of patients could spread the virus without being identified.

As such, fever was an important criterion in guides to define how cases could affect sensitivity in terms of patient identification.

The number of cases in our ICU, ward, plus outpatients, included 122 (8.5%), 828 (57.4%) and 493 (34.2%), respectively. We detected a significant difference in mortality in regards to hospitalization. The mortality among patients in the ICU (61.4%) was different from that of patients in the ward (0.6%) or outpatients (0.0%). The overall risk of mortality among patients in our center was 5.5%. Similar findings were found in various studies. In one with 2,741

patients hospitalized for COVID-19 in the New York healthcare system, with approximately 60% of patients followed in the ICU, it is noted that the rest died.<sup>14</sup> The rate of critical or fatal disease among hospitalized patients was significantly higher, while risky patients were monitored in hospital, but patients with very low risk of worsening were monitored at home.

Thorax CT is not routinely used in many countries (e.g., UK) for the diagnosis of COVID-19. Similarly, in countries with a large number of hospitalized patients (e.g., Italy), CT is not routinely used. Instead, chest radiography (CXR) is used for imaging. Patients with COVID-19 are not routinely monitored with thorax CT, as CXR is a more convenient, reliable, and less expensive test. According to the results of this study, we found CT to be the most utilized imaging modality. While most of our patients could be followed at home, our CXR rate was 7.8%. Routinely obtaining thorax CTs in many centers led to this increase. According to health data, our country is the first in the world with imaging tests per MRI (magnetic resonance imaging) and second with the number of imaging tests per CT (computed tomography). It is the 24th and 34th in MRI and CT imaging, respectively, per one million individuals.<sup>15</sup> Tomography should be reviewed, with less expensive imaging implemented. Postgraduate training and new strategies are required for tomography use in our center.

The rate of fatal infections vary by region. The mortality rate of COVID-19 also varies considerably from country to country. It is reported to be 5.5% in China, 5.5% in the USA, 13.4% in Italy, and 6.9% globally.<sup>16</sup> Many factors determine differences between countries, e.g., more deaths occurred in patients of advanced age or with underlying medical comorbidities.<sup>5</sup> In China, where the young population is high, the mortality rate is low; in Italy, though, the mortality rate is high due to an increased elderly population. In our study, logistic regression revealed that age was an important criterion for determining mortality, especial-

ly in patients over 60; the mortality risk increasing more than three times may be associated with more comorbidities in this population. SARS-CoV-2 infection is likely to be symptomatic and severe in adults of middle age or older. Median age ranged from 49 to 56 years in hospitalized patients with COVID-19. In our study, the mortality rate was highest among older individuals, with 80% of deaths occurring  $\geq 65$  years. For this reason, during the pandemic periods in which limited bed capacity was found, people > 65 years old should be evaluated as priorities to be monitored more closely in the hospital.

According to our data, DM is associated with poor prognosis in COVID-19 disease. In our study, DM posed 3 times greater mortality and prothrombotic risk. Similar findings were shown in different studies. For example, in a large series reported from China, the mortality rate in patients with DM was 7.3%.<sup>5</sup> In a study evaluating fatal cases of COVID-19 in Italy, 35.5% were found to have DM.<sup>17</sup> The mortality of COVID-19 in patients with DM depends on several factors: natural immunity is weaker, there is already an exaggerated cytokine response, along with COVID-19. In this way, COVID-19 further aggravates the clinical status. In patients with DM, interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein, and ferritin levels were significantly higher than those without them.<sup>18</sup> The prothrombotic hypercoagulation state in patients with DM can lead to mortality by overactivation of the coagulation cascade in COVID-19.<sup>19</sup> In addition, severe inflammation in patients with COVID-19 increases insulin resistance, so those with DM should therefore be followed more closely.

Critical patients with COVID-19 were older and had other comorbidities, such as hypertension and DM compared to noncritical patients. One of the most important findings in this study was that mortality risk was much higher in patients followed in the ICU. In preliminary reports from Italy and China, 5-12% of all COVID-19 cases and 16% of hospitalized patients showed a need for ICU.<sup>20</sup> In addition, 1,151 (20%) of 5,700 patients hospitalized with COVID-19

in the United States needed mechanical ventilation.<sup>21</sup> In studies dominated by elderly patients, the need for ICU increased.<sup>22</sup> Patients who met these conditions stood out as having a severe course. It should be noted that mortality will be high in patients requiring ICU, with supportive treatments administered as early as possible.

Based on Turkish national guidelines, hydroxychloroquine is a first-line treatment in outpatients. However, patients with COVID-19-related pneumonia were administered hydroxychloroquine and azithromycin in accordance with these guidelines. Patients worsened or were severe from the beginning, despite these treatments being followed in the ICU, while favipiravir was administered to severely ill patients in the ICU. Most who received it had already received hydroxychloroquine and azithromycin (separately and together). Patients who did not have pneumonia were expected to receive hydroxychloroquine monotherapy. Hydroxychloroquine and azithromycin were started in patients with slightly more severe disease or positive image findings: their condition improved. Therefore, the combination of hydroxychloroquine and azithromycin was administered most frequently (43.8%) to patients in wards: those treated in the ICU received favipiravir 93.3% of the time ( $p < 0.005$ ). The mortality rate of those who received favipiravir was higher, which was expected: in accordance with guidelines, patients whose clinical status worsened or those who were unresponsive to hydroxychloroquine or hydroxychloroquine and azithromycin were given favipiravir. The higher mortality rate in this group is not surprising. As such, it would be incorrect to comment on drug effectiveness using these criteria in patient selection.

One important limitation in this study was its retrospective design. However, our data are valuable due to the substantial number of cases. It was not possible to comment on drug efficacy, as its use varied according to patients' severity of disease. There is a need for thoroughly randomized research for drug efficacy.

The mean length of hospital stay was 4.5 days. Being monitored in the ICU, having DM, and being hospitalized for a long period of time were associated with increased mortality risk. As stated, mortality was not observed in any of the outpatients.

#### **Ethics Committee Approval**

This was received from the Ethics Committee of the SAU Medical Faculty. (Approval number: E.5586, Date: June 26, 2020)

#### **Conflict of interest statement**

The authors declare that there is no conflicts of interest.

#### **Authors' contribution**

Concept/Design: OK, AA, AÖ, SY, HD, EG. Analysis/Interpretation: OK, AA, EY, MK, HE. Data Acquisition: OK, SY, HD, EG, HT, MK, FG, ABG, KS, HK, MK, AFE, YA, YY, YT, YG, MHÖ, MAÇ. Writing: OK, AA, SY, HD, EG. Revision and Correction: OK, AA, AÖ, SY, HD, EG, EY, HT, MK, FG, ABG, KS, HK, MK, AFE, HE, YA, YY, YT, YG, MHÖ, MAÇ. Final Approval: OK, AA, AÖ, SY, HD, EG, EY, HT, MK, FG, ABG, KS, HK, MK, AFE, HE, YA, YY, YT, YG, MHÖ, MAÇ

## Kaynaklar

- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation report – 140. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200608-covid-19-sitrep-140.pdf?sfvrsn=2f310900\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200608-covid-19-sitrep-140.pdf?sfvrsn=2f310900_2), Cited: 2020 June 9.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9 Cited: 2020 Jul 25
- World Health Organization. Coronavirus. Available from: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3), Cited: 2020 Jul 25.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1025-1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744
- Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, Lindstrom S, Stenger MR, Anderson TC, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus- United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Feb 14;69(6):166-170. doi: 10.15585/mmwr.mm6906e1
- Spiteri G, Fielding J, Diercke M, Campese C, Enouf V, Gaymard A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Euro Surveill*. 2020 Mar; 25(9):2000178. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178
- COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med*. 2020 Jun;26(6):861-868. doi: 10.1038/s41591-020-0877-5
- Smoll N. Review for "Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China." 2020. doi:10.1111/irv.12758/v1/review2
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1522-1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966
- Avaner E. İleri Teknoloji Tıbbi Cihazlar ve Sınırlı Kaynakların Adil Paylaşımı; Manyetik Rezonans (MR) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) Cihazları Örnekleri. *Türkiye Biyotetik Dergisi*. 2019;6:100-108. doi: 10.5505/tjob.2019.39306
- Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog*. 2020 May 22;16(5):e1008536. doi: 10.1371/journal.ppat.1008536
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1775-1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683
- Li M, Dong Y, Wang H, Guo W, Zhou H, Zhang Z, et al. Cardiovascular disease potentially contributes to the progression and poor prognosis of COVID-19. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Jun 25;30(7):1061-1067. doi: 10.1016/j.numecd.2020.04.013
- Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326

# Establishing a Stroke Center During the COVID-19 Pandemic: First-year Experiences

COVID-19 Pandemisi Sırasında İnme Merkezi Kurmak: İlk Yıl Deneyimleri

Cemile Haki<sup>1</sup>, Behiç Akyüz<sup>2</sup>, Mustafa İşleyen<sup>2</sup>, Süleyman Bekirçavuşoğlu<sup>2</sup>, Nesrin Tenekeci<sup>1</sup>, Yavuz Yücel<sup>1</sup>, Çiğdem Çelik<sup>1</sup>, Hatice Barut<sup>1</sup>, Tezcan Tomak<sup>1</sup>, Ayfer Evren<sup>1</sup>, Şenay Fırat<sup>1</sup>, Ümit Eren<sup>1</sup>, Mehmet Ali Bereketoğlu<sup>1</sup>, Ayşe Mutlu<sup>3</sup>, Bahattin Hakyemez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Bursa City Hospital, Bursa, Turkey.

<sup>2</sup> Department of Radiology, Bursa City Hospital, Bursa, Turkey.

<sup>3</sup> Department of Physician, Bursa City Hospital, Bursa, Turkey.

<sup>4</sup> Department of Radiology, Uludağ University School of Medicine, Bursa, Turkey.

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Cemile Haki**

Doğanköy Neighb., Gümüş Ave #10, 16110, Nilüfer, Bursa, Turkey

T: +90 532 471 31 51

E-mail : [cemilehaki@gmail.com](mailto:cemilehaki@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 24.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 02.07.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Cemile Haki <https://orcid.org/0000-0002-9679-8007>, [cemilehaki@gmail.com](mailto:cemilehaki@gmail.com)  
Behiç Akyüz <https://orcid.org/0000-0002-3797-8147>, [behicakyuz@gmail.com](mailto:behicakyuz@gmail.com)  
Mustafa İşleyen <https://orcid.org/0000-0002-8578-9552>, [drisleyen58@gmail.com](mailto:drisleyen58@gmail.com)  
Süleyman Bekirçavuşoğlu <https://orcid.org/0000-0002-7831-3459>, [dr.sbco@gmail.com](mailto:dr.sbco@gmail.com)  
Nesrin Tenekeci <https://orcid.org/0000-0002-8250-5314>, [Nesrintenekeci16@gmail.com](mailto:Nesrintenekeci16@gmail.com)  
Yavuz Yücel <https://orcid.org/0000-0003-4205-3138>, [dr.yavuzyucel@gmail.com](mailto:dr.yavuzyucel@gmail.com)  
Çiğdem Çelik <https://orcid.org/0000-0003-2053-2162>, [dr.cigdemcelik@hotmail.com](mailto:dr.cigdemcelik@hotmail.com)  
Harice Barut <https://orcid.org/0000-0002-4729-833X>, [drhbarut@gmail.com](mailto:drhbarut@gmail.com)

Tezcan Tomak <https://orcid.org/0000-0002-9676-7649>, [tezcantomak@hotmail.com](mailto:tezcantomak@hotmail.com)  
Ayfer Evren <https://orcid.org/0000-0002-3481-7225>, [ayferevren@yahoo.com](mailto:ayferevren@yahoo.com)  
Şenay Fırat <https://orcid.org/0000-0002-0011-8661>, [firatsenay@gmail.com](mailto:firatsenay@gmail.com)  
Ümit Eren <https://orcid.org/0000-0002-5544-0746>, [umituz26@gmail.com](mailto:umituz26@gmail.com)  
Mehmet Ali Bereketoğlu <https://orcid.org/0000-0003-1741-3963>,  
[bereketoglu@hotmail.com](mailto:bereketoglu@hotmail.com)  
Ayşe Mutlu <https://orcid.org/0000-0003-4283-1227>, [aysee.mutluu@hotmail.com](mailto:aysee.mutluu@hotmail.com)  
Bahattin Hakyemez <https://orcid.org/0000-0002-3425-0740>, [bhakymez@uludag.edu.tr](mailto:bhakymez@uludag.edu.tr)

Cite this article/Atf: Haki C, Akyüz B, İşleyen M, Bekirçavuşoğlu S, Tenekeci N, Yücel Y et al. Establishing a stroke center during the COVID-19 pandemic: First-year experiences.

Sakarya Med J 2022 ;12(4): 634-641 DOI: 10.31832/smj.1010781

## Abstract

**Objective** This study examines the data of patients of ischemic stroke who underwent intravenous thrombolytic therapy and/or mechanical thrombectomy a newly opened hospital in our country during the COVID-19 pandemic.

**Materials and Methods** The files of 85 consecutive patients who were hospitalized in the Stroke Centre of Bursa City Hospital with a diagnosis of acute ischemic stroke between January and December 2020 who underwent intravenous thrombolytic therapy and/or mechanical thrombectomy were retrospectively reviewed.

**Results** Symptom-to-door times ( $p<0.001$ ) and symptom-to-recanalization/reperfusion times ( $p=0.005$ ) were significantly higher in those referred from another hospital compared with those first admitted to our hospital. The modified Rankin scale score in the third month was significantly lower in the non-referred group than in the referred group ( $p=0.046$ ). We found high age ( $p=0.032$ ), high National Institutes of Health stroke scale/score at admission ( $p<0.001$ ) and high symptom-to-recanalization time ( $p=0.046$ ) were risk factors associated with bad outcomes.

**Conclusion** This work contributes to the literature and provides reference data for new stroke centers that are candidates for service by sharing our first experiences with a newly established stroke center during the pandemic.

**Keywords** Stroke Center; Pandemic; Experiences

## Öz

**Amaç** Bu çalışmada, COVID-19 pandemisi sırasında ülkemizde yeni açılan bir hastanede intravenöz trombolitik tedavi ve/veya mekanik trombektomi uygulanan iskemik inme hastalarının verilerinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler** Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında Bursa Şehir Hastanesi İnme Merkezi'nde akut iskemik inme tanısı ile yatırılan ve intravenöz trombolitik tedavi ve/veya mekanik trombektomi uygulanan ardışık 85 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular** Hastaların ilk semptomdan kapıya kadar geçen süre ( $p<0,001$ ) ve semptom-rekanalizasyon/reperfüzyon süresi ( $p=0,005$ ) başka bir hastaneden sevk edilen grupta, direkt olarak hastanemize başvuran gruba göre anlamlı olarak daha uzundu. 3. aydaki mRS skoru sevk edilmeyen grupta, sevk edilen gruba göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,046$ ). İleri yaştan ( $p=0,032$ ), başvuruda yüksek NIHSS'un ( $p<0,001$ ) ve semptomdan rekanalizasyona kadar geçen sürenin uzun olmasının ( $p=0,046$ ) kötü sonuçla ilişkili olduğunu bulduk.

**Sonuç** Pandemi sürecinde yeni kurulan bir inme merkezi olarak ilk deneyimlerimizi paylaşarak literatüre katkıda bulunmak ve hizmete aday yeni inme merkezleri için referans veri sağlamak istedik.





## INTRODUCTION

Stroke is a disease that exacerbates mortality and morbidity worldwide. The most common type of stroke is ischemic, which disrupts blood circulation to an area of the brain, resulting in neurological dysfunction. Regardless of the stroke type, the management of acute stroke treatment is highly time dependent.

Intravenous (IV) thrombolytic therapy and/or mechanical thrombectomy (MT) have been used in acute ischemic stroke treatments and have shown benefits to appropriate patients. Following the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) study, IV thrombolytic therapy was initially suggested for use within the first 3 h of stroke. Then, after the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)-3 study was conducted in 2008, the recommendations arrived at a set time interval of 3–4.5 hours.<sup>1,2</sup> However, there is an outstanding need for more effective treatments, owing to the narrowness of the treatment window, the fact that it does not provide sufficient benefits for long-segment occlusions affecting proximal arteries. Today, endovascular stroke treatment in anterior circulation proximal vessel occlusions is recommended with a high level of evidence based on the results of nine randomized controlled studies. According to the results of studies published in recent years, the treatment window was extended up to 24 h in patients selected according to the results of multimodal imaging methods. Although treatment can be applied within the first 6 h, each 30-min delay in recanalization reduces functional recovery by 30%. Hence, rapid diagnosis, assistance, and transport are very important during the pre-hospitalization period. According to the most recent guidelines, a door-to-needle time of less than 60 min is targeted.<sup>3</sup>

Our study examined the data of patients having ischemic stroke who underwent IV thrombolytic therapy and/or MT after applying to the emergency department of a newly opened hospital in our country. We also compared the clinical results of patients who had applied directly to our

center to those who had been transferred from an external institution, owing to the new center's regional referral status, to evaluate whether the transfer from another center had caused irreparable delays in acute stroke management.

## MATERIALS and METHODS

The files of 85 consecutive patients who were hospitalized at the Stroke Centre of Bursa City Hospital with a diagnosis of acute ischemic stroke between January and December 2020 who underwent IV thrombolytic therapy and/or MT were retrospectively reviewed. Other ischemic stroke patients were excluded. The hospital began accepting patients in July 2019, whereas the stroke center was functional by December 2019.

Patient complaints, demographics, risk factors, Alberta Stroke Program Early Computed Tomography (ASPECT) scores on cranial computed tomography (CT), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at admission, and modified Rankin Scale (mRS) scores at discharge and at 90 days–third month were recorded. Additionally, information concerning treatment-related complications and time periods of admittance within the day (24-h time format, 07:00–15:00, 15:00–23:00, 23:00–07:00), the time from symptom onset to hospital admission (symptom-door time), and the time between hospital admission to the initiation of reperfusion treatment (IV thrombolytic and/or MT) (e.g., door-to-needle time, door-to-groin puncture time) were retrospectively reviewed and analyzed from medical files.

The patients were divided into three groups with respect to the treatment modalities applied: IV thrombolytic therapy, MT, and combined therapy. Cranial CT, diffusion magnetic resonance (MR) imaging, cranial CT angiography, and/or MR angiography findings of the patients were recorded. An mRS score of <2 was considered to be a good result. Additionally, patients who applied directly to our hospital and those transferred from other centers were compared. The identification of hemorrhages causing clinical worsen-

ing on cranial CTs after treatment was defined as a symptomatic intracranial hemorrhage.

Ethics committee approval was obtained from Bursa City Hospital Ethics Committee with the decision number 2021-7/3, and informed consent was obtained from all patients or their legal heirs before the procedure, carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration.

### Statistical Analysis

All analyses were performed using SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). For the normality check, the Shapiro-Wilk test was used. Data were given as mean±standard deviation or median (minimum–maximum) for continuous variables according to normality of distribution and frequency (percentage) for categorical variables. Normally distributed variables were analyzed with the independent samples t-test. Non-normal distributed variables were analyzed with the Mann–Whitney U test. The distribution of categorical variables was analyzed using the Pearson chi-square or Fisher’s exact tests. Repeated measurements were compared via the Wilcoxon Signed Ranks test for ordinal data or the McNemar test for nominal data. Multiple logistic regression analysis (forward conditional method) was performed to determine significant risk factors of bad outcomes ( $\geq 2$  mRS score). The statistical significance value was accepted as  $p < 0.05$ .

### RESULTS

We included 85 patients (43 males and 42 females) in our study; the mean age was  $67.36 \pm 13.03$  (range 32–95) years. The most common time interval at admission was the 15:00–23:00 time period (Table 1).

Age (years), mean $\pm$ SD	67.36 $\pm$ 13.03
Gender, n (%)	
Male	43 (50.59)
Female	42 (49.41)
Heart diseases, n (%)	39 (45.88)
Diabetes mellitus, n (%)	22 (25.88)
CVA history, n (%)	12 (14.12)
TIA history, n (%)	5 (5.88)
Hypertension, n (%)	54 (63.53)
Hyperlipidemia, n (%)	13 (15.29)
Smoking, n (%)	19 (22.35)
Alcohol, n (%)	4 (4.71)
Type of admission, n (%)	
Referred from another hospital	40 (47.06)
Directly to our hospital	45 (52.94)
Time period at admission, n (%)	
07:00 - 15:00	31 (36.47)
15:00 - 23:00	39 (45.88)
23:00 - 07:00	15 (17.65)
NIHSS at admission,	14 (4 - 26)
Symptom-to-door time (min), median (min., max.)	120 (20 - 360)
Door-to-recanalization time (min)), median (min., max.)	90 (12 - 350)
Symptom-to-recanalization time (min)), median (min., max.)	201 (60 - 450)
Door-to-needle time(min)), median (min., max.)	80 (20 - 270)
Door-to-groin time (min)), median (min., max.)	107.5 (28 - 350)
Hemorrhage, n (%)	17 (20.00)
Symptomatic	4 (4.71)
Asymptomatic	13 (15.29)
Modified Rankin Scale, median (min.-max.)	
Discharge	5 (0 - 6)
3rd month	4 (0 - 6)
Modified Rankin Scale (Discharge), n (%)	
Good outcome (< 2)	17 (20)
Bad outcome ( $\geq 2$ )	68 (80)
Modified Rankin Scale (3rd month), n (%)	
Good outcome (< 2)	26 (30.59)
Bad outcome ( $\geq 2$ )	59 (69.41)
Mortality, n (%)	
Before discharge	20 (23.53)
3rd month	29 (34.12)
SD: Standard deviation, TIA: Transient ischemic attack, CVA: Cerebrovascular accident Data are given as mean $\pm$ standard deviation or median (minimum - maximum) for continuous variables according to normality of distribution and as frequency (percentage) for categorical variables	

We divided patients into two groups according to their first admission. Symptom-to-door time ( $p < 0.001$ ) and symptom-to-recanalization/reperfusion time ( $p = 0.005$ ) were significantly higher in those referred from another hospital compared with those first admitted to ours. Door-to-recanalization time was significantly higher in those directly applying to our hospital compared with referred patients ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference between groups with regard to mRS score at discharge ( $p = 0.478$ ), but the mRS score in the third month was significantly lower in the non-referred group than in the referred group ( $p = 0.046$ ). There was no significant difference between the discharge and third-month mRS scores in the referred group ( $p = 0.227$ ), whereas the third-month mRS score was significantly lower than the discharge mRS score in the non-referred group ( $p = 0.001$ ). However, the difference in

the increase of mortal cases was found to be significantly higher in the referred group ( $p = 0.016$ ) (Table 2, Figure 1,2).

We performed multiple logistic regression analysis to determine the significant factors of bad outcomes (mRS score  $\geq 2$ ). We found that high age ( $p = 0.032$ ), high NIHSS at admission ( $p < 0.001$ ), and high symptom-to-recanalization time ( $p = 0.046$ ) were risk factors associated with bad outcomes. Other variables included in the model, such as admission type ( $p = 0.615$ ), gender ( $p = 0.164$ ), symptom-to-door time ( $p = 0.229$ ), door-to-recanalization time ( $p = 0.337$ ), treatment ( $p = 0.719$ ), and hemorrhage after treatment ( $p = 0.287$ ), were found to be insignificant (Table 3).

**Table 2.** Summary of patients' characteristics with regard to groups

		Admission		
		Referred (n=40)	Non-referred (n=45)	
Age		68.52 ± 13.08	66.33 ± 13.04	0.442
Gender	Male	17 (42.50%)	26 (57.78%)	0.234
	Female	23 (57.50%)	19 (42.22%)	
Time at admission	07:00 - 15:00	14 (35.00%)	17 (37.78%)	0.732
	15:00 - 23:00	20 (50.00%)	19 (42.22%)	
	23:00 - 07:00	6 (15.00%)	9 (20.00%)	
NIHSS at admission		14 (7 - 26)	12 (4 - 24)	0.491
Symptom-to-door time, min		160 (60 - 360)	60 (20 - 240)	<0.001
Door-to-recanalization/reperfusion time, min		60 (12 - 240)	110 (30 - 350)	<0.001
Symptom-to-recanalization/reperfusion time, min		210 (117 - 450)	180 (60 - 350)	0.005
Hemorrhage		10 (25.00%)	7 (15.56%)	0.415
Symptomatic		3 (7.50%)	1 (2.22%)	0.421
Asymptomatic		7 (17.50%)	6 (13.33%)	
Modified Rankin Scale	Discharge	5 (0 - 6)	5 (0 - 6)	0.478
	3rd month	4 (0 - 6)	3 (0 - 6)	0.046
p (within variables)		0.227	0.001	
Mortality	Before discharge	10 (25.00%)	10 (22.22%)	0.964
	3rd month	17 (42.50%)	12 (26.67%)	0.191
	p (within variables)	0.016	0.500	

Data are given as mean ± standard deviation or median (minimum - maximum) for continuous variables according to normality of distribution and as frequency (percentage) for categorical variables

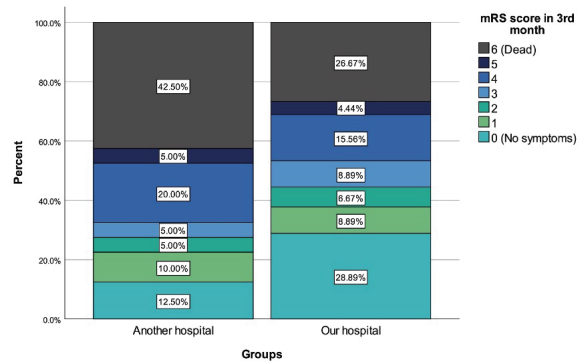
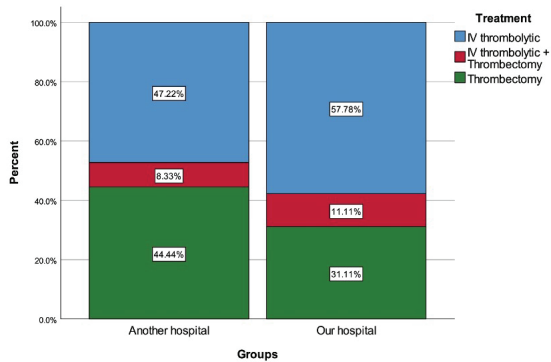


Figure 1. Distribution of treatments with regard to groups

Figure 2. mRS scores at the 3rd month with regard to groups

**Table 3.** Significant factors of the bad outcome, multiple logistic regression analysis

	$\beta$ coefficient	Standard Error	p	Exp( $\beta$ )	95.0% CI for Exp( $\beta$ )	
Age	0.052	0.024	0.032	1.054	1.005	1.106
NIHSS at admission	0.344	0.089	<0.001	1.411	1.184	1.681
Symptom-to-re-canalization/re-perfusion time	0.012	0.006	0.046	1.012	1.000	1.024
Constant	-9.204	2.552	<0.001	0.000		

Dependent Variable: Bad outcome ( $\geq 2$  mRS score) in 3rd month. Nagelkerke R<sup>2</sup>=0.516; Correct prediction=81.18%  
 CI: Confidence Interval

## DISCUSSION

The most important goal for clinical success in patients with acute ischemic stroke is to shorten the time until treatment. It has been reported that approximately 2M neurons and 14B synapses are lost every minute until reperfusion is achieved.<sup>4</sup> Although the treatment window is currently recommended to be 4.5 h with IV thrombolytic therapy and 6 h with anterior system MT, it is important to administer the treatment as early as possible. With this rule in mind, it is recommended that stroke patients be identified as early as possible during emergency services and that the door-to-needle time should not exceed 60 min.<sup>3</sup> In our study, the mean door-to-needle time in patients admitted to our hospital was 80 min, and the door-to-groin time was 107.5 min. The most important factors of the increase during this period include the fact that we were a newly established center, and the delays in the diagnosis stage were caused by the intensity caused by the

pandemic.

Studies have shown that prolonged symptom-to-door or symptom-to-needle durations are associated with poor prognoses. It has also been reported that advanced age and high NIHSS at admission are associated with poor prognoses in patients undergoing reperfusion therapy.<sup>5-9</sup> Our study findings were similar to those in the extant literature, advanced age, high NIHSS at admission, and high symptom-to-re-canalization time were found to be associated with poor prognoses (mRS score  $\geq 2$ ).

In a nationwide study in the Netherlands, it was reported that patients transferred from other hospitals to a comprehensive stroke center for endovascular thrombectomy experienced delays in treatment that worsened functional outcomes in patients.<sup>10</sup> In our study, nearly half of the patients who underwent reperfusion therapy were trans-

ferred from other centers. The mRS scores at the third month were higher in patients transferred from other hospitals. Symptom-to-door and symptom-to-reperfusion times were longer in patients transferred from other hospitals. Interestingly, reperfusion therapy was started after a longer time in patients who applied directly to our hospital (non-referred). Previous studies have shown that there is an inverse relationship between symptom-to-door and door-to-needle times, and it has been reported that patients who reach the hospital early have a longer door-to-needle time.<sup>11,12</sup> In our study, regarding patients transferred from other hospitals, there may have been a few primary factors that shortened door-to-needle times, including referrals of the patient after informing family for consent and those receiving accurate medical information from emergency medical services concerning the patient, those being prepared for the patient at arrival, and the fact that cranial imaging could be ordered at the first-admitting institution before transfer.

In the study of Reuter et al., it was reported that approximately 10% of acute ischemic stroke patients with the potential to undergo MT were admitted to the hospital at night (23:00–06:59).<sup>13</sup> In our study, 17.65% of patients who underwent reperfusion therapy were admitted to the hospital between 23:00 and 07:00. Considering the rate and number of patients, it can be suggested that patients who are likely to receive reperfusion therapy in our city, which has two stroke centers, may be alternately accepted by these centers at night (between 23:00 and 07:00). Therefore, the coordination of the provincial ambulance control command center can be effective with regard to the swiftness of treatment at both centers.

In a nationwide study in Germany, it was reported that the number of patients who received IV thrombolytic therapy in stroke units in 2019 was approximately 2.5 times the number of patients who underwent MT (IV thrombolytic therapy: 36,745, MT: 16,135 patients).<sup>14</sup> According to another study conducted in Italy, it was reported that 33%

of all acute ischemic stroke patients could be suitable for IV thrombolytic therapy, 22% for IV thrombolytic therapy and MT, and 4% for MT.<sup>15</sup> In our study, 44 (52%) patients underwent IV thrombolytic therapy, 11 (13%) patients underwent IV thrombolytic therapy and MT, and 30 (35.2%) underwent mechanical thrombectomy. The high number of patients who underwent MT was caused by the high rate of large and proximal vessel occlusions and the fact that patients reached the hospital from an external center within a time interval of 4.5–6 h, which was suitable for MT.

In studies published in our country, data were mostly provided with regard to the thrombolytic therapy experiences of hospitals.<sup>16,17</sup> In a meta-analysis examining 2,349 cases related to thrombolytic therapy applications published in the past 10 years in our country, thrombolytic-related symptomatic hemorrhage was reported to occur in 5.6% of patients.<sup>18</sup> In our study, symptomatic hemorrhage was 4.3% in patients who received IV thrombolytic therapy. In the pool analysis that included NINDS rt-PA, ECASS, ECASS II, and ATLANTIS studies, it is understood that those who received treatment in the early period had a higher chance of recovery.<sup>19</sup> According to our experience, the clinical response was more satisfactory among patients to whom treatment was initiated within the first 3 h.

In developed countries, IV thrombolytic therapy is generally initiated in the primary stroke center, and patients who require MT are referred to a comprehensive stroke center; whereas, in our province, patients are referred directly to a comprehensive stroke center for both IV thrombolytic therapy and MT. Initiating IV thrombolytic therapy with the “drip and ship” method in capable hospitals and referring patients to a comprehensive stroke center may preserve times for these patients. The transfer of patients who can be treated with reperfusion directly to a hospital with an established stroke center by emergency medical services can also shorten the time until treatment.

### **Limitations**

The most critical limitation of our study is that it was a single-center and retrospective study. Furthermore, our hospital was designated as a pandemic hospital by the Health Ministry after March 2020. This situation affected the arrival rates of stroke cases to the hospital and the durations of their diagnosis.

### **CONCLUSION**

We strove to contribute to the literature and provide reference data for new stroke centers that are candidates for service by sharing our early experiences with recanalization treatments applied by our hospital, which was a newly established stroke center during the pandemic.

### **Conflict of interest statement**

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### **Funding**

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

### **Authors' Contributions**

C.H., B.A., M.İ., S.B.: conceptualization, data collection, and writing, statistical analysis, and writing;  
N.T., Y.Y., Ç.Ç., H.B., T.T., A.E., Ş.F., Ü.E., M.A.B., A.M., B.H.: conceptualization, data collection, supervision, and writing

### **Ethics committee approval**

**Ethics committee approval was obtained from Bursa City Hospital Ethics Committee with the decision number 2021-7/3.**

## References

1. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl J Med* 1995;333:1581-7.
2. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., et al. ECASS investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi (Versiyon 1.0), T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1152 ISBN: 978-975-590-745-1.
4. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke* 2006;37:263-266.
5. Tai, M. L. S., Goh, K. J., Kadir, K. A. A., Zakaria, M. I., Yap, J. F., Tan, K. S. Predictors of functional outcome in patients with stroke thrombolysis in a tertiary hospital in Malaysia. *Singapore Medical Journal*, 2019;60(5):236-240.
6. Bhardwaj, A., Sharma, G., Raina, S. K., Sharma, A., Angra, M. Advanced age and higher National Institutes of Health Stroke Scale Score as predictors of poor outcome in ischemic stroke patients treated with alteplase: a study from a tertiary care centre in rural North-west India. *Journal of neurosciences in rural practice*,2017; 8(2), 236-240.
7. Wollenweber FA, Tiedt S, Alegiani A, Alber B, Bangard C, Berroushot J, et al. Functional outcome following stroke thrombectomy in clinical practice 2019, 50.9: 2500-2506.
8. Finitis, S., Epstein, J., Richard, S., Bourcier, R., Sibon, I., Dargazanli, C., et al. ETIS Registry Investigators. Age and Outcome after Endovascular Treatment in Anterior Circulation Large-Vessel Occlusion Stroke: ETIS Registry Results. *Cerebrovascular Diseases*, 2021; 50(1): 68-77.
9. Chu, H. J., Tang, S. C., Lee, C. W., Jeng, J. S., Liu, H. M. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a single-center experience in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2018; 117(9): 806-813.
10. Venema, E., Groot, A. E., Lingsma, H. et al. Effect of interhospital transfer on endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Stroke*, 2019, 50.4: 923-930.
11. Saver, J. L., Smith, E. E., Fonarow, G. C., Reeves, M. J., Zhao, X., Olson, D. M. et al. The “golden hour” and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in > 30 000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*, 2010;41(7) :1431-1439.
12. Mikulik R, Kadlecova P, Czlonkowska A, et al. Factors influencing in-hospital delay in treatment with intravenous thrombolysis. *Stroke* 2012;43:1578–83.
13. Reuter B, Stock C, Ungerer M, Hyrenbach S, Bruder I, Ringleb PA, et al. Only a Minority of Thrombectomy Candidates Are Admitted During Night Shift: A Rationale for Diurnal Stroke Care Planning. *Front Neurol*. 2020 Sep 30;11:573381. doi: 10.3389/fneur.2020.573381. PMID: 33101182; PMCID: PMC7555607.
14. Richter, D., Weber, R., Eyding, J., Bartig, D., Misselwitz, B., Grau, A. et al. Acute ischemic stroke care in Germany—further progress from 2016 to 2019. *Neurological Research and Practice*,2021; 3(1), 1-7.
15. Forlivesi, S., Bonetti, B., Cappellari, M. Number of ischemic strokes potentially eligible for revascularization treatments in an Italian Comprehensive Stroke Center: a modeling study. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46, 427–430.
16. Çetiner M, Canbaz Kabay S, Aydın H. Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi: Kütahta Deneyimleri. *Türk J Neurol* 2017;23:193- 198.
17. Kunt R. Bir devlet hastanesi bakış açısıyla akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi. *Türk Beyin Damar Hast Der* 2016;22:91-99.
18. Çetiner, M., Arsava, E. M., Topçuoğlu, M. A. Thrombolytic Therapy for Stroke in Turkey: Meta-analysis of Published Case Series. *Türk J Neurol*, 2020; 26, 138-141.
19. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363: 768–774.

# Evaluation of the Demographic and Clinical Characteristics of Patients Followed up a Tertiary Pediatric Intensive Care Unit

## Üçüncü Basamak Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Kenan Cetin<sup>1</sup>, Fuat Laloglu<sup>2</sup>, Naci Ceviz<sup>3</sup>, Halil Keskin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Ataturk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

<sup>2</sup> Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Ataturk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

<sup>3</sup> Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Ataturk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

<sup>4</sup> Division of Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, Ataturk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Halil Keskin**

Doğanköy Neighb., Gümüş Ave #10, 16110, Nilüfer, Bursa, Turkey

T: +90 442 344 68 91

E-mail: [halilkeskin@atauni.edu.tr](mailto:halilkeskin@atauni.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received : 11.12.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 10.11.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Kenan Cetin <https://orcid.org/0000-0001-9405-9828>, : [kenancetin25@gmail.com](mailto:kenancetin25@gmail.com)

Fuat Laloglu <https://orcid.org/0000-0003-1595-4723>, [flaloglu25@hotmail.com](mailto:flaloglu25@hotmail.com)

Naci Ceviz <https://orcid.org/0000-0002-2911-6483>, [ceviznaci@yahoo.com](mailto:ceviznaci@yahoo.com)

Halil Keskin <https://orcid.org/0000-0003-4491-1327>, [halilkeskin@atauni.edu.tr](mailto:halilkeskin@atauni.edu.tr)

Cite this article/Atf: Cetin K, Laloglu F, Ceviz N, Keskin H. Evaluation of the demographic and clinical characteristics of patients followed up a tertiary pediatric intensive care unit Sakarya Med J 2022 ;12(4): 642-651 DOI: 10.31832/smj.1035476

### Abstract

Objective	To evaluate the demographic and clinical characteristics of the patients that presented to our pediatric intensive care unit (PICU) between January 1, 2016 and December 31, 2018 and were followed up for at least 24 hours.
Materials and Methods	This study was designed as a single-center retrospective, cross-sectional, descriptive study. A total of 876 admission files belonging to patients who were followed up at PICU between January 01, 2016 and December 31, 2018 were examined. The data of 751 admissions of 640 patients with complete archive records and patient information forms were included in the study.
Results	Forty-three percent of the 640 patients were female, and 32.4% of the total 751 admissions were referrals from hospitals in our city or region for advanced intensive care. Although all cases requiring intensive care, internal or surgical, were hospitalized, infectious diseases were the most common reason for admission. Parameters individually associated with mortality were the presence of chronic disease, need for mechanical ventilation, need for blood products, need for inotropic support, and need for renal replacement therapy. None of the patients who were followed up due to poisoning and airway obstruction died. The hematological-oncological patient group had the highest mortality rate, including end-stage cases.
Conclusion	Our PICU provides an important health service for all critically ill children in our region. The mortality rates were within the ranges reported for Turkey. To obtain better outcomes, it is necessary to strengthen medical staff in our clinic and develop the palliative care centers in our region.
Keywords	Pediatric intensive care units; demographic analysis; health status

### Öz

Amaç	Çocuk yoğun bakım (ÇYB) ünitemize 1 Ocak 2016-31 Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran ve en az 24 saat izlenen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışma, tek merkezli, geriye dönük, kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlandı. 01 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında ÇYB ünitesinde izlenen hastaların 876 başvuru dosyası incelendi. Arşiv kayıtları ve hasta bilgi formları tam olan 640 hastaya ait 751 başvurunun verileri çalışmaya dahil edildi.
Bulgular	640 hastanın yüzde 43'ü kadındı ve toplam 751 başvurunun %32,4'ü ilimiz veya bölgemizdeki farklı hastanelerden ileri düzey yoğun bakım için sevk edildi. Dahili veya cerrahi yoğun bakım gerektiren tüm vakalar hastaneye yatırıldı da en sık başvuru nedeni bulaşıcı hastalıklardı. Mortalite ile bireysel olarak ilişkili parametreler; kronik hastalık varlığı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, kan ürünleri ihtiyacı, inotropik destek ihtiyacı ve renal replasman tedavisi ihtiyacı idi. Zehirlenme ve hava yolu tıkanıklığı nedeniyle takip edilen hastaların hiçbiri öldü. En yüksek ölüm oranı, son dönem hematolojik-onkolojik hasta grubunda görüldü.
Sonuç	ÇYB ünitemiz, tüm kritik hastalığı olan çocuklar için bölgemizde önemli bir sağlık hizmeti sunmaktadır. Ölüm oranları Türkiye'den diğer çalışmalarda bildirilen aralıktadır. Daha iyi sonuçlar elde etmek için kliniğimizdeki sağlık personelinin güçlendirilmesi ve bölgemizdeki palyatif bakım merkezlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.
Anahtar Kelimeler	Pediatric yoğun bakım birimleri; demografik analiz; sağlık durumu





## INTRODUCTION

Pediatric intensive care units (PICUs) are the places where the care and treatment of children aged one month to 18 years with life-threatening diseases are performed continuously with a multidisciplinary approach.<sup>1</sup> In Turkey, in order to achieve a desired level of this critical healthcare service, it has been considered to be necessary to both increase the number of PICUs and improve access to these units.<sup>2</sup> This developing health system and increasing interest in the PICU area has resulted in the extensive development of this critical healthcare service.

This study aimed to evaluate the demographic and clinical characteristics of the patients that presented to our PICU between January 1, 2016 and December 31, 2018 and followed up for at least 24 hours.

## MATERIALS and METHODS

This study was designed as a single-center retrospective, cross-sectional, descriptive study (Atatürk University Faculty of Medicine, Division of PICU). Approval for the study was obtained from the local ethics committee (2019/07/53). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

For the study, a total of 876 admission files belonging to the patients who were followed up at PICU between January 01, 2016 and December 31, 2018 were examined. The data of 751 admissions of 640 patients with available archive records and complete patient information forms in the electronic environment were included in the study. The data belonging to 35 admissions whose archive records could not be fully accessed electronically, as well as those of 90 admissions with a follow-up duration of less than 24 hours in PICU were excluded from the study. From the medical records, data on age, gender, method and place of presentation at each admission, diagnosis at the time of admission, accompanying chronic diseases, presence of resuscitation before intensive care admission, need and duration of mechanical ventilation, tracheostomy, plasma-

pheresis, renal replacement therapy, need for positive inotropic support and need for blood products were recorded.

## Statistical Analysis

The data obtained from the study were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows v. 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Whether the data showed a normal distribution was evaluated with the Shapiro-Wilk normality test. Since the evaluated data did not show a normal distribution, median (minimum-maximum) values were obtained. Pearson's chi-square test was used for the frequency comparison of categorical parameters. The Mann-Whitney U test was used to compare the groups in terms of the mean values of continuous variables that did not show a normal distribution. Parameters considered to have an effect on mortality were tested with the chi-square analysis. The independent effects of the parameters with a significant effect on mortality were further evaluated using the binary logistic regression analysis.  $P < 0.05$  was accepted as the statistical significance level.

## RESULTS

Of the 640 patients in the study group, 276 were girls (43%) and 364 were boys (57%). At the time of admissions, the median age of the patients was 18.7 months. The distribution of the patients by age groups is shown in Table 1. Of the 751 admissions evaluated in the study, 171 (22.8%) belonged to emergency service presentations, 243 (32.4%) were referrals from other hospitals, and the remaining 337 (44.8%) were transferred from the pediatric services and other departments in our hospital. Of the 243 admissions accepted by referral from other hospitals, 147 (60%) were from surrounding provinces and districts, while 96 (40%) were from Erzurum city center and districts. The distribution of admissions by referral was as follows: Ağrı, 35 (23.8%); Erzincan, 26 (17.7%); Kars, 24 (16.4%); Iğdır, 15 (10.2%); Muş, 8 (5.4%); Van, 8 (5.4%); Ardahan, 7 (4.8%); Artvin, 4 (2.7%); Gümüşhane, 4 (2.7%); Bayburt, 3 (2%); Bingöl, 3 (2%); Bitlis, 3 (2%); Samsun, 2 (1.4%); Rize, 2 (1.4%); Ankara, 1 (0.7%); Batman, 1 (0.7%); and Giresun,

1 (0.7%).

**Table 1.** Distribution of the patients by age groups at the time of admission

Age group	n	%
≥1 month - <2 years	424	56.50
≥2 years - <5 years	107	14.20
≥5 years - <12 years	137	18.20
≥12 years - <18 years	83	11.10
<b>TOTAL</b>	<b>751</b>	<b>100.00</b>

It was determined that 547 of the admissions (72.9%) belonged to the patients that were admitted to the intensive care unit for the first time while the remaining 204 (27.1%) were those with a history of at least one intensive care admission. Among the cases with previous intensive care admissions, 111 (54%) had been hospitalized in our clinic and 93 (46%) in other clinics. The mortality rate was 25.5% among the patients with a history of previous intensive care admission and 15.4% for the remaining patients ( $p < 0.05$ ). The incidence of chronic disease was 95.6% for the patients with recurrent admissions and 51.2% for those with a single admission ( $p < 0.05$ ). The diagnoses of the patients at the time of admission to PICU are shown in Table 2.

**Table 2.** Reasons for admission to PICU

Diagnosis	n	%
Infectious diseases[Pneumonia (29%), sepsis (5.50%), CNS infection (3.90%)]	288	38.40
Post-operative care	104	13.80
Neurological disorder	84	11.20
General condition disorder	59	7.90
Cardiological diseases	42	5.60
Hematological-oncological diseases	41	5.50
Trauma	41	5.50
Hypovolemia-dehydration	26	3.50
Poisoning	23	3.10
Endocrinological diseases	9	1.20
Nephrological diseases	9	1.20
Liver failure	9	1.20
Gastrointestinal diseases	8	1.10
Interstitial lung disease	5	0.70
Other*	3	0.40
<b>TOTAL</b>	<b>751</b>	<b>100.00</b>

PICU, pediatric intensive care unit; CNS, central nervous system \*Other: anaphylaxis, subglottic stenosis

When the recurrent admissions were excluded, 366 (57.2%) of the patients included in the study ( $n = 640$ ) were found to have chronic diseases (Table 3). The median length of hospital stay was 4 (range 1-288) days for the patients with chronic diseases and 3 (range 1-221) days for those without chronic diseases ( $p < 0.01$ ).

**Table 3.** Distribution of the chronic diseases of the patients without recurrent admissions

Chronic Disease	n	%
Neurological	117	32.00
Cardiological	61	16.70
Congenital	46	12.60
Hematological-oncological	42	11.50
Pulmonary	27	7.40
Metabolic-endocrinological	24	6.60
Nephrological	15	4.10
Genetic	12	3.30
Gastrointestinal	10	2.70
Infectious	1	0.30
Other*	11	3.00
<b>TOTAL</b>	<b>366</b>	<b>100.00</b>

\*Other: Malnutrition, history of intestinal surgery, history of colostomy

There was a significant relationship between the presence of chronic disease and mortality ( $p < 0.01$ ). Table 4 presents the relationship of different variables with mortality for a total of 751 admissions. The median length of stay on mechanical ventilation was 3 (range 1-288) days. A significant relationship was found between the duration of mechanical ventilation and mortality ( $p < 0.01$ ). A central venous catheter was applied in a total of 190 (25.3%) admissions. The median length of catheter use was 9 (range 1-120) days. It was observed that the patients with a catheter had a significantly longer hospital stay than those without a catheter (median 12.5 and 2 days, respectively) ( $p < 0.01$ ). The median length of stay in PICU was 3 (range 1-288) days for a total of 751 admissions. The number of patients hospitalized for 120 days or longer was 13. Tracheostomy was performed in 27 (3.6%) of all admissions. For the patients who underwent tracheostomy, the median length of PICU stay was 84 (range 19-262) days, which was significantly longer compared to those that did not require this procedure (3 days) ( $p < 0.05$ ).

It was found that plasmapheresis was required in 1.7% ( $n = 13$ ) of the 751 admissions and renal replacement therapy (RRT) in 3.3% ( $n = 25$ ). There was no significant relationship between the need for plasmapheresis and mortality ( $p < 0.05$ ). Of the patients evaluated, 4.8% ( $n = 36$ ) had a history of cardiac arrest within the 24 hours before their admission. The mortality rate was 13.2% in those with a

history of arrest and 2.9% among the remaining patients. A significant relationship was detected between the presence of a history of cardiac arrest and mortality ( $p < 0.05$ ). The parameters that were determined to be individually associated with mortality (Table 4) were further evaluated with the logistic regression analysis (Table 5). According to the results, the presence of chronic disease, need for mechanical ventilation, need for any blood product, need for positive inotropic support, and need for RRT were independent variables affecting mortality while the need for a central venous catheter and the presence of a nosocomial infection were not identified as independent variables affecting mortality. The mortality rates in terms of the patients' admission diagnoses are given in Table 6. The highest mortality was observed in the patients with hematological-oncological diseases and those without any definite diagnoses at the time of admission.

The median value of the Pediatric Risk of Mortality (PRISM)-3 score for all admissions was calculated as 6 (range 0-66). The median PRISM-3 score of the mortality group was 15 (range 0-66), which was significantly higher compared to the surviving patients ( $p < 0.05$ ). The mortality rate for the whole study period was calculated as 18.1% (136/751 admissions). However, when the admissions of the end-stage oncology patients (16 patients, 17 admissions) were excluded, this rate was lower (16.1%, 121/734 admissions).

Parameter	Mortality (n = 136) n (%)	Survival (n = 615) n (%)	Chi-square statistic	p
Chronic disease (n = 475)	112 (82.40)	363 (59)	26.075	<0.01
Need for mechanical ventilation (n = 369)	131 (96.30)	238 (38.70)	159.469	<0.01
Central catheter (n = 190)	72 (52.90)	118 (19)	67.142	<0.01
Need for any blood product (n = 328)	116 (85.30)	212 (34.50)	150.768	<0.01
Need for any vasopressor drug (n = 161)	91 (66.90)	70 (11.40)	203.904	<0.01
Need for RRT (n = 25)	14 (10.30)	11 (1.80)	25.037	<0.01
Hospital-acquired infection (n = 135)	60 (44.10)	75 (12.20)	76.972	<0.01
RRT, renal replacement therapy				

Table 5. Binary logistic regression analysis results of the parameters independently associated with mortality

Parameter	p	OR	95% Confidence Interval	
			Upper	Lower
Presence of chronic disease	=0.01	3.14	1.559	6.304
Need for MV	<0.01	16.63	6.214	44.522
Presence of a central venous catheter	0.159	0.64	0.346	1.189
Hospital-acquired infection	0.746	1.10	0.611	1.988
Need for any blood product	<0.01	4.62	2.475	8.634
Need for positive inotropic support	<0.01	6.43	3.724	11.091
RRT	<0.01	3.55	1.166	10.802

OR, odds ratio; MV, mechanical ventilation; RRT, renal replacement treatment

Table 6. Relationship between admission diagnoses and mortality

Admission Diagnoses			Survival	Mortality	Total
Infectious diseases	Pneumonia	n	183	35	218
		%	83.90	16.10	100
	Sepsis	n	33	8	41
		%	80.50	19.50	100
	CNS infection	n	25	4	29
		%	86.20	13.80	100
Neurological disease		n	76	8	84
		%	90.50	9.50	100
Poisoning		n	23	0	23
		%	100	0	100
Cardiological disease		n	37	5	42
		%	88.10	11.90	100
Pulmonary disease		n	4	1	5
		%	80.0	20	100
Hypovolemia-dehydration		n	24	2	26
		%	92.30	7.70	100
Endocrinological diseases		n	7	2	9
		%	77.80	22.20	100
Hematological-oncological diseases		n	22	19	41
		%	53.70	46.30	100
Trauma		n	33	8	41
		%	80.50	19.50	100
Nephrological diseases		n	7	2	9
		%	77.80	22.20	100
Gastrointestinal diseases		n	7	1	8
		%	87.50	12.50	100
Postoperative care		n	91	13	103
		%	87.50	12.60	100
General condition disorder		n	34	25	59
		%	57.60	42.40	100
Liver failure		n	6	3	9
		%	66.70	33.30	100
Airway obstruction		n	3	0	4
		%	100.	0	100

CNS, central nervous system

## DISCUSSION

This study was the first to present PICU data in our region, and therefore will make important contributions to the further development of PICU services in our region. The median age of the patients was 18.7 months. The age distribution of the patients was found that 56.5% were under two years old. In similar studies conducted in Turkey, the median age of the patients followed up in PICU has been reported to be 18-51 months.<sup>3,4</sup> In line with these data, it can be stated that children that require intensive care in our country are often under the age of five.

Concerning the admission diagnoses of the patients, infections ranked first, followed by post-operative care requirement and neurological diseases (Table 2). Previous studies conducted in Turkey also showed that infectious diseases, respiratory system disorders, neurological system disorders and poisoning were the most common PICU admission diagnosis.<sup>4-7</sup> The data of these studies indicate that inpatient diagnoses varied according to the characteristics of the clinics. Although pneumonia ranked first in our study similar to other studies, there was a varying frequency of post-operative care that was observed as the second most common reason for PICU admission in our study. This is due to the lack of intensive care units in some of the surgical clinics in our hospital. We consider that in some clinics having their own intensive care units, pediatric patients are admitted to PICU due to staff inexperience in critical pediatric patient management. In addition, unlike other studies, we found the rate of poisoning (3.1%) to be low among all the admissions. As we suggested in a previous study,<sup>8</sup> this may have resulted from our approach in which we closely follow-up poisoning cases in the pediatric ward unless their clinical condition deteriorates.

The clinical characteristics of the followed-up patients and the spectrum of cases that can be followed up by a center affect the duration of PICU stay. The median length of the PICU stay of our patients was three days, which is similar to other studies conducted in Turkey.<sup>4,9</sup> In these studies,

the duration of intensive care stay varied between two and three days.

PICUs serving as regional centers accept many patients from neighboring provinces,<sup>10</sup> while smaller centers mostly only accept patients from their own provinces.<sup>11</sup> Thirty-six percent of the patients admitted to our clinic had been referred from different provinces other than Erzurum and its districts. It was seen that Ağrı had referred the highest number of patients to our center. It was also determined that patients referred from a total of 15 provinces had been admitted to our clinic. This result indicates that being a large regional center serving a very wide area, our clinic needs to be supported in its development.

In our study, the rate of patients admitted to PICU from the emergency department (22.8%) was found to be lower compared to other studies (43-78%).<sup>4,5,9</sup> In recent years, developments in 112 Emergency Services have made it possible to transfer patients requiring PICU services from all clinics under appropriate conditions. Our clinic is a third-level healthcare center in a geographical region with a population of approximately 10-12 million. Therefore, any patient accepted into our clinic can be directly transferred to PICU without applying to the emergency service of our hospital through 112 Emergency Services after prior consultation with the referring center. This explains the relatively low number of patients admitted to our emergency department.

The rate of patients transferred from the pediatric wards and other departments in our hospital (44.9%) was also found to be higher than reported by other studies.<sup>4,5</sup> This suggests that many patients who may clinically require intensive care are admitted to inpatient services. There may be three reasons for this situation: First, some surgical departments do not have their own intensive care units or be inadequate in the management of the follow-up of critical patients who have undergone surgery. Second, our PICU is an arena-type intensive care unit, in which family mem-

bers cannot accompany their children. Third, although our clinic provides pediatric intensive care not only for our city but also for the whole region, the number of assisting healthcare personnel remains insufficient. Therefore, critical patients that can be followed up in inpatient services in terms of their clinical condition are primarily admitted to those clinics and only transferred to PICU if there is any deterioration in their condition.

In Turkey, for reasons such as the increasing level of education, decreasing infant mortality rates, increasing survival rate of premature babies with a very low birth weight, and increasing care support provided by the state for handicapped children, the life expectancy of handicapped children has extended. These children are prone to recurring, life-threatening health problems, which leads to recurrent intensive care admissions. In our study, the rate of recurrent admissions was 27%. While the prevalence of chronic disease was 95.6% for those with recurrent admissions, this rate was 51.2% among those with a single admission. This finding may be useful in predicting the need for PICU in the hospital admissions of children with chronic diseases.

Mechanical ventilation is a life-saving practice in critically ill children. It is required in cases such as acute respiratory failure, loss of respiratory tract protective reflexes, and loss of consciousness. In previous studies, the rate of PICU patients that required mechanical ventilation has been reported to vary between 20.7 and 67.3%.<sup>9,12-14</sup> Thus, the rate detected in our study (49.1%) is within the reported range. Differences in results can be related to the characteristics of patients admitted to these units. The duration of stay on a mechanical ventilator is directly related to the patient's clinical condition. For our patients, the median length of mechanical ventilation requirement was three days, which indicates that they generally had acute problems that improved rapidly.

In intensive care units, the reasons for the insertion of a central venous catheter include the use of multiple drugs,

frequent need for blood and blood products, need for intensive fluid therapy, need for parenteral nutrition, increased inotropic support, impaired peripheral circulation in critically ill patients, and need for central venous pressure measurements. Therefore, central venous catheter placement is undertaken more frequently in PICUs. In a previous study, the frequency of central venous catheter insertion in PICUs was reported to be approximately 24%.<sup>12</sup> In our study, a central venous catheter was used at a similar rate (25.3%). The duration of catheter use can vary according to the needs of the patient. In our patients, the median duration of central venous catheter use was nine days. It was observed that the patients with a central venous catheter had a significantly longer PICU stay than those without catheter requirement ( $p < 0.01$ ). This is because most patients that required these catheters had a critical condition.

Nosocomial infections are often more difficult to treat and result in higher mortality.<sup>15</sup> In addition to being an important problem for inpatients hospitalized for a long time, nosocomial infections can become a more serious problem in intensive care patients. Previously studies reported the rate of hospital-acquired infections to range from 14% to 23.6%.<sup>12,13,16</sup> Similarly, in our study, hospital-acquired infections constituted 18% of all admissions.

In patients admitted to PICU that have or are predicted to have a prolonged need for mechanical ventilation, tracheostomy may be required in the presence of conditions such as trauma in which upper airway integrity is impaired and chronic neurological diseases affecting respiratory muscles. The frequency of the need for tracheostomy in PICUs has been reported to vary between 2.05 and 5.1%.<sup>9,17</sup> In our study, tracheostomy was required in 3.6% of all admissions, which is in agreement with the literature. While the median length of PICU stay was 3 (1-288) days for all admissions, it was 84 (range 19-262) days for those involving a tracheostomy ( $p < 0.01$ ). This reveals the importance of palliative care for these patients.

Patients followed up in PICUs with conditions such as trauma, sepsis, disseminated intravascular coagulation and multiorgan insufficiency frequently need blood and blood products.<sup>18,19</sup> While the use of these substances is life-saving, they may also lead to new problems and complicate patient follow-up. The frequency of blood and blood product use is directly related to the characteristics of patients admitted to PICU. In studies conducted in Turkey, this rate has been reported as 13.6-25.3%.<sup>6,20</sup> In our study, we determined this rate to be 43.7%. Although the need for blood and blood product transfusion varies according to the clinical condition of the patient, the higher rate in our study led us to consider that we should review the indications we use for a blood product transfusion.

Positive inotropic support is an important treatment method required to provide and maintain stable hemodynamics in very critically ill patients. In our study, positive inotropic support was needed in 21.4% of admissions, which is consistent with the rates reported in the literature (11.3-41.5%).<sup>3,20</sup>

Plasmapheresis is a treatment method used in PICUs in cases of intoxication, severe sepsis, metabolic diseases, some autoimmune diseases, and transition to liver transplantation.<sup>21</sup> In our clinic, plasmapheresis is routinely applied in patients with appropriate indications. In the current study, plasmapheresis was applied in 1.7% of the total admissions, which is in agreement with the literature data.<sup>3</sup>

The crude mortality rate in our study was calculated as 18.1%. However, when the admissions of end-stage oncology patients (16 patients, 17 admissions) were excluded, this rate was reduced to 16.1%. We consider that the lack of sufficient palliative care centers in our region significantly increased our mortality rate. According to the "Medical Audit Report of Pediatric Intensive Care Units" published by the Turkish Ministry of Health (TMH)<sup>22</sup> in 2013, the crude mortality rate was 13.9% for the hospitals affiliated with TMH and 18.6% for university hospitals. This situa-

tion suggests that more critical patients are followed up in the PICUs of university hospitals. In our clinic, we found a mortality rate close to the average in Turkey. Our data indicate that there is a need for further improvement in pediatric intensive care provided in our region, as well as the whole country.

### CONCLUSION

Our PICU provides an important health service for critically ill patients in our region. It is a center where not only inpatients requiring non-surgical treatment but also many surgical patients including cases of trauma, cardiovascular surgery, and transplantation can be followed up. The mortality rate detected in our study was within the range reported for Turkey. However, the study results indicate that the mortality rates can be further reduced by supporting PICUs especially in terms of experienced staff, eliminating deficiencies, and improving palliative care services.

### Limitations

We consider that the rates of disseminated intravascular coagulation and multiorgan insufficiency may have been higher than we reported due to the wrong use of the ICD-10 codes. Therefore, the evaluation of these parameters was not included in the study.

### Financial Support

This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not for profit sectors.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices - H.K.; Concept - H.K., N.C.; Design - H.K., N.C.; Analysis or Interpretation - H.K., N.C., K.Ç., F.L.; Literature Search - K.Ç., F.L.; Writing - H.K., N.C., K.Ç.

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

### **Informed Consent**

This is a retrospective study. All data were obtained from the patient records. The identity information of the patients was not disclosed; therefore, informed consent was not required for this study.

### **Ethical approval**

**The authors declare that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national guidelines on human experimentation in Turkey and with the 1975 Declaration of Helsinki, as revised in 2008. Ethical approval for the study was obtained from the Faculty of Medicine of Atatürk University (Ethics Committee Year/Number: 2019/07/53).**



## References

1. Karaböcöoğlu M, Köroğlu T. Çocuk yoğun bakım esaslar ve uygulamalar. Türkiye, İstanbul Tıp Yayınevi; 2008. p. 5.
2. Köroğlu TF, Bayraktar B, Dursun O, Kendirli T, Yıldızdaş D, Karaböcöoğlu M. Çocuk yoğun bakım birimleri için kılavuz: çocuk acil tıp ve yoğun bakım derneği önerileri Derleme. Türk Pediatri Arşivi. 2006;41(3):139-145.
3. Ünal E. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Danışman: Prof. Tolga Fikri KÖROĞLU; 2016.
4. Orhan MF, Yakut Hİ, İkiz MA. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 2 Yıl İçinde Yatan 938 Olgumuzun Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2012;6(4):228-231.
5. Öz O, Bayraktar S, Eylevi M, Duru HNS, Çivilibal M, Şahin K. The Evaluation of Patients Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit of a Training and Research Hospital. 2015;2(2):65-70.
6. Kılıç FZ, Çoban Y, Davutoğlu M, Dalkıran T. A retrospective analysis of patients and investigation of affecting factors of mortality monitored in the pediatric intensive care unit. 2016;3(3):140-145.
7. Yeğin LN, Sancak Y, Aşut Ç, Gizem Z, Özdel E. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastaların Değerlendirilmesi Evaluation Of The Patients Admitted To The Pediatric Intensive Care Unit. 2017;15(2):1-10.
8. Keskin H, Kara M, Akat H, Ceviz N. Pediatric Intoxication Cases Followed in the PICU; 2-year Experience: Cocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Zehirlenme Olguları; 2 Yıllık Deneyim. Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine. 2019;6:150-155.
9. Tekerek NÜ, Akıldız BN. Üçüncü basamak bir merkezde çocuk yoğun bakım hastalarının prognozunun değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.11(4):221-225.
10. Poyrazoğlu H, Dursun İ, Güneş T, ve ark. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Olguların Değerlendirilmesi ve Sonuçları. Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi. 2008;30(4):232-237.
11. Konca Ç, Tekin M, Karakoç F, Turgut M. Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 770 hastanın değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2015;9(2):90-95.
12. Aşloğlu N, Kot H. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Olguların Değerlendirilmesi ve Sonuçları. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics. 2011;20(1):10-15.
13. Khilnani P, Sarma D, Singh R, et al. Demographic profile and outcome analysis of a tertiary level pediatric intensive care unit. Apollo Medicine. 2004;1(2):161-166.
14. Volakli E, Sdouka M, Tamiolaki M, Tsonidis C, Reizoglou M, Giala M. Demographic profile and outcome analysis of pediatric intensive care patients. Hippokratia. 2011;15(4):316-322.
15. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. Infectious disease clinics of North America. 1997;11(2):479-496.
16. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. Infection control and hospital epidemiology. 2000;21(4):260-263.
17. Wood D, McShane P, Davis P. Tracheostomy in children admitted to paediatric intensive care. 2012;97(10):866-869.
18. Armano R, Gauvin F, Ducruet T, Lacroix J. Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: a prospective, descriptive epidemiological study. Critical care medicine. 2005;33(11):2637-2644.
19. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. 2008;178(1):26-33.
20. Ceyhan SM. SDÜ Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tezi, Danışman: Ahmet Rifat Örmeci; 2014.
21. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—Evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American Society for Apheresis. 2010;25(3):83-177.
22. Şencan İ, Bayraktar B. Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri Tıbbi Denetim Raporu <https://denetimshgm.saglik.gov.tr/>. 2013.

# Investigation of the Effects of Hydroxyzine Hydrochloride on Mammalian Macrophages

## Hidroksizin Hidroklorürün Memeli Makrofajları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

**Harika Topal Önal**

*Medical Laboratory Techniques, Vocational School of Health Services, Toros University, Mersin, Turkey*

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Harika Topal Önal**

Medical Laboratory Techniques, Vocational School of Health Services, Toros University, Mersin, Turkey

T: +90 535 798 86 48

E-mail : [harika.topal@toros.edu.tr](mailto:harika.topal@toros.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received : **03.03.2022**

Kabul Tarihi / Accepted: **16.06.2022**

Çevrimiçi / Online: **28.12.2022**

Orcid ve Mail Adresleri

**Harika Topal Önal** <https://orcid.org/0000-0002-7466-2942>, [harika.topal@toros.edu.tr](mailto:harika.topal@toros.edu.tr)

Cite this article/Atf: Onal HK. Investigation of the Effects of Hydroxyzine Hydrochloride on Mammalian Macrophages  
Sakarya Med J 2022 ;12(4): 652-658 DOI: 10.31832/smj.1035476

### Abstract

Objective	Hydroxyzine hydrochloride is an antihistamine-derived drug that has been widely preferred in the treatment of anxiety disorder, mental distress and stress in recent years. There are not enough studies in the literature on the effects of hydroxyzine hydrochloride on the immune system.
Materials and Methods	In our study, we investigated the effects on proinflammatory cytokine levels by administering 1, 5, 10 and 20 µg/mL hydroxyzine hydrochloride in the presence and absence of lipopolysaccharides (LPS) danger signal in J774.2 macrophage cell line. Student's t test was used for statistical analysis (p<0.0001, N=3) All experimental conditions were tested in triplicate.
Results	Hydroxyzine hydrochloride did not affect the cytokine levels of tumor necrosis factor α (TNFα), interleukin-6 (IL-6), interleukin 12p40 (IL12p40) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) after 24 hours of incubation in macrophage cells and did not activate immune cells. There was no statistical difference in this values, which did not show an immunostimulatory effect.
Conclusion	Since hydroxyzine hydrochloride does not have an immunostimulatory effect for macrophage cells, it can be used safely in the clinic.
Keywords	Hydroxyzine Hydrochloride; Macrophage; J774.2 Cell Line; Cytokine

### Öz

Amaç	Hidroksizin hidroklorür son yıllarda anksiyete bozukluğu, ruhsal sıkıntı ve gerginliğin tedavisinde yaygın olarak tercih edilen antihistaminik türevli bir ilaçtır. Literatürde Hidroksizin hidroklorürün bağışıklık sistemi üzerine etkileri ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir
Gereç ve Yöntemler	Çalışmamızda J774.2 makrofaj hücre hattında lipopolisakkarit (LPS) tehlike sinyali varlığında ve yokluğunda 1, 5,10 ve 20 µg/ml hidroksizin hidroklorür uygulayarak proinflatuvar sitokin seviyelerine etkilerini araştırdık. İstatistiksel analiz için Student t testi uygulandı (p<0.0001, N=3.) Tüm deney koşulları üçlü olarak test edildi.
Bulgular	Hidroksizin hidroklorür makrofaj hücrelerinde 24 saatlik inkübasyondan sonra tümör nekroz alfa (TNFα), interlökin 6 (IL-6), interlökin-12 subunit beta (IL12p40) ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) sitokin seviyelerini etkileyerek bağışıklık hücrelerini aktive etmedi. İmmünostimülator etki göstermeyen bu değerlerde istatistiksel olarak bir fark gözlenmedi.
Sonuç	Hidroksizin hidroklorür makrofaj hücreleri için immünostimülator etki göstermediği için klinikte güvenli bir şekilde kullanılabilir.
Anahtar Kelimeler	Hidroksizin Hidroklorür, Makrofaj, J774.2 Hücre Hattı, Sitokin



## INTRODUCTION

In recent years, there has been an intense use of antidepressant drugs around the world. There are numerous clinical studies showing that when these drugs are used under the supervision of a psychiatrist in psychological disorders and diseases, they experience regression in symptoms. Due to the high number of patients coming to mental health professionals and to achieve rapid results, they prefer psychopharmacotherapy instead of psychotherapy. Today, people apply to antidepressant agents in almost every psychological distress and negative mood disorder, disregarding other therapeutic options and without examining whether they are necessary or not. According to the 2020 World Health Organization data, approximately 264 million people of all ages worldwide use antidepressants as they suffer from depression<sup>1</sup>.

Studies in recent years have emphasized the relationship between depression and the body's inflammatory response. Differences were observed in plasma concentrations of depressed patients, cytokine levels and the number of immune cells. A number of studies have focused on the direct and indirect effects of antidepressant drugs on the immune system. Chronic inflammation and immune system disorders are involved in the pathogenesis of depression. It has been observed that the nervous endocrine and immune systems are in mutual interaction in patients with depressive syndrome, and even chronic stress and chronic inflammation are frequently encountered in these patients. Under stress, the transmission of nerve signals from the cerebral cortex to the hypothalamus accelerates, and adrenocorticotropic hormone (ACTH) is secreted from the pituitary gland. Thus, glucocorticoids are released from the adrenal cortex. Glucocorticoids, on the other hand, suppress the production of cytokines that trigger the development of inflammation, such as interleukins (IL) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), and also reduce the activity of T lymphocytes<sup>2,3</sup>.

An increase in the number of monocytes, macrophages

and neutrophils was observed in patients suffering from depression, and a reduce in the number of Natural Killer (NK) cells was observed<sup>4,5</sup>. It is thought that antidepressant drugs used in the treatment against such effects of depression on the immune system may have immunomodulatory properties in addition to their effects on neurotransmitter transporters and the neural membrane. In many studies, a decrease in serum cytokine levels has been found in patients using antidepressants<sup>6,7</sup>.

For example, a meta-analysis over 20 years by Strawbridge showed that patients taking antidepressants had significantly reduced serum TNF $\alpha$  and interleukin-6 (IL-6) levels<sup>8</sup>. In some of the studies that found a decrease in the amount of serum cytokines, it was stated that this decrease was effective in placebo rather than antidepressant. Therefore, the net effects of antidepressants on the immune system have not been revealed<sup>9,10</sup>. Hydroxyzine hydrochloride is an antihistamine that is frequently preferred by individuals in recent years, and is widely used in the symptomatic treatment of anxiety disorder, mental distress and tension. It is also preferred in the treatment of allergies, as it blocks histamines in its mechanism of action. Histamines stimulate the release of cytokines in allergic inflammations. In 1997, Lagier et al. showed that histamines release IL-4 and Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) from T cells<sup>11</sup>. In addition, histamines inhibit monocyte product TNF $\alpha$  and IL-12, while inducing IL-10 and IL-18 synthesis<sup>12-15</sup>. Since hydroxyzine hydrochloride has antihistamine properties, the above effects should show the opposite. However, there have not been enough studies on the effects of hydroxyzine hydrochloride on the immune system. To further clarify these effects, the effects of hydroxyzine hydrochloride on TNF $\alpha$ , IL-6, IL12p40 and Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) cytokine levels in the J774.2 macrophage cell line were investigated in this study.

Macrophages are one of the important cells of the natural immune system that play a role in the formation of inflammation<sup>16-18</sup>. TNF $\alpha$  plays an essential role in inflammatory

responses by producing proinflammatory cytokines such as IL1p, IL12, GM-CSF and IL6. They are concentrated in inflamed areas in chronic diseases and immune system disorders<sup>19-22</sup>. Macrophages have been the target of our study, with their antigen-presenting properties and their contribution to innate and acquired immunity and their important cytokine production role.

## MATERIAL and METHODS

Hydroxyzine hydrochloride was purchased from Sigma Aldrich (CAS no: 2192-20-3) and used without further purification.

### Cell Culture

J774.2 macrophage cells were obtained from ATCC. Cells were grown in Roswell Park Memorial Institute medium (RPMI 1640) containing 10% Fetal bovine serum (FBS), 1% antibiotics (100 µg/mL each penicillin and streptomycin) and sodium pyruvate. Cells were incubated at 37 °C in an incubator containing 5% CO<sub>2</sub>. The cell medium was renewed every four days to make it ready for use in the experiments<sup>20</sup>.

### Stimulation of lipopolisaccharide (LPS) and hydroxyzine hydrochloride to mimic distress signal

J774.2 Macrophage cell was plated in 24-well plates at a cell concentration of 10<sup>6</sup> cells/mL per well. It was rested for 12 hours in an incubator with 5% CO<sub>2</sub> at 37°C. The effect of hydroxyzine hydrochloride at 1-5-10 and 20 µg/mL concentrations alone and in wells with LPS added was tested. During these tests, salicylic acid, which proved to have anti-inflammatory properties, was put into one of the wells together with LPS and the additions were compared with other data. Also, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was used with LPS to promote anti-inflammatory activity.

1 µl of LPS (1 mg/mL, Enzo Life Sciences, Salmonella minnesota R595) was added to J774.2 macrophage cell medium that was rested overnight. Macrophage cell medium. 1 µl of DMSO was placed in the control well and the control

well containing LPS. The cells were then incubated for 24 hours in an incubator at 37 °C and 5% CO<sub>2</sub>.

Then, after centrifugation at 2000 Rpm, the supernatant was transferred to Eppendorf tubes. It was placed at -80°C to be examined in terms of cytokine levels. Cells were separated from each well by gentle pipetting. All experimental conditions were tested in triplicates, and all experiments were repeated 3 times in biological replicates to arrive at statistically significant data. To measure the level of TNFα, IL-6, IL12p40 and GM-CSF cytokine growth in J774.2 cells, 5 mM ATP (Fisher Scientific) was added to each well 2 hours before harvest<sup>19-20</sup>.

### TNFα, IL-6, IL12p40 and Gm-CSF ELISAs

Production of TNFα, IL-6, IL12p40 and GM-CSF was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The ELISA kit for each cytokine type used in the study was prepared by following the BD Biosciences, CA, USA manufacturer's instructions exactly. First, the Maxi-sorb 96-well plate (Krackeler) was coated with hamster anti-mouse cytokine (bicarbonate buffer pH = 9.5, 0.5 µg/mL in 100 µL/well) and incubated overnight. After the solution was taken from the plates, they were washed 3 times with 0.05% Tween 20 PBS and incubated for 3 hours at room temperature. It was then blocked by adding 200 µL of blocking buffer (1% BSA PBS) to each well. Then the plates were washed 3 times and 100 µL of samples were placed in each well and incubated overnight at 4 °C. The plates were washed 3 times with 100 µL of biotin, then human anti-mouse cytokine (0.5 µg/mL in 10% FBS PBS) was added to each well and the plate was incubated for 2 hours at room temperature. Then the solutions were removed and the plate was washed 3 times. 100 µL of TMB substrate (BD OptEIA) was added to each well 19,20 The reaction was stopped using 50 µL of 1 M sulfuric acid and absorbance measurements were made at 450 nm. The concentration of TNFα, IL-6, IL12p40 and GM-CSF in each sample was calculated using known concentrations of each cytokine as a standard.

### Statistical Analysis

GraphPad-Prism Software 5 program was used for statistical analysis and there were three independent results for each dataset, and an unpaired two-tailed t-test was used to reveal statistical significance. All experimental conditions tested in triplicate.  $p < 0.0001$   $N=3$ .

### RESULTS

In the absence of the hydroxyzine hydrochloride LPS distress signal, no increase in TNF $\alpha$  levels was observed at all concentrations we used (1-5-10 and 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (Figure 1). Hydroxyzine hydrochloride did not affect TNF $\alpha$  levels in macrophage cells after 24 hours of incubation and did not activate immune cells. There was no statistical difference in this value, which did not show an immunostimulatory effect. LPS positive controls induced TNF $\alpha$  production after 24 hours of incubation as expected (Figure 1). When salicylic acid, which is well known for its anti-inflammatory potential, and LPS were used together, a slight decrease in TNF $\alpha$  level was observed compared to using LPS alone. We observed that when AL $2\text{O}_3$  and LPS are used together, it increases the inflammatory effect in terms of TNF $\alpha$  level compared to the effect of LPS alone. (Figure 1).

In the absence of LPS danger signal, no increase in IL-6 levels was observed at all concentrations (1-5-10 and 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) where we used hydroxyzine hydrochloride (Figure 2). There was no statistical difference in this value, which did not show an immunostimulatory effect. LPS positive controls induced IL-6 production after 24 hours of incubation as expected (Figure 2). The combination of salicylic acid and LPS, which is well known for its anti-inflammatory potential, resulted in some reduction in IL-6 level compared to using LPS alone. When AL $2\text{O}_3$  and LPS were used together, it increased the inflammatory effect in terms of IL-6 level compared to the effect of LPS alone (Figure 2).

In the absence of LPS danger signal, no increase in GM-CSF levels was observed at all concentrations (1-5-10 and

20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) where we used hydroxyzine hydrochloride did not activate (Figure 3). There was no statistical difference in this value, which did not show an immunostimulatory effect. LPS positive controls induced IL-6 production after 24 hours of incubation as expected (Figure 3). The combination of salicylic acid and LPS, which is well known for its anti-inflammatory potential, resulted in some reduction in the level of GM-CSF compared to using LPS alone. When AL $2\text{O}_3$  and LPS were used together, it increased the inflammatory effect in terms of GM-CSF level compared to the effect of LPS alone (Figure 3).

In the absence of LPS danger signal, no increase in IL-12p40 levels was observed at all concentrations (1-5-10 and 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) where we used hydroxyzine hydrochloride (Figure 4). There was no statistical difference in this value, which did not show an immunostimulatory effect. LPS positive controls induced IL-6 production after 24 hours of incubation as expected (Figure 4). The combination of salicylic acid and LPS, which is well known for its anti-inflammatory potential, resulted in some reduction in IL-12p40 level compared to using LPS alone. When AL $2\text{O}_3$  and LPS are used together, it increased the inflammatory effect in terms of IL-12p40 level compared to the effect of LPS alone (Figure 4).

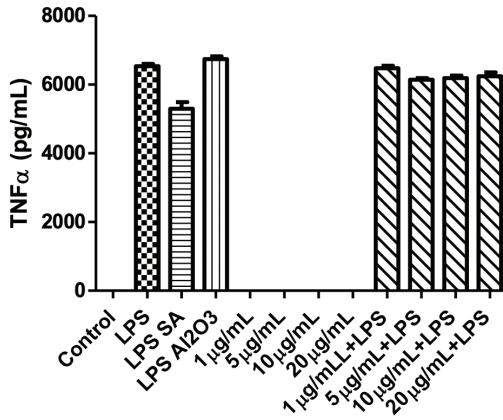


Figure 1. ELISAs for supernatants of TNF $\alpha$  macrophage cells were stimulated with 1  $\mu$ g/mL, 5  $\mu$ g/mL, 10  $\mu$ g/mL and 20  $\mu$ g/mL hydroxyzine hydrochloride for 24 hours. Cell concentration of  $1 \times 10^6$  cells/mL and DMSO for negative control, 1 $\mu$ g/mL LPS for positive control and 1  $\mu$ g/mL, 5  $\mu$ g/mL, 10  $\mu$ g/mL and 20  $\mu$ g/mL hydroxyzine hydrochloride without LPS dissolved in DMSO and DMSO were applied. All experimental conditions tested in triplicate. Student's *t* test was used for statistical analysis.

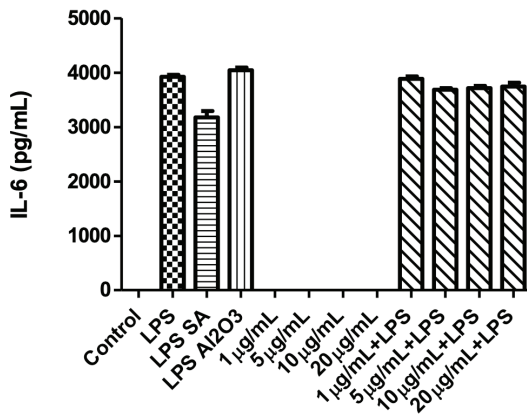


Figure 2. ELISAs for supernatants of IL-6 macrophage cells were stimulated with 1  $\mu$ g/mL, 5  $\mu$ g/mL, 10  $\mu$ g/mL and 20  $\mu$ g/mL hydroxyzine hydrochloride for 24 hours. Cell concentration of  $1 \times 10^6$  cells/mL and DMSO for negative control, 1 $\mu$ g/mL LPS for positive control and 1  $\mu$ g/mL, 5  $\mu$ g/mL, 10  $\mu$ g/mL and 20  $\mu$ g/mL hydroxyzine hydrochloride without LPS dissolved in DMSO and DMSO were applied. All experimental conditions tested in triplicate. Student's *t* test was used for statistical analysis.

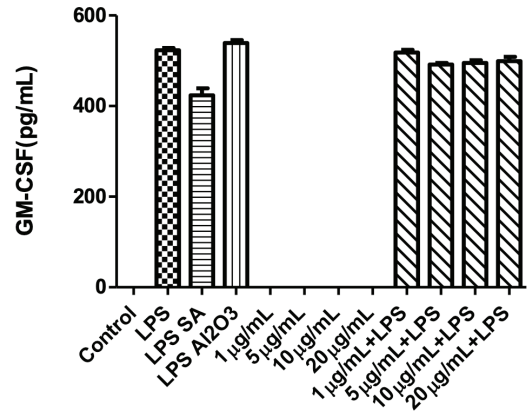


Figure 3. ELISAs for supernatants of GM-CSF macrophage cells were stimulated with 1  $\mu$ g/mL, 5  $\mu$ g/mL, 10  $\mu$ g/mL and 20  $\mu$ g/mL hydroxyzine hydrochloride for 24 hours. Cell concentration of  $1 \times 10^6$  cells/mL and DMSO for negative control, 1 $\mu$ g/mL LPS for positive control and 1  $\mu$ g/mL, 5  $\mu$ g/mL, 10  $\mu$ g/mL and 20  $\mu$ g/mL hydroxyzine hydrochloride without LPS dissolved in DMSO and DMSO were applied. All experimental conditions tested in triplicate. Student's *t* test was used for statistical analysis.

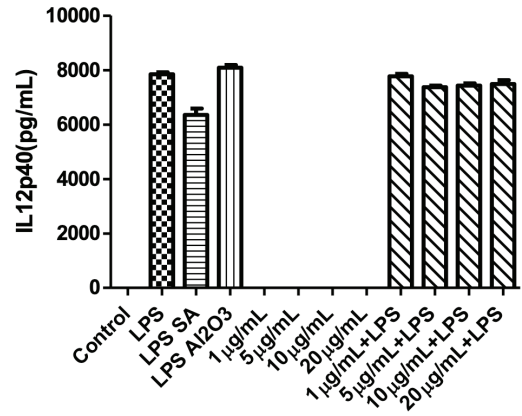


Figure 4. ELISAs for supernatants of IL12p40 macrophage cells were stimulated with 1  $\mu$ g/mL, 5  $\mu$ g/mL, 10  $\mu$ g/mL and 20  $\mu$ g/mL hydroxyzine hydrochloride for 24 hours. Cell concentration of  $1 \times 10^6$  cells/mL and DMSO for negative control, 1 $\mu$ g/mL LPS for positive control and 1  $\mu$ g/mL, 5  $\mu$ g/mL, 10  $\mu$ g/mL and 20  $\mu$ g/mL hydroxyzine hydrochloride without LPS dissolved in DMSO and DMSO were applied. All experimental conditions tested in triplicate. Student's *t* test was used for statistical analysis.

## DISCUSSION

The majority of patients with psychological distress are directed to antidepressant use without trying other therapeutic treatments. The use of antidepressants worldwide has increased by 18% in the last ten years and continues to increase. It is a question of interest to what extent the effects of antidepressants, which are used so extensively, on the immune system, have been carried out in detail. Studies have investigated the effects of antidepressant classes on both the innate and adaptive immune systems. In this study, we observed the effects of hydroxyzine hydrochloride which is preferred in the treatment of depression and anxiety, on TNF $\alpha$ , IL-6, GM-CSF, L12p40 cytokine levels in macrophage cells. J774.2 Macrophage cells were exposed to 1-5-10-20  $\mu$ g/mL hydroxyzine hydrochloride for 24 hours without the LPS distress signal and accompanied by the LPS distress signal. During these tests, salicylic acid, which proved to have anti-inflammatory properties, was put into one of the wells together with LPS and the additions were compared with other data. Also, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was used with LPS to promote anti-inflammatory activity. As a result of our study, we did not observe any increase in the levels of proinflammatory cytokines TNF $\alpha$ , IL-6, GM-CSF, L12p40 of hydroxyzine hydrochloride. We observed that hydroxyzine hydrochloride did not have an immunostimulatory effect for macrophage cells and did not have positive or negative effects on the immune system in terms of inflammatory effects (Figure 1,2,3,4) Based on our results, hydroxyzine hydrochloride can be used safely in the treatment of depression. There is no previous study in the literature on the effect of hydroxyzine hydrochloride on the immune system. Therefore, we will compare the results of our study with those performed with other antidepressant drugs.

In the first study examining the immune system effect of antidepressants, Landmann et al. Immunity measurements were made from the serum of 22 patients and 22 healthy individuals using antidepressants, and no change was observed in monocyte activity. In subsequent studies,

it has been shown that the immune effect of antidepressant drugs is often irregular in patients with depression<sup>25</sup>. Much of the work in psychoimmunology is concerned with the response of inflammation and depression to the innate immune response. In a meta-analysis of 24 studies by Dowloti et al., the pro-inflammatory cytokines TNF $\alpha$  and IL-6 were found in significantly higher concentrations in depressed individuals compared to controls<sup>27</sup>. In another meta-analysis that depression elicits an inflammatory response, IL-6, C-reactive protein (CRP) levels were found to be higher in depressed subjects compared to controls<sup>28</sup>. Studies and meta-analysis evaluations suggest that antidepressants may have effects on the immune system. A meta-analysis of 22 studies showed that selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants can reduce TNF $\alpha$  and IL-6 levels compared to other antidepressants in 603 patients using antidepressants. However, studies proving this have not been done<sup>29</sup>.

In studies examining the effects of antidepressant drugs in-vivo in mice, it has been shown that they especially affect the cytokine production of immune cells<sup>30,31</sup>. Comparing the blood monocytes of healthy people and patients with depression, it has been shown that antidepressants downregulate the release of proinflammatory cytokines and upregulate the release of anti-inflammatory ones<sup>31,32</sup>.

The difference between these studies and our results is due to the use of antidepressant drugs with different active ingredients in each. Therefore, triggering the cytokine production in the immune cells or keeping the cytokine level constant for each of them differed. As a result, hydroxyzine hydrochloride drug does not activate TNF $\alpha$ , IL-6, GM-CSF, IL-12 p40 cytokines in macrophage cells at 1-5-10-20  $\mu$ g/mL. It can be used safely in the treatment of depression and anxiety.

### Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflicts of interest.

## References

1. <https://www.businesswire.com/news/home/20210426005303/en/Global-Antidepressants-Market-Report-2021-COVID-19-Causes-a-Surge-in-Demand-for-Antidepressant-Drugs-as-Mental-Health-Problems-Rise-ResearchAndMarkets.com>
2. Oppong E, Cato AC. Effects of glucocorticoids in the immune system. *Glucocorticoid Signaling* 2015; 52: 217-233.
3. Cubala, WJ, Landowski J, Dziadziszko M, Chrzanoska A, Wielgomas B. Magnesium C-reactive protein, and cortisol in drug-naïve patients with short illness-duration, first episode major depressive disorder: possible immunomodulatory role for magnesium. *Magnesium Research* 2016; 24: 169-174.
4. Demir S, Atli A, Bulut M, İbiloğlu AO, Güneş M, Kaya MC, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015; 11: 2253.
5. Wei J, Zhang M, Zhou J. Myeloid-derived suppressor cells in major depression patients suppress T-cell responses through the production of reactive oxygen species. *Psychiatry Res* 2015; 228:695-701.
6. Hannestad J, Dellagioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36:2452-2459.
7. Dahl J, Ormstad H, Aass HCD, Malt UF, Bendz LT, Sandvik L, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology* 2014;45:77-86.
8. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Vives AH, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: a meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology* 2015;25:1532-1543.
9. Brunoni AR, Machado-Vieira R, Sampaio-Junior B, Vieira EL, Valiengo L, Benseñor IM, Teixeira AL. Plasma levels of soluble TNF receptors 1 and 2 after TDCS and sertraline treatment in major depression: results from the SELECT-TDCS trial. *Journal of Affective Disorders* 2015;185:209-213.
10. Szalach LP, Lisowska KA, Cubala WJ. The influence of antidepressants on the immune system. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2019; 67:143-151.
11. Lagier B, Lebel B, Bousquet J, Pene J. Different modulation by histamine of IL-4 and interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) release according to the phenotype of human Th0, Th1 and Th2 clones. *Clinical & Experimental Immunology* 1997;108:545-551.
12. Vannier E, Miller LC, Dinarella CA. Histamine suppresses gene expression and synthesis of tumor necrosis factor alpha via histamine H2 receptors. *J Exp Med* 1991; 174:281-284.
13. Van der Pouw Kraan TC, Snijders A, Boeijs LC, de Groot ER, Alewijnse AE, Leurs R, et al. Histamine inhibits the production of interleukin-12 through interaction with H2 receptors. *The Journal of Clinical Investigation* 1998; 102:1866-1873.
14. Elenkov IJ, Webster E, Papanicolaou DA, Fleisher TA, Chrousos GP, Wilder RL. Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *The Journal of Immunology* 1998;161(5):2586-2593.
15. Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* 2010; 20: 87-103.
16. Lopez-Abente G, Mispireta S, Pollan M. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological features in mortality trends in Spain. *BMC Cancer* 2014;14(1): 1-10.
17. Ince MA, Hausmann MV, Martínez-Díaz DM, Guldi, Torres T. Non-covalent versus covalent donor-acceptor systems based on near-infrared absorbing azulenoquinones and C60 fullerene derivatives. *Chemical Communications* 2012; 48: 4058-4060.
18. Ayaz F. Ruthenium pyridyl thiocyanate complex increased the production of pro-inflammatory TNF $\alpha$  and IL1 $\beta$  cytokines by the LPS stimulated mammalian macrophages in vitro. *Molecular Biology Reports* 2018; 45(6):2307-2312.
19. Ayaz F, Yuzer A. Immunostimulatory effect of Zinc Phthalocyanine derivatives on macrophages based on the pro-inflammatory TNF $\alpha$  and IL1 $\beta$  cytokine production levels M. Ince. *Toxicol. In Vitro* 2018; 53: 172-177.
20. Önal HT, Yuzer A, Ince M, Ayaz F. Photo induced anti-inflammatory activities of a Thiophene substituted subphthalocyanine derivative. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2020; 30:1-7.
21. Gasparini C, BM Foxwell, Feldmann M. RelB/p50 regulates TNF production in LPS-stimulated dendritic cells and macrophages. *Cytokine* 2013;61:736-740.
22. Jacobsen PL, Thorley EM, Curran C. Real-world patient experience with sexual dysfunction and antidepressant use in patients with self-reported depression: A cross-sectional survey study. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 2020; 36:57-64.
23. Landmann R, Schaub B, Link S, Wacker HR. Unaltered monocyte function in patients with major depression before and after three months of antidepressive therapy. *Biol. Psychiatry* 1997;41: 675-681.
24. Lee KM, Kim YK. The role of IL-12 and TGF- $\beta$ 1 in the pathophysiology of major depressive disorder. *Int. Immunopharmacol* 2006;6:1298-1304.
25. Müller N, Hofschuster E, Ackenheil M, Mempel W, Eckstein R. Investigations of the cellular immunity during depression and the free interval: evidence for an immune activation in affective psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1993;17:713-730.
26. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behavior and Immunity* 2015; 49: 206-215.
27. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry* 2010;67: 446-457.
28. Hannestad J, Dellagioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 2452-2459.
29. Kubera M, Curzytek K, Majewska-Szczepanik M, Szczepanik M, Marcinska K, Ptak W et al. Inhibitory effect of antidepressant drugs on contact hypersensitivity reaction. *Pharmacological Report* 2012; 64:714-722.
30. Curzytek K, Kubera M, Szczepanik M, Basta-Kaim A, Leskiewicz M, Budziszewska B et al. Crosstalk between contact hypersensitivity reaction and antidepressant drugs. *Pharmacological Report* 2013; 65: 1673-1680.
31. Lin A, Song C, Kenis G, Bosmans E, De Jongh R, Scharpe S, et al. The in vitro immunosuppressive effects of moclobemide in healthy volunteers. *J. Affect. Disord* 2000; 58: 69-74.
32. Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology* 1996; 34: 27-37.



# Evaluation of The Association Between Precocious Puberty and Obesity

## Puberte Prekoks Ve Obezite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Recep Polat

Sakarya University, Ministry of Health, Sakarya Training and Research Hospital, Department of Pediatric Endocrinology, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Recep Polat

Sakarya University, Ministry of Health, Sakarya Training and Research Hospital, Department of Pediatric Endocrinology, Sakarya

T: +90 533 343 98 75

E-mail : [receppolat@hotmail.com](mailto:receppolat@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 15.11.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 6.12.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Recep Polat <https://orcid.org/0000-0002-3786-0739>, [receppolat@hotmail.com](mailto:receppolat@hotmail.com)

Cite this article/Atf: Polat, R. Evaluation of the association between precocious puberty and obesity  
Sakarya Med J 2022 ;12(4): 659-663 DOI: 10.31832/smj.1035476

### Abstract

- Objective** The marked variation in the timing of puberty despite similar living conditions shows that many factors are effective in determining the onset of puberty. Many factors, such as genetic and environmental factors, stress, socioeconomic status, metabolic rate, and body fat ratio, affect the age of puberty onset. Recent studies have shown that the age of puberty onset has shifted to earlier ages. The increasing prevalence of childhood obesity is deemed to contribute this change. Therefore, we planned the present study to determine the rates of obesity and overweight, in patients followed for precocious puberty to evaluate the association between obesity, bone age, and height age, and to examine the association between obesity and hormone profile.
- Materials and Methods** The medical records of 206 patients diagnosed with idiopathic precocious puberty who were being followed up at the Pediatric Endocrinology outpatient clinic of Sakarya Training and Research Hospital between October 2018 and October 2021 were retrospectively reviewed. Anthropometric data (age, gender, height, weight, body mass index, and puberty stage), bone age, height age, and weight age of the patients were recorded from the medical records. Patients were grouped as normal weight, overweight, and obese by body mass index (BMI).
- Results** Of the included patients, 97,57% (201 patients) were female and 2,43% (5 patients) were male. One hundred and thirty-one patients (63,59%) had normal weight, 40 (19,41%) were overweight and 35 (17,00%) had obesity. Significant differences were found between the groups (normal weight, overweight and obese) in terms of weight age, BMI percentile, height age, bone age, and bone age standard deviation score (SDS) ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,015$ ;  $p = 0,026$ ; and  $p = 0,035$ ; respectively). The current puberty stages of the patients were more correlated with bone age and weight age than with chronological age.
- Conclusion** The overweight and obesity rates are increased in patients with precocious puberty. Obesity appears to be a facilitating factor for precocious puberty. Bone age and weight age are more determinants for the onset of puberty. Obesity should be considered when searching for etiological reason or deciding on treatment in girls with precocious puberty.
- Keywords** Obesity; precocious puberty; early puberty; child.

### Öz

- Amaç** Benzer yaşam koşullarına rağmen ergenlik zamanlamasındaki belirgin değişiklik, ergenlik başlangıcında çok sayıda faktörün etkili olduğunu gösterir. Ergenlik başlama yaşını genetik ve çevresel faktörler, stres, sosyoekonomik durum, metabolik hız ve vücut yağ oranı gibi birçok faktör etkiler. Son çalışmalar, ergenlik yaşının daha erkene kaydığını göstermiştir. Çocukluk çağı obezesinin artan prevalansı buna katkı sağladığı varsayılmaktadır. Bu nedenle puberte prekoks nedeni ile takip edilen hastalarda obezite ve fazla ağırlık sıklığını belirlemek, obezite kemik yaşı, boy yaşı ilişkisini değerlendirmek ve obezite ile hormon profili ilişkisini incelemek amacıyla bu çalışmayı planladık.
- Gereç ve Yöntemler** Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde Ekim 2018 ile Ekim 2021 tarihleri arasında takip edilen idiopatik puberte prekoks tanımlı 206 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların dosyalarından antropometrik verileri (yaş, cins, boy, kilo, vücut kitle indeksi, puberte evresi), kemik yaşı, boy yaşı, kilo yaşı kaydedildi. Hastalar vücut kitle indeksine (VKI) göre normal kilolu, fazla ağırlıklı ve obez olarak gruplandırıldı.
- Bulgular** Hastaların %97,57'si (201 hasta) kız, %2,43'ü (5 hasta) erkekti. Hastaların 131'i (%63,59) normal kiloda, 40'i (%19,41) fazla ağırlıklı, 35'i (%17,00) obezdi. Gruplar arasında (normal kilo, fazla ağırlıklı ve obez), kilo yaşı, VKI persentili, boy yaşı, kemik yaşı ve kemik yaşı standart deviasyon skoru (SDS) değerleri arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,015$ ;  $p = 0,026$ ;  $p = 0,035$ ). Hastaların mevcut puberte evresi hastaların takvim yaşından ziyade kemik yaşı ve kilo yaşı ile daha korele idi.
- Sonuç** Puberte prekoks hastalarında fazla ağırlık ve obezite sıklığı artmıştır. Obezite puberte prekoks için kolaylaştırıcı bir risk faktörü gibi görünmektedir. Puberte başlangıcında kemik yaşı ve kilo yaşı daha belirleyicidir. Erken ergenliği olan kızlarda etiyolojik neden ararken ya da tedaviye karar verirken obezite dikkate alınmalıdır.
- Anahtar Kelimeler** Obezite; Puberte prekoks; Erken puberte; Çocuk.



## INTRODUCTION

Precocious puberty is defined as the development of secondary sex characteristics before the age of 8 years in girls and 9 years in boys or the onset of puberty  $>2.5$  standard deviations earlier than the expected normal age range in both female and male children.<sup>1</sup> The marked variation in the timing of puberty despite similar living conditions shows that many factors are effective in the onset of puberty. The age of puberty onset is affected by many factors, such as genetic and environmental factors, stress, socioeconomic status, metabolic rate, maturation of bones, and body fat ratio<sup>2-4</sup> Recent studies have shown that the age of puberty onset has shifted to earlier ages.<sup>5,6</sup> The increasing prevalence of childhood obesity is deemed to contribute to this change.<sup>7,8</sup> Overnutrition and the resulting obesity pandemic in childhood have recently become an important public health problem. High leptin levels in obese patients may lead to premature puberty by acting on GnRH neurons and the pituitary gland. However, there is not enough evidence to establish a cause and effect relationship between obesity and precocious puberty. Increased leptin levels in obese patients lead to an increase in growth rate by acting on the epiphyseal growth plates, resulting in advanced bone age.<sup>9,10</sup> It was reported that bone age, rather than chronological age, determines the onset of puberty.<sup>11</sup> We planned this study to determine the prevalence of obesity and overweight, to evaluate the association between obesity and bone age, and to investigate the relationship between obesity and hormone profile in patients followed up for precocious puberty.

## MATERIALS and METHODS

Medical records of 227 patients receiving gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog treatment for precocious puberty followed up at the pediatric endocrinology outpatient clinic for the past 3 years (from 10.30.2018 to 10.30.2022) were collected upon receiving approval from the Ethics Committee of Faculty of Medicine. After excluding 21 patients with missing data and underlying organic pathologies, the remaining 206 patients with idiopathic

precocious puberty were included in the study (Figure 1).

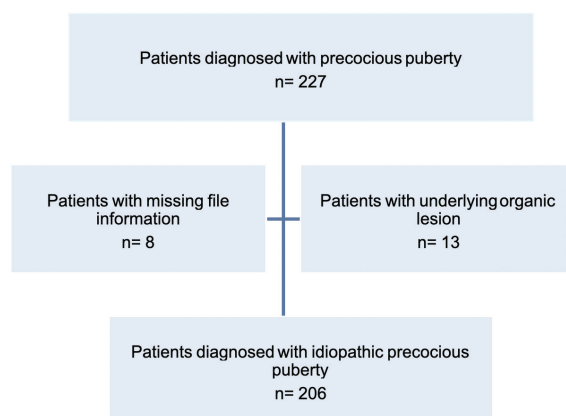


Figure 1: Flow chart of the study population

Anthropometric data (age, gender, height, weight, body mass index, and puberty stage) were recorded from the medical records of the patients. Puberty staging was done as per the method of Marshall and Tanner (stages 1-5).<sup>12</sup> In addition, the results of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) stimulation tests, if performed, were also recorded from the medical records. Precocious puberty diagnosis was made with an LHRH stimulation test in 66,51% of the patients and with basal luteinizing hormone (LH) values in 33,49% of the patients without an LHRH stimulation test. Bone age at the time of precocious puberty diagnosis was evaluated and recorded by the same radiologist based on the Greulich-Pyle method using the PACS radiology system of the hospital. Bone age standard deviation score (SDS) was calculated by using the BoneXpert Adult Height Predictor V3.1 software.<sup>13</sup> BMI percentiles of the patients with precocious puberty were calculated using the data from the study by Olcay Neyzi et. al.<sup>14</sup> standardized for the Turkish population. The patients were categorized by BMI percentile as normal (BMI percentile  $<85$ ), overweight (BMI percentile  $\geq 85-95$ ) and obese (BMI percentile  $\geq 95$ ). Weight age (age corresponding to 50th percentile at the same weight) and height age (age corresponding to 50th percentile at the same height) of the patients at the time of diagnosis were determined.

Statistical analysis of the data was performed using SPSS Version 26 software. Data distribution was assessed using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Variables with normal distribution were compared using a one-way analysis of variance (ANOVA) test. Variables with abnormal distribution were compared using the Kruskal-Wallis H test. The results were presented as mean (SD) or median (min-max). The overweight and obesity rates were determined in patients with precocious puberty. Bone age, (and bone age SDS), height age, weight age, basal luteinizing hormone (LH) levels, follicle-stimulating hormone (FSH) levels, peak LH levels, peak FSH levels, and peak LH/FSH ratios were compared by BMI percentile.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

### RESULTS

Of the included patients, 97,57% (201 patients) were female and 2,43% (5 patients) were male. Of the patients, 92,23% presented with breast enlargement, 4,37% with pubic or axillary pilosity, and 3,40% with obesity. The median age was 8,00 (2,50-10,25) years, the median height

age was 9,00 (3,50-12,00) years, the median weight age was 9,50 (4,50-15,50) years and the median bone age was 9,00 (3,25-13,00) years at presentation. At presentation, Tanner's breast stage was 2 in 24,76% of the patients, 3 in 59,71%, and 4 in 15,53%. The median basal LH concentration was 0,76 mIU/ml (0,01-11,30) and the median basal FSH level was 2,92 mIU/ml (0,34-26,00) at presentation. One hundred and thirty-one patients (63,59%) had normal weight, 40 (19,41%) were overweight and 35 (17,00%) had obesity. The age at presentation, basal LH, basal FSH, peak LH, and peak FSH values were similar between normal weight, obese and overweight groups ( $p = 0,203$ ;  $p = 0,090$ ;  $p = 0,061$ ;  $p = 0,381$ ; and  $p = 0,842$ ; respectively) (Table 1). However, significant differences were found between the groups in terms of weight age, BMI percentile, height age, bone age, and bone age SDS ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,015$ ;  $p = 0,026$ ; and  $p = 0,035$ ; respectively) (Table 2). Of the obese patients, 5,71% were Tanner breast stage 2, 60,00% were stage 3 and 34,29% were stage 4 and they showed a statistically significant difference compared to non-obese subjects ( $p = 0,032$ ).

**Table 1.** Comparison of the laboratory findings of the patients

	Normal weight group (n = 131) Median (25%-75% range)	Overweight group (n = 40) Median (25%-75% range)	Obese group (n = 35) Median (25%-75% range)	p values
Basal LH	0,69 (0,16-1,70)	0,29 (0,13-1,52)	1,13 (0,24-2,39)	0,090
Basal FSH	2,96 (2,00-4,44)	2,31 (1,50-4,09)	3,52 (2,00-5,00)	0,061
	(n = 90) Median (25%-75% range)	(n = 28) Median (25%-75% range)	(n = 19) Median (25%-75% range)	
Peak LH	6,49 (4,83-13,65)	6,41 (4,07-8,62)	8,26 (4,73-17,00)	0,381
Peak FSH	9,28 (7,37-13,07)	9,65 (7,95-12,32)	11,00 (8,21-12,50)	0,842

LH :Luteinizing hormone, FSH: Follicle-stimulating hormone

**Table 2.** Comparison of the sociodemographic data of the patients

	Normal weight group (n = 131) Median (25%-75% range)	Overweight group (n = 40) Median (25%-75% range)	Obese group (n = 35) Median (25%-75% range)	p values
Age	8,00 (7,40-8,75)	7,82 (7,20-8,47)	8,20 (7,75-9,00)	0,203
Weight age	8,50 (7,50-9,50)	10,00 (9,50-10,50)	11,00 (10,50-12,00)	$< 0,001^{a,b,c}$
BMI (%)	54,50 (31,50-71,00)	90,55 (88,92-92,95)	97,50 (96,40-98,70)	$< 0,001^{a,b,c}$
Height age	8,50 (7,50-9,50)	8,50 (8,00-9,50)	9,50 (8,50-10,50)	0,015 <sup>b,c</sup>
Bone age	9,00 (8,00-10,00)	9,00 (8,00-10,50)	9,50 (8,80-10,75)	0,026 <sup>b</sup>
Bone age SDS	1,18 (0,53-1,86)	1,57 (0,62-2,30)	1,64 (0,91-2,33)	0,035 <sup>b</sup>

a Normal weight-Overweight, b Normal weight-Obese, c Overweight-Obese, BMI: Body mass index

## DISCUSSION

Obesity is an important environmental factor affecting the timing and rate of pubertal development. It was shown that childhood obesity may result in precocious puberty in addition to several negative physical and psychosocial disorders.<sup>15,16</sup> The link between obesity and puberty is thought to be due to the interaction of adipokine and leptin with kisspeptin that important regulator of puberty. However, increased aromatase activity in adipose tissue may contribute to changes in the onset of puberty.<sup>17</sup> A meta-analysis showed that obesity poses an increased risk for precocious puberty in girls (2.44-fold) but does not cause a change in age at menarche.<sup>2</sup> Our study found significant differences in terms of weight age, BMI percentile, height age, bone age, and bone age SDS between the groups when the patients followed up for precocious puberty were grouped as normal weight, overweight and obese ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,015$ ;  $p = 0,026$ ; and  $p = 0,035$ ; respectively). Li et al.<sup>18</sup> have shown that obesity type (central obesity, general obesity) is also associated with precocious puberty. This study showed that for girls, general obesity contributes more to the risk of developing precocious puberty than central obesity. In the same study, for boys, central obesity (not a general obesity risk factor) was shown to be an independent risk factor for precocious puberty. Due to the small number of men in our study, a comparison could not be made. In a wide series of patients, a 1-point increase in BMI was shown to shift the mean age of puberty onset to 0,11 years earlier in patients of 2 to 8 years of age.<sup>19</sup> Although our patients had a mean age of 7,89 years at presentation, their mean weight age (9,21 years) and mean bone age (9,12 years) were more advanced and complied better with the normal age of pubertal development (9,65-10,16 years for breast stage 2).<sup>20,21</sup> These findings showed that pubertal development is more correlated with weight age and bone age.

In our study, we showed that overweight and obesity rates were higher than those found in a study conducted on a similar age group in our region<sup>22</sup> (overweight rates 19.4%,

and 15.7%, respectively; obesity rates 17%, and 8.5%, respectively). The high rates of overweight and obesity in patients with precocious puberty support the thesis that obesity is a promoting factor for precocious puberty.

A large part of the patients was Tanner's breast stage 2 at presentation. Tanner's breast stage was higher among the obese patients (5,71% stage 2, 60,00% stage 3, and 34,29% stage 4) ( $p = 0,032$ ). It is possible that progression in the breast stage in obese patients may be considered increased fatty tissue (lipomastia) by the families. The presentation of obese patients with more advanced breast stages is deemed to be caused by misinterpreting breast enlargement as fatty tissue.

In conclusion, the rates of overweight and obesity are increased in patients with precocious puberty. Obesity appears to be a facilitating factor for precocious puberty. Bone age and weight age are more determinant for the onset of puberty. Obesity should be considered when searching for etiological reasons or deciding on treatment in girls with precocious puberty.

### Declaration of Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest. Funding: The author did not receive any funding for this study

### Ethical approval

Approval was obtained from the Sakarya University Faculty of Medicine Ethics Committee (Approval No: 71522473-050.01.04-64758-440)

## References

1. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123:e752-e762.
2. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14:1266.
3. Zukauskaitė S, Lasienė D, Lašas L, Urbonaitė B, Hindmarsh P. Onset of breast and pubic hair development in 1231 preadolescent Lithuanian school girls. *Arch Dis Child* 2005;90:932-936.
4. Garibaldi RL, Chemaitelly W. Disorders of pubertal development. In: Kliegman R, St Geme J, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Elsevier; 2020. pp.2899-2912
5. Aksglaede L, Olsen LW, Sørensen TI, Juul A. Forty years trends in timing of pubertal growth spurt in 157,000 Danish school children. *PLoS One*. 2008;3:e2728.
6. Howard SR, de Roux N, Leger J, Carel JC, Dunkel L. Puberty and its disorders. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. Dattani MT, Brook CGD editors. 7th ed. Wiley-Blackwell; 2019. pp. 235-289
7. Aksglaede L, Juul A, Olsen LW, Sørensen TI. Age at puberty and the emerging obesity epidemic. *PLoS One*. 2009;4:e8450.
8. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics*. 2002;110:903-910.
9. Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth-a review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:869-874.
10. Zurita-Cruz JN, Villasis-Keever MA, Damasio-Santana L, Manuel-Apolinar L, Nishimura-Meguro E, Rivera-Hernández AJ, et al. Relationship Between Serum Leptin Levels And Weight Gain In Girls With Central Precocious Puberty At 1-Year Follow-Up. *Endocr Pract* 2017;23:519-525.
11. Günöz H. Büyüme bozuklukları. In: *Çocuk endokrinolojisi*. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T, editörler. Nobel Tıp Kitapevleri; 2014. pp. 31-76
12. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
13. <https://bonexpert.com/atip/> Accessed on: 02 November, 2022.
14. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Baş F. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 Dec;7:280-93.
15. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics*. 2001;108(2):347-353.
16. Adair LS, Gordon-Larsen P. Maturational timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *Am J Public Health*. 2001;91:642-644.
17. Reinher T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty?. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(1):44-54.
18. Liu M, Cao B, Luo Q, et al. The critical BMI hypothesis for puberty initiation and the gender prevalence difference: Evidence from an epidemiological survey in Beijing, China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1009133.
19. He Q, Karlberg J. Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res*. 2001;49:244-251.
20. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. Puberty and influencing factors in school-girls living in Istanbul: end of the secular trend?. *Pediatrics*. 2011;128:e40-e45.
21. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinç O. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:951-961.
22. "Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması - COSI-TUR 2016" Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Milli Eğitim Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1080, Ankara 2017. Accessed on: 02 November, 2022. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/turkiye-cocukluk-cagi-sismanlik/COSI-TUR-2016-Kitap.pdf>

# Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin Eğitim Ortamı Algılarını Etkileyen Etkenlerin Değerlendirilmesi

## Evaluation of the Factors Affecting the Perceptions of the Residents in Educational Environment

Zerrin Gamsızkan<sup>1</sup>, Mehmet Ali Sungur<sup>2</sup>, Gülcan Uludağ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, Düzce, Türkiye

<sup>2</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Düzce, Türkiye

<sup>3</sup> T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Çankaya İlçe Sağlık Müdürlüğü, KETEM Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Zerrin Gamsızkan**

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, Düzce, Türkiye

T: +90 380 542 13 90

E-mail : [zgamsizkan@yahoo.com](mailto:zgamsizkan@yahoo.com)

Geliş Tarihi / Received : 15.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 17.11.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Zerrin Gamsızkan <https://orcid.org/0000-0001-8677-4004>, [zgamsizkan@yahoo.com](mailto:zgamsizkan@yahoo.com)

Mehmet Ali Sungur <https://orcid.org/0000-0001-5380-0819>, [malisungur@yahoo.com](mailto:malisungur@yahoo.com)

Gülcan Uludağ <https://orcid.org/0000-0002-6881-1067>, [gulcanuludag@yandex.com](mailto:gulcanuludag@yandex.com)

Cite this article/Atf: Gamsızkan Z, Sungur MA, Uludağ G. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin eğitim ortamı algılarını etkileyen etkenlerin değerlendirilmesi, Sakarya Tıp Dergisi 2022 ;12(4): 664-671 DOI: 10.31832/smj.1023888

### Öz

Amaç	Tıpta uzmanlık eğitimi, hizmet ve eğitimin birlikte yürüdüğü dinamik bir süreçtir. Bu çalışmadaki amacımız, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde uzmanlık eğitimi alan uzmanlık öğrencilerinin, eğitimin niteliği, sosyal destek algıları ve özerklik algıları bakımından değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmanın evrenini Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde uzmanlık eğitimi alan tıpta uzmanlık öğrencileri oluşturmakta olup, çalışmaya katılmayı kabul eden uzmanlık öğrencilerinden bir örneklem oluşturulmuştur. Çalışmada veri toplama aracı olarak; uzmanlık öğrencilerinin sosyo-demografik özellikleri, beklenti ve çalışma ortamlarını değerlendirmek amacıyla hazırlanan bir anket formu ile "Mezuniyet Sonrası Hastane Eğitim Ortamı Ölçeği" (MESHEÖ) kullanılmıştır.
Bulgular	Çalışmamıza katılmayı kabul eden ve anketleri tam olarak dolduran %58,2 (n=53)'si kadın %41,7(n=38)'si erkek 91 uzmanlık öğrencisinin verileri dahil edildi. Tüm öğrencilerin MESHEÖ toplam skor değerlendirmesine göre ortalaması 90,22±18,79 olup "Olumlu ancak geliştirilmesi gereken eğitim ortamı" şeklinde değerlendirdikleri görülmüştür. Tüm uzmanlık öğrencilerinin %58,2(n=53)'si eğitimleri sırasında tuttukları nöbet sayısının uzmanlık alanları ile uygun olmadığını düşünmekte olup, nöbet sayısından memnun olmayan asistanların MESHEÖ puanları diğerlerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001). Tüm uzmanlık öğrencilerinin eğitim ve hizmet dengesini değerlendirmesini istediğimizde, %63,7(n=58)'sinin daha çok hizmete önem verildiğini sadece %29,7(n=27)'sinin eğitim ve hizmetin dengeli yürütüldüğünü düşündüğü gözlemlenmiştir.
Sonuç	Mezuniyet sonrası uzmanlık eğitimi, değişen dünya ve eğitim beklentileri ile paralel olarak dönüşmektedir. Çalışma sonuçları ile birlikte uzmanlık eğitiminin hizmet, sosyal destek, akademik bilgi, beceri ve tutum gibi pek çok parametre ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.
Anahtar kelimeler	Tıpta Uzmanlık eğitimi; Tıpta uzmanlık öğrencisi; MESHEÖ

### Abstract

Objective	Medical residency education in medicine is a dynamic process in which service and education work together. The aim of this study was to evaluate the quality of education, social support perceptions and autonomy perceptions of the students who received residency education in Düzce University Medical Faculty Research Hospital.
Materials and Methods	The population of the study consisted of assistant physicians who received specialist training in Düzce University Medical Faculty Hospital and a sample of the residents who agreed to participate in the study was formed. As data collection tool; Post Graduation Hospital Education Environment Measure" (PHEEM) was used with a questionnaire prepared to evaluate socio-demographic characteristics, expectations and working environments of resident physicians.
Results	The data of 91 residents, 58.2% (n = 53) female and 41.7% (n = 38) male, who agreed to participate in the study and completed the questionnaires completely were included in our study. The average score of all residents was 90.22 ± 18.79 according to the total score of PHEEM and it means "Positive but educational environment that needs improvement". 58.2% (n = 53) of all residents thought that the number of seizures they held during their training was not appropriate with their specialty, and the PHEEM scores of residents who were not satisfied with the number of seizures were found to be significantly lower than the others (p <0.001). When we asked all residents to evaluate the balance of education and service, it was observed that 63.7% (n = 58) thought that service was more important and only 29.7% (n = 27) thought that education and service were balanced.
Conclusion	After graduation, specialist training is transformed in parallel with the changing world and expectations of education. The results of the study should be evaluated together with many parameters such as service, social support, academic knowledge, skills and attitude.
Key words	Medical residency training; Medical residency student; PHEEM



## GİRİŞ

Hekimlik, mesleğin bel kemiğini oluşturan bilimsel temeldeki hızlı gelişmeler dolayısıyla sürekli gelişen bir meslektir. Tıp fakültesinde eğitim oldukça zorlu bir süreçtir ve tıp eğitimi, hastalarının ihtiyaçlarına empati ve profesyonellik ile yön verecek bilgili, becerikli hekimler yetiştirmeyi amaçlar.<sup>1</sup> Hekimlik mesleğinin tüm gereklilikleri ile birlikte öğretilmesi için zaman içinde tıp eğitiminde değişiklikler olmuştur.<sup>2</sup> Hekim adayları, fakülteden mezun olduktan sonra, hekimliğin bir başka basamağı olan tıpta uzmanlaşma için belli bir süre eğitim görmektedirler. Tıpta uzmanlık eğitimi, hizmet ve eğitimin birlikte yürüdüğü dinamik bir süreçtir.<sup>3</sup> Uzmanlık öğrencisi gerek eğitim ve araştırma hastanesi, gerekse Üniversite hastanesinde klinik ortamda görev yapmaktadır. Eğitimi süresince kliniğin hasta yükü, çalışma saatleri, aylık nöbet sayısı, nöbet sırasında vakit geçirdikleri doktor odası, hastanenin yemek imkanları gibi sosyal ve fiziksel durumlar, asistanın eğitim ortamını olumlu ya da olumsuz olarak algılamasına neden olabilir.<sup>4</sup> İngiltere’de Roff ve arkadaşları klinik eğitim ortamının değerlendirilmesi için bir ölçek geliştirmişlerdir.<sup>5</sup> Bunun ardından uzmanlık öğrencilerinin eğitim ve sosyal ihtiyaçlarını belirleyebilmek için hastane ortamındaki eğitimini değerlendiren çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, her eğitim ortamının kendi dinamikleri içinde değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.<sup>6</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, tek bir araştırma hastanesinin değil, değişik ortam ve hastanelerde çalışan uzmanlık öğrencileri ile yapılan çalışmalar olduğu görülmüştür.<sup>7</sup> Tek merkezli ve güncel çalışmalarının sayısının az olduğunu ve genelde Ankara ilinde yapıldığını tespit ettik.<sup>8</sup> Ülkemizin çeşitli illerinde açılan tıp fakültesinde eğitim alan tıpta uzmanlık öğrencilerinin eğitim algılarının da değerlendirilmesi mezuniyet sonrası eğitimin düzenlenmesi açısından faydalı olacaktır.

Bu çalışmanın amacı; Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi’nde eğitim alan tıpta uzmanlık öğrencilerinin uzmanlık eğitimi ortamı ile ilgili algılarının tespit edilmesi ve çeşitli faktörler ekseninde incelenmesi-

dir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Tanımlayıcı kesitsel özellikte olan araştırmamız Ekim 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde farklı klinik bölümlerde eğitim gören uzmanlık öğrencisi ile yürütülmüştür. Çalışmada anket yöntemi kullanılmış olup, tıpta uzmanlık öğrencilerinden, demografik bilgiler yanı sıra “Mezuniyet Sonrası Hastane Eğitim Ortamı Ölçeği” ni doldurmaları istenmiştir. Çalışma için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (Protokol No: 2018/200). Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi’nde uzmanlık eğitimi alan klinik bölüm asistanları çalışmaya dahil edilmiş olup, hastanede nöbet görevi olmayan, servis ve klinik ortamında çalışmayan temel tıp bölümlerinde eğitim alan uzmanlık öğrencileri çalışmadan hariç tutulmuştur.

### Mezuniyet Sonrası Hastane Eğitim Ortamı Ölçeği (MESHEÖ)

İngiltere’de Roff ve arkadaşları tarafından klinik eğitim ortamının değerlendirilmesi için geliştirilmiş, geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiştir. MESHEÖ, toplamda 40 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte kullanılan beşli likert skalasının yanıtları; kesinlikle katılıyorum (4), katılıyorum (3), kararsızım (2), katılmıyorum (1), hiç katılmıyorum (0) şeklinde hazırlanmıştır. Ölçek toplam skoru maddeler için yapılan tercihlerin (4’ten 0’a) puan karşılıklarının toplanmasıyla hesaplanmaktadır. MESHEÖ ölçek maddeleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Mezuniyet Sonrası Hastane Eğitim Ortamı Ölçeği maddeleri

Mezuniyet Sonrası Hastane Eğitim Ortamı Ölçeği-MESHEÖ	Kesinlikle katılıyorum	Katılıyorum	Kararsızım	Katılmıyorum	Hiç katılmıyorum
1.Uzmanlık eğitimime başlarken çalışma saatlerim hakkında bilgilendirildim.					
2.Klinik eğiticilerim beklentilerini açıkça söylerler.					
3.Çalıştığım klinikte eğitimime zaman ayırabiliyorum.					
4. Uzmanlık eğitimime başlarken uyum eğitimi yapıldı.					
5.Çalıştığım klinikteki sorumluluğum seviyeme uygundur.					
6 .Her zaman kıdemli gözetiminde desteklenerek çalışırım.					
7. Bu klinikte etnik ayrımcılık vardır.					
8. Bilgi ve becerime uygun olmayan görevleri de yerine getirmek zorundayım.					
9. Bilgilendirici bir asistan elkitabı vardır.					
10. Klinik eğiticilerimin iletişim becerileri iyidir.					
11. Gereksiz yere göreve çağırırım.					
12. Eğitim programlarına etkin biçimde katılabiliyorum.					
13. Çalıştığım klinikte cinsiyet ayrımcılığı yapılmaktadır.					
14. Bu klinikte uygulanacak tanı ve tedavi protokolleri açık biçimde tanımlanmıştır.					
15. Klinik eğiticilerim işlerini şevkle, hevesle yaparlar.					
16. Benimle aynı kıdemdekilerle işbirliği ve uyum içinde çalışabiliyorum.					
17. Çalışma saatlerim haftalık yasal çalışma süresi ile uyumludur.					
18. Hastalara sunduğum hizmetin sonuçlarını izleme fırsatım var.					
19. Mesleki kariyerime ilişkin uygun ve yeterli danışmanlık alabiliyorum.					
20. Bu hastanede asistanlar için yeterli ve uygun asistan odası (özellikle de nöbet odası) vardır.					
21. Gereksinimlerime uygun bir eğitim programı vardır.					
22. Kıdemlilerimden düzenli olarak geribildirim alırım.					
23. Klinik eğiticilerim planlı-programlı çalışır.					
24.Bu hastane ortamında kendimi fiziksel olarak güvende hissediyorum.					
25. Bu klinikte (uzmanlık eğitimi sırasında) asistanları suçlama alışkanlığı yoktur.					
26.Nöbette çıkan yemekler iyidir.					
27.Gereksinimlerime yönelik yeterli klinik öğrenme fırsatım var.					
28. Klinik eğiticilerimin eğitim ve öğretim becerileri iyidir.					
29. Kendimi burada çalışan ekibin bir parçası gibi hissediyorum.					
30. Asistanlık dönemime uygun mesleki (pratik, klinik) becerileri kazanma fırsatım var.					
31. Klinik eğiticilerime ihtiyacım olduğunda kolayca ulaşabiliyorum.					
32. İş yüküm bence uygun.					
33. Klinikteki kıdemlilerim öğrenme fırsatlarını iyi değerlendirirler.					
34. Burada aldığım eğitim bana iyi bir uzman hekim olacağımı hissettiriyor.					
35. Klinik eğiticilerim aynı zamanda iyi birer danışman ve “akıl hocası”dır.					
36. İşimden çok keyif alıyorum.					
37. Klinik eğiticilerim kendi kendine öğrenme konusunda beni teşvik eder.					
38. Bu klinikte, eğitimini tamamlamada eksikliği olanlar için danışmanlık alabilecek fırsatlar vardır.					
39. Klinik eğiticilerim güçlü ve zayıf yanlarımı bana uygun biçimde söylerler.					
40. Klinik eğiticilerim karşılıklı saygıya dayanan bir çalışma ortamı sağlarlar.					



Katılımcıların, bu ölçekten alabileceği maximum puan 160'dır.

Ölçeğin alt boyutlarının puanlanması aşağıdaki gibi yapılmaktadır.

Mesleki özerklik algıları; madde 1, 4, 5, 8, 9, 11, 14, 18, 29, 30, 32, 34 ve 40'dan alınan puanlara göre hesaplanmaktadır. Bu alt gruptaki 14 madde için toplam maksimum puan 56'dır. Eğitim niteliği algıları; madde 2, 3, 6, 10, 12, 15, 21, 22, 23, 27, 28, 31, 33, 37, 39'dan alınan puanlara göre hesaplanmaktadır. Bu alt gruptaki 15 madde için toplam maksimum puan 60'dır. Sosyal destek algıları; madde 7, 13, 16, 19, 20, 24, 25, 26, 35, 36, 38'den alınan puanlara göre hesaplanmaktadır. Bu alt gruptaki 11 madde için toplam maksimum puan 44'tür.

Roff ve arkadaşları ölçek toplam puanlarının değerlendirilmesi için Tablo 2'de gösterilen nitelendirmeleri önermişlerdir.

	Skorların değerlendirilmesi
Toplam skor	0-40; Çok Yetersiz eğitim ortamı
	41-80; Sorunlu eğitim ortamı
	81-120; Olumlu ancak geliştirilmesi gereken eğitim ortamı
	121-160; Mükemmel eğitim ortamı
Mesleki Özerklik Algıları	0-14; Çok yetersiz
	15-28; Yetersiz
	29-42; Yeterli
	43-56; Mükemmel
Eğitim Niteliği Algıları	0-15; Düşük nitelikli
	16-30; Geliştirilmesi gerekir
	31-45; Nitelikli
	46-60; Örnek eğitimciler
Sosyal Destek Algıları	0-11; Yok
	12-22; Memnuniyet verici özellikte değil
	23-33; Olumlu özellikleri daha baskın
	34-44; Öğrenmeyi Destekleyen Bir Ortam

Harun Balcıoğlu ve arkadaşları; ölçeğin Türkçeye uyarlama çalışmasını yapmışlardır.<sup>9</sup>

### İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş, grup karşılaştırmalarında Independent samples t test ve One-Way ANOVA testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizi Pearson ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri ile yapılmıştır. Korelasyonların incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde şeklinde özetlenmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

### BULGULAR

Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Hastanesi klinik bölümlerde eğitim alan yaş ortalaması 27,78±1,71 (24-32) olan 53 (%58,2) kadın ve 38 (%41,8) erkek toplam 91 uzmanlık öğrencisi dahil edilmiştir. Çalışmaya 26 aile hekimliği, 18 iç hastalıkları, 3 çocuk hastalıkları, 3 genel cerrahi, 4 KBB, 5 kadın hastalıkları ve doğum kliniği, 3 göğüs hastalıkları, 4 fizik tedavi, 8 ortopedi, 1 acil tıp, 3 üroloji, 3 anestezi, 5 psikiyatri, 2 enfeksiyon hastalıkları, 3 nöroloji kliniği uzmanlık öğrencisi katılmıştır. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin ortalama MESHEÖ toplam puanları 90,22±18,79 olarak tespit edilmiştir. Mesleki özerklik algı puanları 30,68±6,59, Eğitim\_niteliği\_algıları puanları 34,47±8,85, Sosyal\_destek\_algıları puanları 25,07±5,33 olarak tespit edilmiştir (Tablo-3).

Tüm asistanlar	(n=91)
MESHEÖ_toplam	90,22±18,79
Mesleki_özerklik_algıları	30,68±6,59
Eğitim_niteliği_algıları	34,47±8,85
Sosyal_destek_algıları	25,07±5,33

Çalışmamızdaki tıpta uzmanlık öğrencilerinin yaşı ile MESHEÖ toplam puan ( $r=-0,030$ ;  $p=0,777$ ) ve alt boyut puanları (sırasıyla  $r=-0,013$ ;  $p=0,901$ ;  $r=0,011$ ;  $p=0,915$ ;  $r=-0,108$ ;  $p=0,306$ ) arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızdaki erkek ve kadın uzmanlık öğrencilerinin ölçek puanları arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte erkek uzmanlık öğrencilerinin toplam MESHEÖ puanları ve mesleki özerklik algıları puanlarının kadın uzmanlık öğrencilerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo-4).

Cinsiyet	Kadın (n=53)	Erkek (n=38)	p
MESHEÖ toplam	87,34±17,99	94,24±19,37	0,084
Mesleki özerklik algıları	29,55±6,49	32,26±6,50	0,052
Eğitim niteliği algıları	33,38±8,61	36,00±9,06	0,164
Sosyal destek algıları	24,42±4,68	25,97±6,07	0,170

Uzmanlık öğrencilerinin eğitim gördükleri bölümleri isteyerek seçme durumlarına göre MESHEÖ puanlarından elde edilen nitelendirme gruplarına dağılımları bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo-5).

İsteyerek seçme	Evet (n=74)	Hayır (n=17)	p
MESHEÖ_grup			
Sorunlu (41-80)	28 (%37,8)	6 (%35,3)	0,966
Olumlu (81-120)	41 (%55,4)	10 (%58,8)	
Mükemmel (121-160)	5 (%6,8)	1 (%5,9)	
Mesleki_özerklik_grup			
Yetersiz (15-28)	29 (%39,2)	7 (%41,2)	0,690
Yeterli (29-42)	40 (%54,1)	10 (%58,8)	
Mükemmel (43-56)	5 (%6,8)	0 (%0,0)	
Eğitim_niteliği_grup			
Geliştirilmesi gerekir (16-30)	25 (%33,8)	8 (%47,1)	0,590
Nitelikli (31-45)	38 (%51,4)	7 (%41,2)	
Örnek eğiticiler (46-60)	11 (%14,9)	2 (%11,8)	
Sosyal_destek_grup			
Memnuniyet verici değil (12-22)	21 (%28,4)	7 (%41,2)	0,555
Olumlu özellikleri baskın (23-33)	50 (%67,6)	9 (%52,9)	
Öğrenmeyi destekleyen (34-44)	3 (%4,1)	1 (%5,9)	

Uzmanlık öğrencilerin %63,7 (n=58)'i görev yaptıkları kurumda sağlık hizmetine eğitimden daha fazla önem verildiğini ifade etmişlerdir. Uzmanlık öğrencilerinin %45,1 (n=41)'i uzman olduğunda kendini yetersiz hissedeceğini söylemiştir. Uzmanlık öğrencilerinin %61,5 (n=56)'sının alan bilgisini en çok kıdemli uzmanlık öğrencisinden, %24,2 (n=22)'sinin öğretim üyesinden, %12,1 (n=11)'inin kitaplardan, %1,1 (n=1)'inin dergilerden ve %1 (1,1)'inin de elektronik ortamdaki kaynaklardan aldığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda uzmanlık öğrencilerine aylık tuttukları hastane nöbetinin sayısından ve süresinden memnun olup olmadıkları da sorulmuştur. Öğrencilerin %58,2 (n=53)'sinin aylık nöbet sayısından memnun olmadıkları tespit edilmiştir. Nöbet sayısından memnun olan ve olmayan tıpta uzmanlık öğrencileri karşılaştırıldığında, MESHEÖ toplam ve tüm alt boyutlardaki puanları bakımından

aralarında anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir (tüm  $p < 0.001$ , Tablo-6).

Nöbet	Evete (n=38)	Hayır (n=53)	p
MESHEÖ toplam	100,32±19,83	82,98±14,26	<0,001
Mesleki özerklik algıları	33,82±7,05	28,43±5,25	<0,001
Eğitim niteliği algıları	38,92±9,40	31,28±6,91	<0,001
Sosyal destek algıları	27,58±5,26	23,26±4,64	<0,001

### TARTIŞMA

Çalışmamızda, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde eğitim alan tıpta uzmanlık öğrencilerinin uzmanlık eğitimi ortamı ile ilgili algıları incelenmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre fakültemizde eğitim alan tıpta uzmanlık öğrencileri eğitim ortamlarını "Olumlu ancak geliştirilmesi gereken eğitim ortamı" olarak değerlendirmiştir. Uzmanlık öğrencilerinin Mesleki özerklik algıları "yeterli", Eğitim niteliği algıları "nitelikli", Sosyal destek algıları ise "Olumlu özellikleri daha baskın" olarak tespit edilmiştir. Aile hekimliği asistanlarının eğitim ortamını değerlendiren bir çalışmada da MESHEÖ toplam puanları ve alt boyutların değerlendirilmesi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>7</sup> Yine ülkemizde yapılmış başka bir çalışmada bir merkezde eğitim gören kadın doğum asistanlarının eğitim ortamı değerlendirmesi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında da öğrencilerin eğitim ortamlarını "Olumlu ancak geliştirilmesi gereken eğitim ortamı" olarak değerlendirdiği belirtilmektedir. Aynı çalışmada eğitimin niteliği ve sosyal destek algıları bizim çalışmamızda benzer düzeyde tespit edilmişken, mesleki özerklik alt boyutunu kadın doğum asistanları "yetersiz olarak değerlendirmiştir."<sup>4</sup> Türkiye'de bir başka disiplin olan ortopedi ve travmatoloji alanında da uzmanlık öğrencilerinin eğitim ortamı değerlendirmesi yapılmıştır. 2016 yılında yapılan bu çalışmada uzmanlık öğrencilerine mail yoluyla ulaşılmış olup, çalışmada araştırmacıların kendi oluşturdukları bir anket kullanılmıştır. Yüksek bir katılımı gerçekleştiren bu çalışma

sonuçlarına göre, çeşitli eğitim hastanelerinde çalışan ortopedi uzmanlık öğrencilerinin yaklaşık üçte biri düzenli bir eğitim programı olmadığını ifade etmişlerdir.<sup>10</sup> Aynı çalışmada Ortopedi uzmanlık öğrencileri aynı zamanda eğitmeni ile geçirilen zamanı yetersiz gördükleri tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da alan bilgisinin sadece dörtte birini eğitmenden aldığı, alan bilgisinin çoğunu kıdemli asistandan sağladığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da ortaya konulan eğitmen ile yetersiz etkileşimin artırılması açısından eğitim programları yeniden yapılandırılmalıdır.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda da uzmanlık alanlarına bağlı olarak değişimle birlikte eğitim ortamlarını olumlu fakat geliştirilmesi gereken eğitim ortamı olarak algıladıkları görülmektedir. Bu bağlamda çalışmaların sonuçlarının eğitim ortamını iyileştirmek için kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.<sup>11,12</sup>

Çalışmamızın dikkat çeken bir diğer sonucu da Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin aylık tuttıkları nöbet sayısından memnun olma durumuna göre MESHEÖ puanları arasında anlamlı bir farkın tespit edilmiş olmasıdır. Aylık nöbet sayısından memnun olmayan uzmanlık öğrencilerinin hem MESHEÖ toplam puanları hem de ölçeğin tüm alt boyutlarından aldıkları puanlar anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç uzmanlık öğrencilerinin eğitim ortamı algılamalarının aylık nöbet sayısı ile ilgili olduğunu göstermektedir. Uzmanlık öğrencilerinin eğitimleri sırasında tuttıkları nöbet sayısı ve süresi mesleki gelişimlerini, hasta bakımı ve güvenliğini ve yaşam kalitelerini etkilemektedir.<sup>13</sup> Tüm sağlık çalışanları ve uzmanlık öğrencileri ile ilgili son yıllarda önemli bir sorun haline gelen tükenmişlik sendromunun en sık sebebinin de uzun çalışma saatleri olduğu söylenmektedir.<sup>14</sup> Bununla ilişkili olarak uzmanlık öğrencilerinin görev saatlerinin azaltılması için daha fazla sayıda uzmanlık öğrencisi istihdam edilerek, çalışma saatlerinin kısıtlanması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda nöbet saati ve süresinin azaltılması uzmanlık eğitimini olumsuz etkilemediği ve çoğu ça-

lışmada hasta güvenliği ve uzmanlık öğrencisinin yaşam kalitesinde iyileşmelerle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.<sup>15,16</sup> Uzmanlık öğrencilerinin nöbet sürelerinin uyku ve ilişkili problemlere yol açarak; motorlu araç kazaları, depresyon ve tıbbi hatalara sebep olabileceği tartışılmaktadır.<sup>17</sup> Çalışma sonuçlarımızın daha fazla çalışma ile özellikle nöbet sayısı ve süresi bağlamında değerlendirilmesini önermekteyiz.

### **Kısıtlılıklar**

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle bazı uzmanlık alanlarında az sayıda uzmanlık öğrencisi olduğu için uzmanlık alanları arasında eğitim ortamı algılarının farklarını değerlendiremedik. Ayrıca çalışma sadece nicel veriler üzerinden planlanmıştır. Uzmanlık öğrencilerinin, eğitim ortamlarına ilişkin görüşleri ile ilgili nitel veriler, daha fazla ve işlevsel bilgi sağlayabilir. Bu anlamda hem uzmanlık öğrencilerinin hem de öğretim üyelerinin geri bildirimlerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **SONUÇ**

Çalışmamızda Tıp Fakültesinde tıpta uzmanlık öğrencilerinin, eğitim ortamlarının geliştirilmesi gereken yanları olduğu konusunda beklentilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, mezuniyet sonrası uzmanlık eğitiminde yapılandırılması ve geliştirilmesi gereken noktaların olduğunu göstermektedir. Tıpta uzmanlık öğrencilerinin eğitim programları öğretim üyeleri ve uzmanlık öğrencilerinin geri bildirimleri ile düzenlenmesi gerekmektedir.

#### Kaynaklar

1. Patel M. Changes to postgraduate medical education in the 21st century. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(4):311-314. doi: 10.7861/clinmedicine.16-4-311.
2. Şahin H, Ozan S, Gürpınar E. Abraham Flexner'i Doğru Anlamak. *Tıp Eğitimi Dünyası*. 2011;30(30):60-71
3. Bai H. Modernizing Medical Education through Leadership Development. *Yale J Biol Med*. 2020;93(3):433-439.
4. Sezik M, Savran M, Kara CO, Alimoğlu MK. Assessment of hospital educational environment perceptions of obstetrics and gynecology residents in specialty and subspecialty training. *Tıp Eğitimi Dünyası*. 2020;19(57):64-75.
5. Roff S, McAleer S, Skinner A. Development and validation of an instrument to measure the postgraduate clinical learning and teaching educational environment for hospital-based junior doctors in the UK. *Med Teach*. 2005;27(4):326-331. doi: 10.1080/01421590500150874
6. Chan CY, Sum MY, Lim WS, Chew NW, Samarasekera DD, Sim K. Adoption and correlates of Postgraduate Hospital Educational Environment Measure (PHEEM) in the evaluation of learning environments - A systematic review. *Med Teach*. 2016;38(12):1248-1255. doi: 10.1080/0142159X.2016.1210108.
7. Tastan K, Kuran E. Perceptions of Family Medicine Assistants about Education Environment and Factors Affecting These Perceptions. *Konuralp Medical Journal*. 2019;11(2):171-176.
8. Atılğan B, Teker GT, Sezer B, Yeşiltepe M, Odabaşı O. Hacettepe Üniversitesi'nde Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin Klinik Eğitim Ortamlarına İlişkin Algılarının Değerlendirilmesi. *STED/Sürekli tıp eğitimi dergisi*. 2020;29(1):44-53
9. Balçoğlu H, Özyurda F. Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin Eğitim Ortamı Algılamaları Ve Buna Etkili Faktörlerin Değerlendirilmesi. 2008. *Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi*. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
10. Huri G, Cabuk Y, GURSOY S, AKKAYA M, OZKAN S, OZTUNA V, et al. Evaluation of the orthopaedics and traumatology resident education in Turkey: A descriptive study. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2016;50:567-571 URL [https://www.scipedia.com/public/Huri\\_et\\_al\\_2016a](https://www.scipedia.com/public/Huri_et_al_2016a)
11. Sandhu A, Liaqat N, Waheed K, Ejaz S, Khanum A, Butt A, Randhawa FA, Dar SH. Evaluation of educational environment for postgraduate residents using Post Graduate Hospital Educational Environment Measure. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(5):790-792.
12. Ezomike UO, Udeh EI, Ugwu EO, Nwangwu EI, Nwosu NI, Ughasoro MD, Ezomike NE, Ekenze SO. Evaluation of postgraduate educational environment in a Nigerian teaching hospital. *Niger J Clin Pract*. 2020 Nov;23(11):1583-1589.
13. Peets A, Ayas NT. Restricting resident work hours: the good, the bad, and the ugly. *Crit Care Med*. 2012;40(3):960-966.
14. Ogboghodo EO, Edema OM. Assessment of burnout amongst resident doctors in Benin City, Edo State, Nigeria. *Niger Postgrad Med J*. 2020;27(3):215-223.
15. Levine AC, Adusumilli J, Landrigan CP. Effects of reducing or eliminating resident work shifts over 16 hours: a systematic review. *Sleep*. 2010;33(8):1043-1053.
16. Müllli DE, Valcore JC. Methods and implications of limiting resident duty hours. *J Am Osteopath Assoc*. 2010;110(7):385-395.
17. Landrigan CP, Fahrenkopf AM, Lewin D, Sharek PJ, Barger LK, Eisner M, et al. Effects of the accreditation council for graduate medical education duty hour limits on sleep, work hours, and safety. *Pediatrics*. 2008;122(2):250-258.

# Yüksek Snail Ekspresyonu Kolorektal Kanser Kökenli Karaciğer Metastazlarında Rezeksiyon Sonrası Nüksü Yansıtır

## High SNAIL Expression Reflects Of Recurrence After Resection Colorectal Cancer Liver Metastasis

Ahmet Karamustafaoğlu<sup>1</sup>, Seçil Ak Aksoy<sup>2</sup>, Berrin Tunca<sup>3</sup>, Melis Erçelik<sup>3</sup>, Çağla Tekin<sup>3</sup>, Nesrin Uğraş<sup>4</sup>, Ömer Yerci<sup>4</sup>, Fuat Aksoy<sup>1</sup>, Ekrem Kaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi, İnegö Meslek Yüksek Okulu, Bursa, Türkiye

<sup>3</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>4</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Ekrem Kaya**

, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, Nilüfer, Bursa

T: +90 224 295 20 18

E-mail : ekremkaya@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 14.06.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 12.12.20222

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Ahmet Karamustafaoğlu <https://orcid.org/0000-0003-4987-334X>, drakmo1987@gmail.com

Seçil Ak Aksoy <https://orcid.org/0000-0002-3760-9755>, ak.secil08@gmail.com

Berrin Tunca <https://orcid.org/0000-0002-1619-6680>, btunca@uludag.edu.tr

Melis Erçelik <https://orcid.org/0000-0003-0366-2424>, melismutlu95@gmail.com

Çağla Tekin <https://orcid.org/0000-0002-2568-3667>, tekincagla9@gmail.com

Nesrin Uğraş <https://orcid.org/0000-0003-0127-548X>, nesrin.ugras@gmail.com

Ömer Yerci <https://orcid.org/0000-0001-7118-5258>, yerci@uludag.edu.tr

Fuat Aksoy <https://orcid.org/0000-0001-5808-9384>, drfuataksoy@gmail.com

Ekrem Kaya <https://orcid.org/0000-0002-9562-4195>, ekremkaya@uludag.edu.tr

Cite this article/Atf: Karamustafaoğlu A, Ak Aksoy S, Tunca B, Erçelik M, Tekin Ç, et al. Yüksek Snail ekspresyonu Kolorektal Kanser Kökenli Karaciğer Metastazlarında Rezeksiyon Sonrası Nüksü Yansıtır, Sakarya Tıp Dergisi 2022 ;12(4): 672-679 DOI: 10.31832/smj.1128434

### Öz

**Amaç** Cerrahi tedavi, primer kolorektal kanserden (KRK) gelişen karaciğer metastazları için etkili tedavi yöntemlerinden biridir. Bununla birlikte metastazektomi sonrası nüks bu kanserlerdeki en büyük problemdir. Mevcut çalışmada, primer KRK'lardan gelişen karaciğer metastazlarında Epitelyal-Mezenkimal Tranzisyon (EMT)'nin metastazektomi sonrası nüks gelişimindeki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler** Çalışmada, 85 hasta ve 12 normal kolon dokusu değerlendirildi. Hastalara ait arşiv materyali tümör ve normal dokularından RNA izolasyonları yapıldı. qRT-PCR kullanılarak 7 farklı EMT belirtecinin ekspresyon profili incelendi.

**Bulgular** Seksen beş KRK'nın %24.7 (n=21)'sinde karaciğere metastazı gelişti. Karaciğer metastazı belirlenen hastaların %42.3'ünde (n=9) metastazektomi sonrası nüks gözlemlendi. Primer KRK'dan mKK gelişiminde EMT belirteçlerinden TWIST ve SNAIL ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı artış belirlendi (p<0.05). Cerrahi tedavi sonrası nüks eden mKK'larda ise EMT belirteçlerinden sadece SNAIL ekspresyonunda nüks etmeyen karaciğer dokularına göre nüks eden grupta istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi (p<0.0001).

**Sonuç** Çalışma sonucunda, yüksek SNAIL ekspresyonuna sahip primer KRK tümörlerinin takip süresi içerisinde mKK geliştireceğini ve bu vakalarda metastazektomi yapılmasına rağmen sonrasında nüks oluşabileceği öngörülmektedir.

**Anahtar kelimeler** Metastazektomi; metastatik karaciğer kanserleri; Epitelyal-Mezenkimal Tranzisyon

### Abstract

**Objective** Metastectomy is one of the effective treatment methods for liver metastases developing from primary colorectal cancer (CRC). However, recurrence after metastectomy is the biggest problem in these cancers. The present study aimed to examine the role of Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) in the development of recurrence after metastectomy in liver metastases from primary CRCs.

**Materials and Methods** In the study, 85 patients were evaluated. RNA was isolated from archive tumors and normal tissues of the patients. Expression profiles of 7 different EMT markers were examined using qRT-PCR.

**Results** Metastasis to the liver developed in 24.7% (n=21) of 85 CRC. Recurrence was observed in 42.3% (n=9) of liver metastases after metastectomy. Statistically significant increases were detected in the expression of EMT markers TWIST and SNAIL in the development of mCC in primary CRC (p<0.05). On the other hand, in recurrent mCCs after metastectomy, only SNAIL expression, one of the EMT markers, showed a statistically significant increase in the relapsed group compared to non-relapsed liver tissues (p<0.0001).

**Conclusion** As a result of the study, it is predicted that primary CRC tumors with high SNAIL expression will develop mCC within the follow-up period, and recurrence may occur after metastectomy in these cases.

**Key words** Metastectomy; metastatic liver cancers; Epithelial-Mesenchymal Transition



## GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir.<sup>1</sup> Karaciğer KRK'ların en sık rastlanılan metastaz bölgesidir ve karaciğer metastazları bu hastalık için başlıca mortalite sebebidir. Bu vakalarda genel sağkalımın 36 aydan kısa olduğu belirtilmektedir.<sup>2,3</sup> KRK'ların yaklaşık %35-55' inde senkron ya da metakron karaciğer metastazı (metastatik karaciğer kanserleri; mKK) gelişmektedir. Bu olgularda bir cerrahi tedavi olan metastazektomi, mKK hastalarında etkili tedavi yöntemidir. Ancak uygulanan bu cerrahi tedavi sonrası hastaların yaklaşık %50-70' inde nüks oluşabilmektedir. Ayrıca bu hastalarda 5 yıllık sağkalım %25-50 oranındadır.<sup>4</sup> Klinikte, primer tümöre ait lenf nodu durumu, karaciğerdeki lezyon sayısı, preoperative karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi, mKK hastalarında bu kötü prognozu belirlemede önerilen parametrelerdir. Tıp alanında son dönemde elde edilen tüm gelişmelere rağmen metastaz gelişiminin öngörülmesinde kullanılabilir biyobelirteçler tanımlanmamıştır.<sup>5</sup>

Epitelyal-Mezenkimal Tranzisyon (EMT) son yıllarda özellikle epitel kaynaklı tümörlerin metastaz oluşumunda etkili mekanizmalardan biri olarak görülmektedir. EMT'nin; PI3K, AKT, mTOR, RAS, MYC, HIF1, TGF $\beta$  ve TP53 gibi birçok genetik ve epigenetik sinyal yolağını kullanarak, mKK oluşumunda görev aldığı savunulmaktadır.<sup>6</sup> Bu mekanizma, normal dokuda, embriyogenez ve yara iyileşmesi sırasında epitelyal hücrelerin mezenkimal fenotip kazandığı biyolojik bir süreç olarak kabul edilmektedir. Kansere gelişiminde ise, tümör hücreleri metastaz sürecinde bu mekanizmayı kullanarak, hücre-hücre adezyonu ve polariteyi de içeren farklılaşmış epitel özelliklerini kaybetmekte, migrasyon ve invazyon kapasitesi artmış, ekstraselüler matriks bileşenlerini fazla miktarda üreten ve apoptoza direnç gösteren kanser kök hücre yeteneklerine sahip mezenkimal hücre özellikleri kazanmaktadır.<sup>7</sup> EMT sürecine giren hücreler zaman içerisinde kan damarlarına ulaşarak dolaşıma girebilmekte ve uzak organlara ulaşabilmektedirler. Uzak organa ulaşan hücre-

ler tekrar epitelyal hücre özelliklerine dönerek metastaz sürecini tamamlamaktadırlar.<sup>8</sup> Primer kolorektal tümörlerin karaciğere yaptıkları uzak organ metastazını bu model üzerinden gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. Ancak literatürde mKK tümörlerinde EMT çalışmaları daha çok in-vitro deneyler ile gösterilmekte olup hasta tabanlı araştırma sayısı sınırlıdır.<sup>9-11</sup> EMT'nin metastazektomi sonrası nüks üzerine etkisi henüz bilinmemektedir.

Günümüzde mKK'larda nüksün öngörülmesinde kullanılabilir klinik ya da moleküler bir belirteç bulunmamaktadır. Bu nedenle, mevcut çalışmada, cerrahi tedavi sonrası mKK nüksünde, metastaz ile ilişkili temel mekanizma olarak kabul edilen EMT mekanizmasının etkisinin araştırılması amaçlandı. Böylece mKK tümörlerinin kötü prognozunda EMT'nin biyobelirteç olarak kullanılabilirliği analiz edilecek ve bu mekanizmanın hedeflenmesine yönelik yeni tedavi seçeneklerinin araştırmalara katkı sağlanacaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Hasta Seçimi

Çalışmada, sporadik KRK tanısı almış 85 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 12 normal kolon doku kontrol olarak kullanıldı. Neoadjuvan tedavi alan, beş yıldan az takip süresine sahip, primer KRK olmayan veya ailesinde kanser öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya ait etik kurul Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onay (Karar no: 2019-6/35) alındı. Ameliyat sonrası hastalığın tekrarlaması olarak tanımlanan nüks ve metastaz varlığını tespit etmek için hastaların, tanı sonrası en az 5 yıllık süre ile kayıtları incelendi. Nüks oluşumuna kadar geçen süre hastaliksiz sağkalım olarak ifade edildi.

### RNA İzolasyonu ve RT-PCR Analizi

Ameliyat sonrası çıkartılarak formalin ile fikse edilip parafin içerisinde gömülen ve patoloğ tarafından değerlendirilen dokular patoloji arşivinden temin edildi. Normal ve tümör doku olarak tanımlanmış hastaya ait parafin

blok için ependorf tüpler oluşturuldu ve parafin bloklarından 0.2-0.4 cm kesilerek bu tüpler içerisine alındı. Materyaller, BIOstic (MO BIO Laboratories, Carlsbad, CA) ile 2 kez muamele edilerek parafinden arındırıldı. BIOstic ile doku üzerindeki parafin çözdürüldükten sonra materyaller, %100-%70 ve %40' lık alkol serilerinden geçirilerek BIOstic uzaklaştırıldı. Bu aşamalardan sonra 85 hastaya ait tümör doku ve 12 normal kolon, 8 normal karaciğer dokunun RNA izolasyonuna uygun ticari kit (Qiagen RNeasy FFPE kit) protokolü doğrultusunda total RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen total RNA örneklerinden 5 ng'lık ara stoklar oluşturuldu ve ProtoScript M-MuLV First Stand cDNA Synthesis Kit kullanılarak komplementer DNA (cDNA) sentezi gerçekleştirildi. Tablo 1'de verilen EMT belirteçlerinin mRNA düzeyindeki ekspresyon profilleri Abi Step One Plus cihazında analiz edildi (Tablo 1). Kontrol geni olarak GAPDH kullanıldı.

EMT Genleri	Primer Numaraları
VIMENTIN	Hs00418522_m1
E-Kaderin	Hs01013959_m1
N-Kaderin	Hs00983056_m1
TWIST	Hs01675818_s1
SNAIL	Hs_00195591_m1
SLUG	Hs00161904_m1
MMP-9	Hs00957562_m1
GAPDH	Hs02786624_g1

### İstatistiksel Analiz

Hastalara ait klinik ve patolojik özelliklerin nükse olan etkileri Bağımsız T test, Ki-kare ve Tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) kullanılarak belirlendi. mRNA ekspresyon seviyelerindeki değişimleri inceleyebilmek için öncelikle Abi Step One Plus cihazının veri tabandan, yüklenen örneklerin Row Data ve CT değerleri elde edildi. Web tabanlı Sabiosciences PCR-Data Analiz (RT2 profiler PCR array data analysis version 3.5) programından yararlanılarak, mRNA ekspresyon düzeyindeki değişimleri ifade eden kat değişimi (fold change) grafikleri oluşturuldu.

Sabiosciences PCR- Data Analiz sisteminde  $\Delta\text{Ct}$  değerlerinden Student T testi yapılarak her bir mRNA'nın p değeri belirlendi. Tüm analizler için 0.05'ten küçük p değerleri %95 güven aralığında (confidence interval; CI) anlamlı kabul edildi. Tanı anından nükse kadar geçen süre hastalısız sağkalım (Disease free survival; DFS) olarak tanımlandı ve değerlendirilen tüm parametrelerin DFS' ye olan etkileri Kaplan Meier Analizi ile belirlendi. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS (20.0) ve Graphpad Prism 6.0 programlarından yararlanıldı. Parametrelerin DFS' ye olan etkilerinin değerlendirildiği Kaplan Meier analizi MedCalc 16.0 programı ile gerçekleştirildi.

## BULGULAR

### Hasta Özellikleri

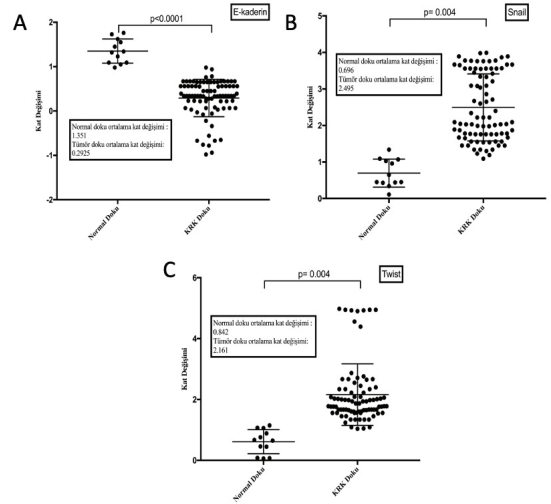
Mevcut çalışmada 38' i (%44,70) erkek, 47' si (%55,30) kadın olmak üzere 85 hasta değerlendirildi. Primer tümör lokalizasyonunun 16 (%18.8) vakada rektumda, 69 (%81,20) vakada ise kolonda lokalize olduğu saptandı. Takip süresi içerisinde 21 (%24,70) hastada karaciğer metastazı geliştiği belirlendi. Değerlendirilen hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 2' de gösterildi.

Parametreler	Hasta Sayısı (%)	Parametreler	Hasta Sayısı (%)
<b>Yaş</b>		<b>Müsinöz Komponent</b>	
30-40	4 (%4.7)	Yok	64 (%75.3)
40-50	33 (%38.8)	Var	21 (%24.7)
50-60	25 (29.4)	<b>Tümör Lokalizasyonu</b>	
60-70	23 (%27.1)	Kolon	69 (%81.2)
<b>Cinsiyet</b>		Rektum	16 (%18.8)
Kadın	47 (%55.3)	<b>Evre</b>	
Erkek	38 (%44.7)	I	4 (%4.7)
<b>Tümör Çapı</b>		II	16 (%18.8)
<3	36 (%42.4)	III	60 (%70.6)
≥3	49 (%57.6)	IV	5 (%5.9)
<b>Lenf Nodu Metastazı</b>		<b>Metastaz Durumu*</b>	
Yok	49 (%57.6)	Yok	64 (%75.3)
Var	36 (%42.4)	Var	21 (%24.7)



### Kolon Kanser Dokularında EMT

KRK'dan karaciğer metastaz oluşum sürecinde EMT mekanizmasını incelemek için VIMENTIN, E-Kaderin, N-Kaderin, TWIST, SNAIL, SLUG ve MMP-9 mRNA'larına ait ekspresyon profilleri değerlendirildi. İlk olarak 12 normal kolon dokusu ile 85 KRK dokusunda bu genlerin aktivasyonları mRNA düzeyinde incelendi. KRK dokularında normal dokulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde E-Kaderin ekspresyon seviyesinin azaldığı (4,3-kat;  $p=0,001$ ), TWIST (2,6-kat;  $p=0,005$ ) ve SNAIL (3,9-kat;  $p=0,004$ ) genlerinin ekspresyon seviyesinin arttığı saptandı (Şekil 1). Ancak VIMENTIN ( $p=0,0585$ ), N-Kaderin ( $p=0,062$ ), SLUG ( $p=0,059$ ) ve MMP-9 ( $p=0,076$ ) genlerinin ekspresyon seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim belirlenmedi. EMT belirteçlerinin normal kolon dokusuna göre tümör dokularındaki ekspresyon profilleri Tablo 3'te verildi.



Şekil 1. Normal doku ile karşılaştırıldığında KRK dokularında istatistiksel olarak anlamlı ekspresyon değişimi gösteren (A) E-Kaderin, (B) SNAIL ve (C) TWIST ekspresyonları.

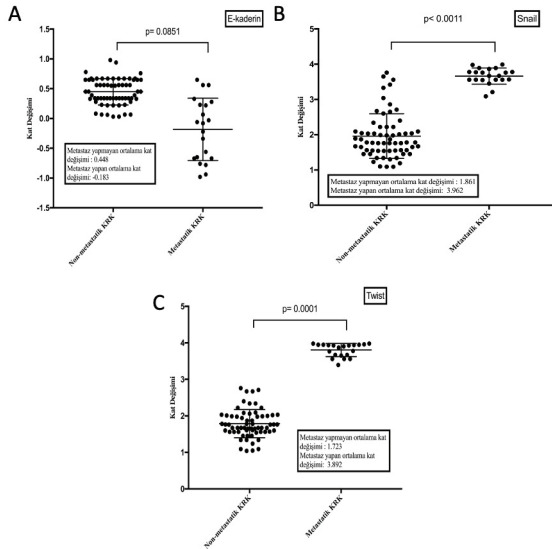
**Tablo 3.** Normal doku ile karşılaştırıldığında KRK tümörlerinde EMT belirteçlerinin ekspresyon profilleri.

mRNA	2 <sup>-(-Avg.(Delta(Ct)))</sup>		Kat Değişimi	P Değeri
	Normal Doku	KRK Doku		
VİMENTİN	0.076	0.164	2,1	0.058
E-CADHERİN	0.192	0.045	4,3	0.001
N-CADHERİN	0.025	0.031	1,2	0.062
TWİST	0.067	0.173	2,6	0.046
SNAİL	0.021	0.082	3,9	0.004
SLUG	0.037	0.044	1,2	0.059
MMP-9	0.021	0.034	1,6	0.076

RT2 profiler PCR dizi veri analizi bağımsız örnek T-testi ve SPSS 'de ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.\* $p < 0,05$ 'ten küçük değerler kalın harf ile yazılmıştır.

### Metastazektomi Sonrası Nüks Gelişiminde EMT

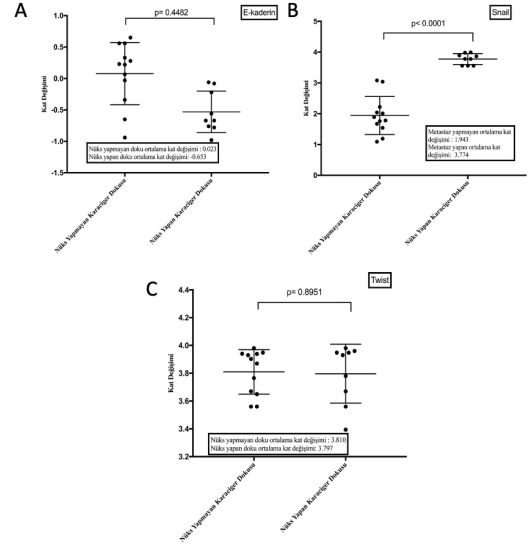
Normal doku ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunan EMT belirteçlerinden E-Kaderin, TWIST ve SNAIL'in metastazektomi sonrası nüks gelişimindeki rolleri incelendi. Öncelikle takip süresi içerisinde mKK gelişimi gösteren KRK dokuları (n=21), mKK gelişimi göstermeyen KRK dokuları ile karşılaştırıldığında (n=64), E-Kaderin ekspresyon seviyesinde bir değişim belirlenmezken, mKK gelişimi belirlenen primer tümör dokularında TWIST 2.3-kat, SNAIL ise 2.1-kat artış gösterdi ( $p<0.05$ ). Bu genlere ait ekspresyon değişim grafikleri Şekil 2'de gösterildi.



Şekil 2: Takip süresi içerisinde karaciğer metastazı belirlenen (n=21) ve belirlenmeyen (n=64) KRK tümörlerinde (A) E-Kaderin, (B) SNAIL, ve (C) TWIST mRNA ekspresyon profilleri.

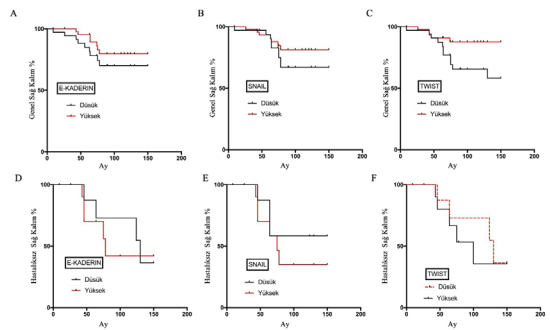
Bununla birlikte hastaların primer kolon tümörleri metastazektomi sonrası nüks durumuna göre de metastatik karaciğer tümörleri (n=21), takip süresi içerisinde nüks eden (n= 9) ve nüks etmeyen (n=12) şeklinde iki gruba ayrıldı. Metastazektomi sonrası nüks gelişimi belirlenen hastaların primer KRK dokularında, E-Kaderin ve TWIST ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmazken, SNAIL ekspresyonunda nüks etmeyen dokulara göre nüks eden grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 2-kat artış belirlendi ( $p<0,001$ ). Bu hasta grup-

larında E-Kaderin, SNAIL ve TWIST mRNA'larının ekspresyon değişimleri Şekil 3'de ifade edildi.



Şekil 3: Nüks yapan ve yapmayan karaciğer tümörlerinde (A) E-Kaderin, (B) SNAIL ve (C) TWIST mRNA'larını ekspresyon değerleri.

Takip süresince 14 hasta yaşamını yitirdi. Genel sağ kalım ortalama 84 ay olarak belirlendi. Hastalığız sağkalımda ortalama 51 ay olarak saptandı. SNAIL, TWIST ve E-Kaderin'in kısa hastalığız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkileri incelendiğinde, bu EMT belirteçleri ile kısa hastalığız sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p<0,05$ ) (Şekil 4).



Şekil 4: (A) E-Kaderin, (B) SNAIL, ve (C) TWIST mRNA ekspresyon profillerinin genel sağkalım üzerine etkileri, (D) E-Kaderin, (E) SNAIL, ve (F) TWIST mRNA ekspresyon profillerinin hastalığız sağkalım üzerine etkileri.

## TARTIŞMA

KRK'da en önemli problem takip süresi içerisinde karaciğer metastazı gelişimidir. Metastazektomi, mKK hastalarında en etkili tedavi yöntemi olmasına rağmen, uygulanan bu cerrahi rezeksiyon sonrası hastaların yaklaşık %50-70' inde nüks oluşabilmektedir. Ayrıca bu hastalarda 5 yıllık sağkalım %25-50 oranındadır.<sup>2</sup> Klinikte, primer tümöre ait lenf nodu durumu, karaciğerdeki lezyon sayısı, preoperatif CEA seviyesi, mKK hastalarında prognozu tahmin etmede önerilen parametrelerdir.<sup>2-4</sup> Ancak günümüzde bu hastalarda nüksü ve kısa sağkalımı belirlemede kullanılabilir güçlü bir parametre ya da skorlama sistemi bulunmamaktadır.

EMT, epitel kaynaklı tümörlerin metastaz geliştirmesinde etkili temel mekanizmalardan biri olarak görülmektedir.<sup>5</sup> Bu mekanizmanın hücre proliferasyonunu artırıcı birçok sinyal yollarını kullanarak, mKK oluşumunda görev aldığı savunulmaktadır. Epitelyal hücreler tarafından eksprese edilen bir transmembran proteini olan E-kaderin en önemli EMT belirteçlerinden biridir. Bu protein, epitel hücre polaritesinin korunmasında ve hücrelerin epitelyal durumlarını sürdürmelerine izin veren hücre-hücre temaslarının stabilize edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. E-Kaderin ekspresyonunun aşağı regülasyonu KRK'da, lenf nodu metastazı, ileri evre, zayıf farklılaşma ve vasküler invazyon ile ilişkilendirilmiştir.<sup>12</sup> E-Kaderin seviyelerindeki bir azalmayı, genellikle epitelyal olmayan dokularda bulunan bir adezyon molekülü olan N-Kaderin'in yukarı regülasyonu takip etmektedir. N-Kaderin'in, KRK'larda fibroblast büyüme faktörü reseptörü sinyali ve nükleer  $\beta$ -katenin aktivitesini artırarak tümör ilerlemesini desteklediği vurgulanmıştır.<sup>13</sup> Mevcut çalışmada, literatüre benzer olarak, normal doku ile karşılaştırıldığında KRK dokularında E-Kaderin ekspresyonunda düşüş, N-Kaderin ekspresyonunda ise artış belirlendi. Ek olarak, KRK'dan mKK oluşumunda N-Kaderin ekspresyon seviyesinin değişmediği, E-Kaderin ekspresyonunun düşüşünün devam ettiği tespit edildi. Bununla birlikte metastazektomi sonrası mKK'ların nüksünde E-Kaderin ve N-Kaderin ekspres-

yonlarında bir değişim saptanmadı.

KRK'larda E-Kaderin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri ve fonksiyonel proteinler doğrudan ve dolaylı baskılayıcılar şeklinde ikiye ayrılmaktadır.<sup>14</sup> E-Kaderin'nin doğrudan baskılayıcıları olan SNAIL, ZEB (ZEB1,2), E12/E47, Brachyury ve AP4, E-kaderin promotörüne, dolaylı baskılayıcılar olarak tanımlanan, TWIST (TWIST1,2), FOXC2, TCF4, SOX2, OCT4, NANOG, PROX1, SIX1, PRRX1, HMGA1 ve FRA-1 birden fazla hedefe bağlanarak bu proteinin ekspresyonunu düzenlemektedirler.<sup>15,16</sup> Mevcut çalışmada E-kaderin baskılayıcılardan SNAIL ve TWIST ekspresyonları değerlendirilmiş olup, TWIST'in KRK'dan mKK gelişiminde SNAIL'in ise hem mKK hemde metastazektomi sonrası nüks gelişiminde etkili olduğu belirlenmiştir.

Toiyama ve ark., KRK'larda yaptıkları çalışmada, EMT belirteçlerinden, TWIST'in aşırı ekspresyonunun, nodal invazyona ve karaciğer metastazı gelişimine neden olduğunu belirtmektedir.<sup>17</sup> Okada ve ark., 319 KRK tümöründe gerçekleştirdikleri çalışmada yüksek TWIST ekspresyonunu peritoneal ve karaciğer metastazı, erkek cinsiyet ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.<sup>18</sup> Çalışmada, SLUG'un yukarı regülasyonu, güçlü VIMENTIN ekspresyonu ile önemli ölçüde ilişkili olduğu belirtilmiş, SLUG ve VIMENTIN yüksek ekspresyonu lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.<sup>19</sup> Bununla birlikte literatürde metastazektomi sonrası meydana gelen nüks gelişiminde bu mekanizmanın aktivitesi henüz bilinmemektedir. Mevcut çalışmada mKRK'larda metastazektomi sonrası nüks gelişiminde EMT'nin rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda ilk olarak takip süresinde mKK gelişimi gözlenen 21 hasta ile mKK gelişmeyen 64 hastanın primer KRK dokularında EMT belirteçleri incelendi. Çalışmanın ikinci aşamasında ise prognostik belirteç adayları, mKK'da cerrahi tedavi yapıldıktan sonra nüks eden 9 hastanın primer tümör dokusu ile postop dönemde nüks belirlenmeyen 12 hastanın primer tümör dokusunda karşılaştırılarak analiz edildi.

Mevcut çalışmada, EMT belirteçlerinden VIMENTIN, E-KADERİN, N-KADERİN, TWIST, SNAIL, SLUG ve MMP-9 önce primer KRK'larda normal kolon dokusu karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Normal doku ile karşılaştırıldığında KRK'larda, E-Kaderin, TWIST ve SNAIL'in yüksek ekspresyon profili gözlenmiştir. Takip süresinde nüks gelişimi gözlenen KRK'larda ise bu üç EMT belirtecinden sadece SNAIL'in mKK gelişiminde rol oynadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte mKK'larda metastazektomi sonrası nüks gelişiminde EMT belirteçlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim belirlenmemiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda EMT'nin primer KRK'dan mKK oluşumunda görev aldığı ancak metastazektomi sonrası nüks oluşumu sürecinde etkili olmadığı öngörülmüştür. Mevcut literatürde, EMT'nin, tümör hücresi istilas ve metastaz ile ilişkili hepatositlerin malignitesinde bir artışa neden olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur.<sup>19</sup> Bu çalışmada in-vitro ortamda yapılmış olup mKK'da değil primer hepatoselüler kanser hücrelerinde gerçekleştirilmiştir.<sup>20</sup> Günümüzde, EMT mekanizmalarının kronik inflamasyon ve hepatik fibroz sırasında miyofibroblastlar oluşturmak için kullanıldığına dair kanıtlar birikmektedir ve hepatosit soyunun fibrozisin ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermektedir.<sup>21</sup> Ancak mKK'larda EMT sürecinin aktivitesini gösteren bir yayın bulunmamaktadır.

Mevcut çalışmada birtakım sınırlamalar mevcuttur. İlk olarak çalışma sınırlı sayıda vakanın dahil olduğu retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulguların validasyonu ve biyobelirteç adayların eşik değerlerinin tespiti için vaka sayısının artırılması gerekmektedir. Bununla birlikte EMT'nin KRK'dan mKK oluşumunda rol oynadığı literatürde bilinmesine rağmen metastazektomi sonrası nüks gelişiminde etkinliği ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir. Mevcut çalışmada elde edilen sonuçlar, normal kolorektal dokusu ile karşılaştırıldığında yüksek SNAIL ekspresyonuna sahip primer KRK tümörlerinin takip süresi içerisinde mKK geliştireceğini ve bu vakalara metastazektomi yapılmasına rağmen sonrasında tekrar nüks oluşabileceğini öngörmektedir.

### **Etik Kurul Onayı**

İnsan katılımcıların biyolojik materyallerini dahil etmede gerçekleştirilen prosedürler, kurumsal ve ulusal araştırma komitesi (enstitü/komitenin adı) ve 1964 Helsinki deklarasyonu ve müteakip değişiklikler veya karşılaştırılabilir etik standartlar ile yapılan çalışmalara uygundur. Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (etik numarası: 2019-6/35). Çalışmaya dahil edilen her katılımcıdan imzalı bilgilendirilmiş onay alındı.

### **Çıkar İlişkisi**

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

### **Teşekkür**

Bu makalede yer alan çalışmalar KUAP(T)-2019/8 nolu proje kapsamında Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir.

### **Katkı Oranı Beyanı**

Fikir AK, Deneysel analizler SAA, Sonuçların yorumlanması BT, Deneysel analizler ME, Deneysel analizler ÇT, Verilerin toplanması NU, Ömer YERCI, Makale yazımı FA, Fikir, Makale yazımı, verilerin analizi EK

## Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.
2. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:145-164.
3. Weiser MR, Jarnagin WR, Saltz LB. Colorectal cancer patients with oligometastatic liver disease: what is the optimal approach? *Oncology.* 2013;27(11):1074-8.
4. Gunawardene A, Desmond B, Shekouh A, Larsen P, Dennett E. Disease recurrence following surgery for colorectal cancer: five-year follow-up. *N Z Med J.* 2018;131(1469):51-8.
5. Segal NH, Saltz LB. Evolving treatment of advanced colon cancer. *Annu Rev Med.* 2009;60:207-219.
6. Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease: old views and new perspectives. *Int J Dev Biol.* 2009;53(8-10):1541-1547.
7. Ye X, Tam WL, Shibue T, Kaygusuz Y, Reinhardt F, Eaton EN, et al. Distinct EMT programs control normal mammary stem cells and tumour-initiating cells. *Nature.* 2015;525(7568):256-260.
8. Lindner P, Paul S, Eckstein M, Hampel C, Muenzner JK, et al. EMT Transcription factor ZEB1 alters the epigenetic landscape of colorectal cancer cells. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):147.
9. Li L, Liu J, Xue H, Li C, Liu Q, Zhou Y, et al. A TGF- $\beta$ -MTA1-SOX4-EZH2 signaling axis drives epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis. *Oncogene.* 2020;39(10):2125-2139.
10. Zhao P, Guo S, Tu Z, Di L, Zha X, Zhou H, et al. Grhl3 induces human epithelial tumor cell migration and invasion via downregulation of E-cadherin. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2016;48(3):266-274.
11. Kourtidis A, Lu R, Pence LJ, Anastasiadis PZ. A central role for cadherin signaling in cancer. *Exp Cell Res.* 2017;358(1):78-85.
12. Christou N, Perraud A, Blondy S, Jauberteau MO, Battu S, Mathonnet M. E-cadherin: A potential biomarker of colorectal cancer prognosis. *Oncol Lett.* 2017;13(6):4571-4576.
13. Yan X, Yan L, Liu S, Shan Z, Tian Y, Jin Z. N-cadherin, a novel prognostic biomarker, drives malignant progression of colorectal cancer. *Molecular Medicine Reports.* 2015;12(2):2999-3006.
14. Al Khatib AM, Mărgăritescu C, Tăiescu O, Andreiana BC, Florescu MM, Ciurea RN. Immunorexpression of E-cadherin, Snail and Twist in colonic adenocarcinomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2019;60(2):531-536.
15. Yook JI, Li XY, Ota I, Fearon ER, Weiss SJ. Wnt-dependent regulation of the E-cadherin repressor snail. *J Biol Chem.* 2005;280(12):11740-11748.
16. Aiello NM, Kang Y. Context-dependent EMT programs in cancer metastasis. *J Exp Med.* 2019;216(5):1016-1026.
17. Toiyama Y, Yasuda H, Saigusa S, Tanaka K, Inoue Y, Goel A, et al. Increased expression of Slug and Vimentin as novel predictive biomarkers for lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer. *Carcinogenesis.* 2013;34(11):2548-2557.
18. Okada T, Suehiro Y, Ueno K, Mitomori S, Kaneko S, Nishioka M, et al. TWIST1 hypermethylation is observed frequently in colorectal tumors and its overexpression is associated with unfavorable outcomes in patients with colorectal cancer. *Genes, chromosomes cancer.* 2010;49:452-462.
19. Mikulits W. Epithelial to mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 2009;5(8):1169-1179.
20. Liu L, Sun Q, Davis F, Mao J, Zhao H, Ma D. Epithelial-mesenchymal transition in organ fibrosis development: current understanding and treatment strategies. *Burns Trauma.* 2022;8:10.tkac011.
21. Zhao YL, Zhu RT, Sun YL. Epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis. *Biomed Rep.* 2016;4(3):269-274.

# Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda İnsülin Direnci ile Serum Copeptin Düzeyi Arasındaki İlişki

The Relationship between Insulin Resistance and Serum Copeptin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Kübra Hamzaoğlu Canbolat<sup>1</sup>, Koray Gök<sup>2</sup>, Nevin Tüten<sup>3</sup>, Osman Köse<sup>2</sup>, Mine Kucur<sup>4</sup>, Özlem Balcı Ekmekçi<sup>4</sup>, Abdullah Serdar Açıkgöz<sup>5</sup>, Mahmut Öncül<sup>5</sup>, Abdullah Tüten<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Buca Seyfidemirsoy Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

<sup>4</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı

<sup>5</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Kübra Hamzaoğlu Canbolat**

Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği

T: +90 543 946 36 26

E-mail: drkubrahamzaoglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 08.05.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 02.11.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Kübra Hamzaoğlu Canbolat <https://orcid.org/0000-0002-7965-8301>, [drkubrahamzaoglu@gmail.com](mailto:drkubrahamzaoglu@gmail.com)

Koray Gök <https://orcid.org/0000-0002-7420-1484>, [drkorayctf@hotmail.com](mailto:drkorayctf@hotmail.com)

Nevin Tüten <https://orcid.org/0000-0001-8609-4770>, [drnevinilymaz@gmail.com](mailto:drnevinilymaz@gmail.com)

Osman Köse <https://orcid.org/0000-0001-5656-6853>, [dr.osman.kose15@gmail.com](mailto:dr.osman.kose15@gmail.com)

Mine Kucur <https://orcid.org/0000-0002-6579-1996>, [mkucur@hotmail.com](mailto:mkucur@hotmail.com)

Özlem Balcı Ekmekçi <https://orcid.org/0000-0001-7432-9915>, [ozlembal2000@yahoo.com](mailto:ozlembal2000@yahoo.com)

Abdullah Serdar Açıkgöz <https://orcid.org/0000-0001-9355-7753>, [turquasa@hotmail.com](mailto:turquasa@hotmail.com)

Mahmut Öncül <https://orcid.org/0000-0002-9634-3651>, [mahmutoncul@gmail.com](mailto:mahmutoncul@gmail.com)

Abdullah Tüten <https://orcid.org/0000-0002-8495-6426>, [drabdtuten@gmail.com](mailto:drabdtuten@gmail.com)

Cite this article/Atf: Hamzaoğlu Canbolat K, Gök K, Tüten N, Köse O, Kucur M, Balcı Ekmekçi Ö et al. Polikistik over sendromlu kadınlarda insülin direnci ile serum copeptin düzeyi arasındaki ilişki, Sakarya Tıp Dergisi 2022 ;12(4): 680-686 DOI: 10.31832/smj.1113885

## Öz

Amaç	Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlardaki insülin direnci ile serum copeptin düzeyi arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymaktır.
Gereç ve Yöntemler	Benzer yaş ve vücut kitle indeksine (VKI) sahip 44 PKOS'lu ve 44 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Kadınların demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri dosyalarından elde edildi. Adetin 2-4. günleri arası alınan ornekte serum copeptin düzeyi ölçüldü. PKOS ve sağlıklı kadınların verileri karşılaştırıldı. Serum copeptin düzeyinin anlamlı çıkan değişkenlerle korelasyonu değerlendirildi.
Bulgular	PKOS'lu kadınlarda, klinik açıdan infertilite, hirsutizm, akne, ciltte yağlanma ve saç dökülmesi daha fazla, Ferriman-Gallwey Skoru (FGS) daha yüksek, adetler arası süre daha uzundu (bütün değişkenlerde p <0,05). PKOS'lu kadınlarda; LH, Serbest testosteron, toplam testosteron, DHEA-SO4, açlık insülini, HOMA-IR ve copeptin düzeyleri ile insülin direnci oranı yüksek saptandı (bütün değişkenlerde p <0,05). Serum copeptin düzeyi azalan sırayla HOMA-IR, açlık insülini, AMH, toplam testosteron, serbest testosteron ve LH düzeyiyle pozitif korele saptandı (sırasıyla p1:0,728, p2:0,692, p3:0,440, p4:0,431, p5:0,378, p6:0,359).
Sonuç	PKOS'lu kadınlarda serum copeptin düzeyi yüksektir. Serum copeptin düzeyi başta insülin direnci belirteçleri olmak üzere AMH ve androjenlerin düzeyiyle de koreledir
Anahtar kelimeler	PKOS; Hiperandrojenizm; İnsülin direnci; Copeptin

## Abstract

Objective	To reveal the possible relationship between insulin resistance and serum copeptin level in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).
Materials and Methods	44 women with PCOS and 44 healthy women of similar age and body mass index (BMI) were included in the study. Demographic, clinical and laboratory information of the women were obtained from their medical records. Serum copeptin level was measured in the blood sample taken between the 2nd and 4th days of the menstrual cycle. The data of PCOS and healthy women were compared. Correlation of serum copeptin level with variables found to be significant among women was evaluated.
Results	In women with PCOS, clinically infertility, hirsutism, acne, oily skin and hair loss were more common, Ferriman-Gallwey Score (FGS) was higher, and the interval between menstrual periods was longer (p <0,05 for all variables). In women with PCOS, LH, Free testosterone, total testosterone, DHEASO4, fasting insulin, HOMA-IR and copeptin levels and insulin resistance rate were found to be high (p <0.05 in all variables). Serum copeptin levels were positively correlated with HOMA-IR, fasting insulin, AMH, total testosterone, free testosterone, and LH levels in decreasing order (p1:0.728, p2:0.692, p3:0.440, p4:0.431, p5:0.378, p6:0.359, respectively).
Conclusion	Serum copeptin level is high in women with PCOS. The serum copeptin level is also correlated with the level of AMH and androgens, especially the markers of insulin resistance.
Key words	PCOS; Hyperandrogenism; Insulin resistance; Copeptin



## GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sıklığı kullanılan tanı kriterlerine göre %5 ile 20 arasında değişir.<sup>1</sup> En sık kullanılan Rotterdam tanı kriterleri arasında; oligo ve/veya anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm ve ultrasonografi muayenesinde polikistik over görünümü (PKOG) bulunur. PKOS tanısı için bu tanı kriterlerinden asgari 2 tanesinin bulunması ve bu semptom ve bulguları taklit eden diğer endokrin hastalıkların dışlanması gerekir.<sup>2,3</sup> Tanı kriterleri içerisinde yer almayan obezite (%50-60) ve insülin direnci (%50) gibi metabolik bozukluklara bu kadınlarda sık rastlanır.<sup>4,5</sup> İnsülin direncine bağlı uzun dönemde, Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması gibi ciddi hastalıklar gelişebilir.<sup>6</sup>

PKOS'lu kadınlarda insülin direncini değerlendirmek için önerilen çok sayıda belirteç vardır. Bunlar arasında adipokinler, kisspeptin, copeptin, irisin, ghrelin, plazminojen aktivatör inhibitör 1(PAI-1) ve zonulin sayılabilir.<sup>7</sup> Bu belirteçlerden copeptin, 39 amino asitlik bir glikopeptid olup stres durumlarında salınan ve plazmadaki arginin vasopressin (AVP) düzeyleriyle korele bulunan preprovasopressinin (pre-proAVP) C-terminal kısmı ürünüdür.<sup>8</sup> Bu molekülün, AVP'ye benzer şekilde vazokonstriksiyon, hacim kontrolü ve kalp aktivitesi üzerinden kan basıncını düzenlediği bilinmektedir. Buna ek olarak glukoz ve lipid metabolizması üzerinde de önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Yüksek serum copeptin düzeyinin; şişmanlık, insülin direnci, tip 2 DM, hipertansiyon ve hiperlipidemiyle yakın ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bu etkileri doğrulamıştır.<sup>9</sup> PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve serum copeptin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren şimdiki kadar ki çalışmaların sonuçları çelişkilidir.<sup>10-14</sup>

Bu çalışmada PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda serum copeptin düzeyini ölçerek bu düzeyin insülin direnciyle ilişkisini açıklığa kavuşturmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu vaka-kontrol çalışması, Haziran 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında gerçekleştirildi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:14.05.2012, Sayı:13440). Polikliniğe başvuran 44 PKOS'lu ve 44 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Bütün kadınlardan bilgilendirilmiş onam alındı. PKOS tanısı için 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanıldı.<sup>2</sup>

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18-40 yaş aralığında, 20 ila 35 kg/m<sup>2</sup> arasında vücut kitle indeksi (VKİ) olan PKOS'lu kadınlar ile benzer yaş ve VKİ'ne sahip sağlıklı kadınlar, hariç tutulma kriterleri: over ameliyatı öyküsü, tiroid veya prolaktin hormon düzeyi anormallikleri, son 6 ay içerisinde hormon tedavi öyküsü, karbonhidrat metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı (insülin, kortizon gibi) öyküsü, sigara içme öyküsü ve kronik hastalık öyküsü (örn. epilepsi, böbrek yetmezliği ve kalp hastalığı gibi) olan kadınlar olarak kabul edildi.

Kadınlara ait demografik ve klinik veriler hasta dosyalarından elde edildi. Buna göre, yaş, boy, ağırlık, adetler arası süre, oligo-anovulasyonun varlığı, akne, tüylenme, yağlanma, saç dökülmesi ve doğurganlık durumu kaydedildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri şu formülle hesaplandı: ağırlık (kg)/boy (m<sup>2</sup>).

Hiperandrogenizmin bulgusu olarak kabul edilen hirsütizm açısından değerlendirme için bütün kadınlara Ferriman-Gallwey skoru hesaplandı. Bunun için vücudun 9 adet androjene duyarlı bölgesi değerlendirildi. Her bir bölgeye, tüylenme derecesine göre 0 ila 4 arasında puan verildi. Toplamda 8 ve üzeri puanı olanlar Hirsütizmli olarak kabul edildi.<sup>15</sup>

Kadınların rutin jinekolojik muayene ve ultrasonografi değerlendirmesi adet döngüsünün 2-4. günleri arasında

yapıldı. PCOG, pelvik ultrasonografi ile tanımlandı ve her iki yumurtalıkta 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikülün varlığı ve/veya >10 mL artmış over hacmi olarak tanımlandı. Overlerin transvajinal veya transrektal ultrasonografi değerlendirmesi, çalışmaya katılan deneyimli sonografi uzmanları tarafından yapıldı. Ayrıca, her kadından 8 saatlik açlık sonrası sabahın erken saatlerinde brakial venden 2 biyokimya tüpüne toplam 20 ml kan örneği alındı. Biyokimya tüplerinin birindeki kan örneğinden, serum AMH, FSH, LH, östradiol, prolaktin, tiroid uyarıcı hormon (TSH), total testesteron, serbest testesteron, dehidroepinadrosteron-sülfat (DHEASO-4) ve 17-OH-Progesteron (17OHP) düzeyleri ile açlık glukoz ve insülin düzeyleri ölçüldü. AMH düzeyi, enzimatik olarak çoğaltılmış iki taraflı bir immün analiz kitiyle (DSL-10-14400, Active Müllerialan inhibiting substance/AMH enzyme-linked immunosorbent assay kit; Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX, USA) ölçüldü. Kitin ölçümde duyarlı olduğu alt sınır; 0,006 ng/mL, yüksek değerler için tahlil içi değişkenlik katsayısı %3,3, yüksek değerler için tahliller arası değişkenlik katsayısı %6,7 idi. Serum FSH, LH, östradiol, prolaktin, TSH, total testesteron, serbest testesteron, DHEASO-4 ve 17OHP düzeyleri, kemilüminesan mikropartikül immünoassay kitiyle (Architect Abbott Lab, IL, ABD) ölçüldü. Bu tahliller için değişkenlik katsayısı %10'du. Açlık serum glukoz düzeyi heksokinaz yöntemiyle ölçüldü. Glikoz tahlili için tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik katsayıları sırasıyla %0,9 ve %1,8 idi. Serum insülin düzeyi radioimmunoassay kitiyle (DSL-1600, ABD) ölçüldü. İnsülin testi için tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik katsayıları sırasıyla %1,9 ve %2,8 idi. İnsülin direnci, aşağıdaki formüle göre hesaplandı.  $HOMA-IR = [açlık\ glukozu\ (mg/dl) \times açlık\ insülini\ (mIU/L)] / 405.16$  İki buçuk ve üstü değerlere sahip olanlarda insülin direncinin olduğu kabul edildi.

Diğer biyokimya tüpündeki örnek, alınmasından sonra yarım saat içinde 5.000 devir/dk ile 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum Copeptin düzeyi analiz edilene kadar -80 °C'de saklandı. Serum copeptin düzeyi, rekala-

betçi bir enzim immünoanaliz kitiyle iki kopya halinde ölçüldü (Catalog No. EK-065-32 copeptin-human EIA kit: Phoenix Pharmaceuticals, Inc., CA, USA). Tahlilin duyarlılığı için alt sınır; 0,12 ng/mL idi, tahliller arası ve tahlil içi değişkenlik katsayısı sırasıyla %5-10 ve <%15 idi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS version 20.0 (Chicago, IL) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı, Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında İndependent Student t testi, göstermeyenlerde Mann-Whitney -U testi kullanıldı. Kesikli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında  $\chi^2$  testi kullanıldı. Değişkenler, ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ya da n/N, % ile ifade edildi. Copeptin ile diğer parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmede Pearson correlation testi kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

PKOS ve sağlıklı kadınların yaşları ve VKİ'leri birbirine benzer iken PKOS'lularda infertilite, hirsütizm, akne, ciltte yağlanma ve saç dökülmesi daha fazla, Ferriman-Gallwey Skoru (FGS) daha yüksek, adetler arası süre daha uzundu (sırasıyla  $p_1 > 0,05$ ,  $p_2 > 0,05$ ,  $p_3: 0,003$ ,  $p_4: 0,001$ ,  $p_5: 0,001$ ,  $p_6: 0,018$ ,  $p_7: 0,001$ ,  $p_8: 0,001$ ,  $p_9: 0,001$ ) (Tablo 1).

PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında FSH, E2, PRL, TSH, 17-OH Progesteron ve açlık glukoz değerleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (bütün değişkenler için p değeri > 0,05). PKOS'lu kadınlarda AMH, LH, Serbest testesteron, toplam testesteron, DHEASO4, açlık insülin, HOMA-IR ve copeptin düzeyleri ile insülin direnci oranı yüksek saptandı (bütün değişkenler için p değeri: 0,001) (Tablo 2) (Şekil 1).

Serum kopeptin düzeyi azalan sırayla HOMA-IR, açlık insülin, AMH, toplam testesteron, serbest testesteron ve LH düzeyiyle pozitif korele saptandı (sırasıyla  $r_1: 0,728$ ,  $r_2: 0,692$ ,  $r_3: 0,440$ ,  $r_4: 0,431$ ,  $r_5: 0,378$ ,  $r_6: 0,359$ ) (Tablo 3).



İnsülin direncini tespit etmek için kullanılacak serum co-  
peptin düzeyi 0,405 ng/ml ve üzeri kabul edildiğinde öz-  
güllüğü %82,1, duyarlılığı %81,3'dür.

**Tablo 1:** PKOS ve Sağlıklı Kadınların Demografik, Klinik Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PKOS(n:44)	Sağlıklı kadın(n:44)	p
Yaş(yıl)	25,5±4,5	25,0±4,2	AD
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	25,4±4,9	23,9±5,3	AD
İnfertilite(n/N, %)	8/44, %18,2	0/44, %0	0,003*
Adetler arası süre(gün)	96,5±46,5	29,3±2,4	<0,001
Hirşutizm(n/N, %)	40/44,%91	8/44,%18,2	<0,001
FGS	12,8±4,9	6,4±2,5	<0,001
Akne(n/N, %)	27/44, %61,3	7/44,%15,9	<0,001
Ciltte yağlanma(n/N, %)	19/44, %43,1	8/44,%18,2	0,018*
Saç dökülmesi (n/N, %)	18/44, %40,9	4/44,%9,1	<0,001

PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi, FGS: Ferriman-Gallwey skoru \*P<0,05: istatistiksel açıdan anlamlı, AD: Anlamlı değil

**Tablo 2:** PKOS ve Sağlıklı Kadınların Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PKOS(n:44)	Sağlıklı kadın(n:44)	p
AMH(ng/mL)	10,21±4,99	3,06±1,08	<0,001
FSH(m IU/ml)	5,69±1,65	5,12±1,30	AD
LH(m IU/ml)	10,77±5,86	5,95±1,24	<0,001
E2( pg/ml)	44,73±22,11	41,59±14,68	AD
Prolaktin(ng/mL)	17,29±6,27	16,46±4,89	AD
TSH(mIU/L)	2,29±1,25	2,28±0,77	AD
Serbest Testesteron(pg/ml)	2,88±1,30	1,63±0,40	<0,001
Toplam Testesteron(ng/ml)	52,95±25,52	24,29±3,91	<0,001
DHEASO4 (micg/dl)	349,98±141,30	253,56±61,57	<0,001
17-OH Progesteron(ng/mL)	1,03±0,43	0,92±0,51	AD
Açlık glukoz (mg/dL)	78,88±8,23	79,13±6,25	AD
Açlık insülin (µIU/mL)	15,18±6,46	6,79±3,11	<0,001
HOMA-IR	2,99±1,38	1,33±0,66	<0,001
İnsülin direnci(n/N,%)	27/44,%61,2	5/44,%11,4	<0,001
Copeptin(ng/ml)	0,44±0,08	0,31±0,07	<0,001

PKOS: Polikistik over sendromu, AMH: Anti-mülleryan hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lütinize edici hormon, E2: Östradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, DHEASO4: Dedihroepiandrosteron sülfat 4, 17-OH Progesteron: 17 hidroksi progesteron, HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance index  
\*P<0,05: istatistiksel açıdan anlamlı, AD: Anlamlı değil

**Tablo 3:** Serum Copeptin Düzeyinin Çeşitli Değişkenlerle Korelasyonu

	Serum Copeptin Düzeyi	
	r	P
AMH	0,440	<0,001
LH	0,359	<0,001
Serbest Testesteron	0,378	<0,001
Toplam Testesteron	0,431	<0,001
DHEASO4	0,206	AD
Açlık insülin	0,692	<0,001
HOMA-IR	0,728	<0,001

AMH: Anti-mülleryan hormon, LH: Lüteinize edici hormon, DHEASO4: Dedihroepiandrosteron sülfat 4, HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance index  
\*P<0,05: istatistiksel açıdan anlamlı, AD: Anlamlı değil

### TARTIŞMA

Bu çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır. İlk olarak, PKOS'lu kadınlarda hiperandrogenizmin klinik bulguları daha sık görüldü, oligo-anovulasyon ve infertilite ile daha sık karşılaşıldı. Ek olarak, PKOS'lu kadınlarda serum copeptin düzeyi, açlık insülin, HOMA-IR, serbest testesteron, toplam testesteron, DHEASO4, AMH, LH düzeyi ile insülin direnci oranı yüksek saptandı. Ayrıca, bu kadınlardaki serum copeptin düzeyi azalan sırayla HOMA-IR, açlık insülin, AMH, toplam testesteron, serbest testesteron, ve LH düzeyiyle pozitif korele saptandı.

PKOS patofizyolojisinde hipotalamo-hipofizer, over ve adrenal kortikal seviyelerde disfonksiyona yol açan pulsatil GnRH salgısında bozulma, artmış LH salgısı ve buna bağlı teka hücrelerinde androjen sentezinde artma, foliküllerde artmış AMH düzeyine bağlı gelişen FSH direnci, overlerdeki androjenik ortam ve foliküler atrezi, adrenal bezde aşırı DHEASO4 üretimi gibi çeşitli bozukluklar mevcuttur.<sup>17</sup> Bu hastalardaki insülin direnci ve üstesinden gelmek için gelişen hiperinsülinemi ile obezitenin patofizyolojideki bu bozukluklarla yakın ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>18-20</sup> Bu hastalardaki insülin direnci gelişimiyle ilgili çeşitli genetik ve epigenetik mekanizmalar ileri sürülmesine rağmen belirsizlik halen devam etmektedir. Bu mekanizmalardan biri glukoz taşıyıcı protein 4 (GLUT 4) üretimi

ve etkinliğindeki bozukluklara bağlı gelişen insülin aracılı glukoz tüketimindeki sorunlardır. Diğeri ise insülin aracılı lipolizdeki sorunlar olup anormal adipokinlerin üretimi ve etkinliğindeki bozukluklardan kaynaklanır. Adipokinlerle ilgili bozuklukları bu hastalardaki kronik inflamatuvar durumun kötüleştirdiği de unutulmamalıdır.<sup>17</sup>

Literatürde PKOS'lu kadınlardaki insülin direnci oranı %30 ile 70 arasındadır.<sup>21-24</sup> Bu çalışmada PKOS'lu kadınların %61,2'inde insülin direnci saptanmış olup literatürle uyumludur. İnsülin direncinin yüksek oranda görüldüğü PKOS'lularda çevresel faktörler arasında adipokinler başta olmak üzere yeni belirteçler mevcuttur, bunlardan biri de copeptindir.<sup>7</sup>

Karbek B ve ark., PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler olayları tahmin etmede serum copeptin düzeyinin etkinliğini araştırmışlar ve bu kadınlarda düzeyinin arttığını saptamışlardır. Ayrıca, bu kadınlarda açlık insülin, HOMA-IR değeri, trigliserid, toplam kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü, serbest testesteron, 17-OH progesteron, DHEASO4, karotis intima kalınlığı (KİK) gibi metabolik belirteçleri de yüksek saptamışlar ve serum copeptin düzeyini açlık insülin, HOMA-IR, serbest testesteron ve KİK'le pozitif korele tespit etmişlerdir. Sonuçta, insülin direnci ve hiperandrogenizmi bulunan PKOS'lularda serum copeptin düzeyinin kardiyovasküler olayları tahminde değerli olduğunu belirtmişlerdir.<sup>10</sup> Taşkın MI ve ark.<sup>1</sup> da yaptıkları çalışmada benzer sonuçlara ulaşmışlar ve zayıf PKOS'lulara göre obez PKOS'lularda tablonun daha ağır olduğunu göstermişlerdir.<sup>11</sup> Bizim çalışmamızda, yetişkin (yaş aralığı: 25,5±4,5 yıl) PKOS'lularda serum copeptin düzeyi yüksek bulundu ve bu yüksekliğin benzer yaş ve VKİ'ne sahip sağlıklı kadınlara göre olması dikkat çekiciydi. Serum copeptin düzeyi lipid profili ve KİK değerlendirilmemiş olsa da açlık insülin, HOMA-IR, serbest testesteron ve toplam testesteron gibi metabolik belirteçlerle pozitif korele idi. PKOS'lularda insülin direnciyle hiperandrogenemi arasındaki korelasyonu gösteren çok sayıda çalışma vardır.<sup>26</sup> Bu iki çalışmada bunu teyit etmiş

ve aradaki ilişkiyi anlamada copeptin düzeyinin rolüne işaret etmiştir. Serum copeptin düzeyinin, polikistik over sendromu dışında çeşitli nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklarda da insülin direnci, metabolik sendrom ve Tip 2 DM gibi metabolik bozuklukların tanısında ve prognozunun belirlenmesinde önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>27</sup> Ayrıca, bu metabolik belirteçler dışında patofizyolojideki bozukluklardan olan AMH ve LH düzeyiyle de pozitif korele idi. Yani, serum copeptin düzeyi hem hipotalomo-hipofizer hem overdeki bozuklukları aksettirebilir. Ancak, Deveer M ve ark. ergen PKOS'lularda serum copeptin düzeyini ve metabolik belirteçleri sağlıklı ergenlere benzer bulmuşlardır.<sup>12</sup> Deveer M ve ark.'ına benzer sonuçlara Frössing S ve ark.'ı da ulaşımlar ancak insülin direncinin değerlendirilmesinde daha az etkili olan açlık C-peptit düzeyini kullanmışlardır.<sup>13</sup> Muhtemelen PKOS'lularda metabolik belirteçler ergenlerde değil de zamanla yetişkinlerde gelişmektedir. Serum copeptin düzeyinin metabolik belirteçlerin gelişmediği PKOS'lu ergenlerde normal düzeyde olması kabul edilebilir. Widecka J ve ark.'ı ise PKOS'lularda serum copeptin düzeyini yüksek bulmuşlar ve bunu HOMA-IR değeriyle pozitif korele saptamışlardır. İnsülin direncini tespit etmedeki düşük duyarlılığı nedeniyle PKOS'lularda serum copeptin düzeyini HOMA-IR yerine önermemişlerdir.<sup>14</sup> Ancak onların insülin direncini tespit etmek için, özgüllüğünü %99, duyarlılığını %21 olarak hesapladıkları serum copeptin düzeyi (4 pmol/L:1,2 ng/ml) yüksek gözükmemektedir. Çünkü, bizim çalışmamızda insülin direncini tespit etmek için hesapladığımız 0,405 ng/ml ve üzeri serum copeptin düzeyinin özgüllüğü %82,1, duyarlılığı %81,3'dür.

Bu çalışmanın güçlü tarafı, serum copeptin düzeyinin insülin direnci ve hiperandrojenemiye ek olarak PKOS patofizyolojisindeki artmış AMH ve LH düzeyiyle de ilişkisinin gösterilmesidir. Zayıf tarafı ise, ergenlerin dahil edilmemesi, PKOS'luların VKİ'ne göre sınıflandırılmaması, metabolik belirteçler açısından lipid profili ile karotis intima kalınlığının değerlendirilmemesi sayılabilir.

PKOS'lu hastalarda serum copeptin düzeyi artmaktadır. Bu molekülün düzeyi arttıkça insülin direnci ve hiperandrojenemi düzeyi de artmaktadır. Ayrıca, bu molekülün düzeyi PKOS patofizyolojisinde yer alan artmış AMH ve LH ile de korele saptanmıştır. PKOS'lu kadınlardaki insülin direnci üzerine copeptinin etkisini değerlendirmek için daha kapsamlı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **Yazar Katkıları**

Fikir- KHC, KG, AT ; Literatür araştırması- KHC, MK, ÖBE, AT ; Makale hazırlama- KHC, KG, NT, AT ; Veri toplanması ve/veya işlenmesi- NT, OK, ASA, MÖ, AT; Analiz- MK, ÖBE, ASA, MÖ ; Yazıyı yazan-KHC, AT ; Makalenin gözden geçirilmesi; KG, NT, OK, ASA, MÖ

#### **Çıkar İlişkisi**

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Finansman**

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### **Bilgilendirilmiş Onam**

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

#### **Etik Kurul Onayı**

**Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:14.05.2012, Sayı:13440).**

#### Kaynaklar

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83: 3078–82.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19: 41– 7.
3. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018 Aug;132(2):321–36.
4. Amato MC, Vesco R, Vigneri E, Ciresi A, Giordano C. Hyperinsulinism and polycystic ovary syndrome (PCOS): role of insulin clearance. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(12):1319–26.
5. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989; 38(9):1165–74.
6. Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. PCOS: long term health consequences. *Semin Reprod Med.* 2017;35: 271–81.
7. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2017 Jan;40(1):1–8.
8. Solà E, Kerbert AJ, Verspaget HW, Moreira R, Pose E, Ruiz B, et al. Plasma copeptin as biomarker of disease progression and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol.* 2016;65(5):914–20.
9. Barchetta I, Enhörning S, Cimini FA, Capoccia D, Chiappetta C, Di Cristofano C, et al. Elevated plasma copeptin levels identify the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in obesity. *BMC Med.* 2019;17(1):85.
10. Karbek B, Ozbek M, Karakose M, Topaloglu O, Bozkurt NC, Cakir E, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2014; 7:31.
11. Taskin MI, Bulbul E, Adali E, Hismiogullari AA, Inceboz U. Circulating levels of obestatin and copeptin in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Jun;189: 19–23.
12. Deveer M, Deveer R, Basaran O, Turkcu UO, Akbaba E, Cullu N, et al. Serum Copeptin, Pentraxin 3, Anti-Mullerian Hormone Levels With Echocardiography and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Med Res.* 2015;7(12):989–94.
13. Frossing S, Nylander M, Aziz M, Skouby SO, Kistorp C, Faber J. Atrial natriuretic peptide, copeptin and adrenomedullin levels in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Jan;33(1):30–3.
14. Widecka J, Ozegowska K, Banaszewska B, Kazienko A, Safranow K, Branecka-Wozniak D, et al. Is copeptin a new potential biomarker of insulin resistance in polycystic ovary syndrome?. *Ginekol Pol.* 2019;90(3):115–21.
15. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21: 1440–7.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28:412–9
17. Azziz R, Carmina E, Chen ZJ, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016 Aug 11;2: 16057.
18. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83–9.
19. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina E. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2001–5.
20. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010; 16:51–64.
21. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012; 33(6): 981– 1030.
22. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33(5):812–841.
23. S. Cassar, M.L. Miso, W.G. Hopkins, C.S. Shaw, H.J. Teede, N.K. Stepto. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* 2016; 31: 2619–31
24. Moghetti P. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2016;22(36):5526–34.
25. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2017 Jan;40(1):1–8.
26. Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci.* 2019 Nov 1; 236:116940.
27. Baranowska B, Kochanowski J. Copeptin – a new diagnostic and prognostic biomarker in neurological and cardiovascular diseases. *Neuro Endocrinol Lett.* 2019 Dec;40(5):207–14.

# The Relationship between Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positivity and Clinical/Radiological Findings in Patients with Psoriatic Arthritis

Psoriatik Artritli Hastalarda Anti-Siklik Sitrülinli Peptit Pozitifliği İle Klinik/Radyolojik Bulgular Arasındaki İlişki

Özlem Özdemir Işık, Fulya Coşan, Ayten Yazıcı, Ayşe Çefle

Kocaeli University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Kocaeli, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Özlem Özdemir Işık

Kocaeli University, School of Medicine, Department of Rheumatology, Umuttepe, Kocaeli, Türkiye

T: +90 505 592 98 29

E-mail : luska80@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 19.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 02.07.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Özlem Özdemir Işık <https://orcid.org/0000-0002-2985-3723>, [luska80@hotmail.com](mailto:luska80@hotmail.com)

Fulya Coşan, <https://orcid.org/0000-0002-5630-8640>, [fulcosan@gmail.com](mailto:fulcosan@gmail.com)

Ayten Yazıcı, <https://orcid.org/0000-0003-2167-4509>, [burakdefy@hotmail.com](mailto:burakdefy@hotmail.com)

Ayşe Çefle, <https://orcid.org/0000-0002-3273-7969>, [acefle@hotmail.com](mailto:acefle@hotmail.com)

Cite this article/Atf: Işık ÖÖ, Coşan F, Yazıcı A, Çefle A. The Relationship between Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positivity and Clinical/Radiological Findings in Patients with Psoriatic Arthritis, Sakarya Tıp Dergisi 2022 ;12(4): 687-693 DOI: 10.31832/smj.996517

## Öz

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease in the spondyloarthropathy group. Although some PsA findings are similar to rheumatoid arthritis (RA), rheumatoid factor negativity, some radiological and clinical findings are different in PsA. There is no specific laboratory examination for diagnosis of PsA. On the other hand, anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody positivity is a specific finding for the diagnosis of RA.

**Objectives** We aimed in this study to analyse the frequency of anti-CCP positivity in PsA and the association with clinical and radiological findings.

**Methods** The study group is consisted of 100 PsA patients, who fulfilled the CASPAR criteria for PsA and 100 healthy controls (HC). We filled a form for all patients, which included clinical and laboratory findings of patients. We analyzed anti-CCP antibody with micro-ELISA in the sera of patients.

**Results** In our study, the anti-CCP positivity was detected in 15% of PsA group and 4% of healthy controls. The difference was statistically significant ( $p=0,014$ ;  $OR=4,24$ , 95%  $CI=1,35-13,25$ ). Nine out of 15 anti-CCP positive patients were female, the remaining 6 were male. Thirteen patients (86,7%) had peripheral arthritis, 1 patient (6,7%) had sacroiliitis, 1 patient (6,7%) had peripheral arthritis and sacroiliitis. 42,8% of PsA patients with peripheral arthritis had asymmetric oligoarthritis (6/14), 28,5% had monoarthritis (4/14) and 28,5% had symmetric polyarthritis (4/14). Anti-CCP antibody positivity had no effect on the involvement of peripheral arthritis. Sacroiliitis and dactylitis were more frequent in the anti-CCP negative group. No patient with dactylitis had anti-CCP positivity ( $p=0,005$ ). While, 43,5% of RF positive patients were detected anti-CCP positivity, 6,5% of RF negative patients were detected anti-CCP positivity ( $p=0,000$ ).

**Conclusions** Our data reveals that anti-CCP positivity is more frequent in PsA compared to HC. However, we found no statistical association between anti-CCP positivity and clinical or radiological findings.

**Key words** Psoriatic Arthritis; Anti-Cyclic Citrullinated Peptide; Rheumatoid Factor

## Abstract

Psoriatik artrit (PsA), spondilartropati grubundaki kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bazı PsA bulguları romatoid artrit (RA) ile benzer olmasına rağmen, romatoid faktör negatifliği ile bazı radyolojik ve klinik bulgular PsA'da farklıdır. PsA tanısı için özel bir laboratuvar testi yoktur. Öte yandan anti-siklik sitrülüne peptit (anti-CCP) antikor pozitifliği RA tanısını spesifiklerdir.

**Amaç** Bu çalışmada PsA'da anti-CCP pozitifliğinin sıklığını, klinik ve radyolojik bulgularla ilişkisini incelemeyi amaçladık.

**Yöntemler** Çalışma grubu, PsA için CASPAR kriterlerini karşılayan 100 PsA hastası ve 100 sağlıklı kontrolden (SK) oluşmaktadır. Tüm hastalar için, klinik ve laboratuvar bulgularını içeren bir form doldurduk ve hastaların serumlarında anti-CCP antikorunu mikro-ELISA yöntemi ile analiz ettik.

**Bulgular** Çalışmamızda PsA grubunun %15'inde ve sağlıklı kontrollerin %4'ünde anti-CCP pozitifliği saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,014$ ;  $OR=4,24$ , %95  $GA=1,35-13,25$ ). 15 anti-CCP pozitif hastanın dokuzu kadın, geri kalan 6'sı erkekti. On üç hastada (%86,7) periferik artrit, 1 hastada (%6,7) sakroiliit, 1 hastada (%6,7) periferik artrit ve sakroiliit vardı. Periferik artritli PsA hastalarının %42,8'inde asimetrik oligoartrit (6/14), %28,5'inde monoartrit (4/14) ve %28,5'inde simetrik poliartrit (4/14) vardı. Anti-CCP antikor pozitifliğinin periferik artrit tutulumu üzerine etkisi yoktu. Anti-CCP negatif grupta sakroiliit ve daktilit daha sıkı. Daktilitli hiçbir hastada anti-CCP pozitifliği yoktu ( $p=0,005$ ). RF pozitif hastaların %43,5'inde anti-CCP pozitifliği saptanırken, RF negatif hastaların %6,5'inde anti-CCP pozitifliği saptandı ( $p=0,000$ ).

**Sonuç** Verilerimiz, SK'lere kıyasla PsA'lı hastalarda anti-CCP pozitifliğinin daha sık olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, anti-CCP pozitifliği ile klinik veya radyolojik bulgular arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler** Psoriatik Artrit, Anti-Siklik Sitrülinli Peptit, Romatoid Faktör



## INTRODUCTION

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease in the spondyloarthropathy group, accompanied by psoriasis in the history of the patient or family.<sup>1</sup> PsA can be distinguished from rheumatoid arthritis (RA) by the presence of specific radiographic findings, negative rheumatoid factor (RF), and clinical differences. Unlike rheumatoid arthritis (RA), there is no significant loss of periarticular bone mineralization in PsA. PsA shows significant bone resorption as well as new bone formation in the joint due to a disrupted bone turnover in the same finger.<sup>2</sup> Although there are some reports determined a slight increase in RF levels in PsA patients, it is generally negative.<sup>3</sup> There is no laboratory test specific to PsA. The positivity of RF and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody is important in the diagnosis of RA. Anti-CCP antibodies were initially described as anti-perinuclear factors and later as anti-keratin and anti-filaggrin antibodies.<sup>4,5</sup> These antibodies were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using cyclic citrulline peptide. The sensitivity of the test is also increased with second generation ELISA tests. The specificity and sensitivity of the anti-CCP test for RA has been investigated in several studies.<sup>6</sup> These antibodies have rarely been detected in other rheumatic diseases such as Sjogren syndrome<sup>7</sup>, systemic lupus erythematosus (SLE)<sup>8</sup> and juvenile idiopathic arthritis.<sup>9,10</sup> Many years before the onset of RA and very early in the disease process, anti-CCP antibodies were found to be positive.<sup>11-13</sup> In addition, the disease is more erosive in patients with anti-CCP positive RA.<sup>6</sup> In other rheumatologic diseases, the specificity of anti-CCP antibodies is quite low compared to RA.<sup>6,14-16</sup> However, the prognostic value of anti-CCP antibodies for PsA is not clearly known. First, in a study conducted in 2005, anti-CCP antibody positivity was found in 7.8% of patients with PsA.<sup>17</sup> In subsequent studies, there were conflict results about the relationship between serology positivity and clinical/radiological findings.<sup>18-23</sup> In this study, we aimed to assess anti-CCP in patients with PsA and healthy adult control group and to evaluate the relationship between anti-CCP positivity and clinical and

radiological findings.

## MATERIALS and METHODS

The study included 100 PsA patients who were admitted to our rheumatology outpatient clinic, and who had examined anti-CCP and RF. As control group, 100 healthy subjects without any known chronic and infectious diseases were included in this study. All patients fulfilled the criteria defined by the CASPAR study group.<sup>24</sup> Study protocol was approved by Kocaeli University Local Ethics Committee. The study was performed according to the Declaration of Helsinki.

The demographics, clinical characteristics, treatment and outcomes of patients were abstracted from medical records. General physical examinations and joint examinations of the patients were performed at admission to the outpatient clinics and their responses to the current treatments were evaluated using psoriatic arthritis response criteria (PSARC).<sup>25</sup> The cut-off of anti-CCP is 5 IU/ml and 20 RU/ml for anti-CCP positivity and RF, respectively.

### Statistical Analysis

The data collected were evaluated with SPSS 13.0 for Windows program. Data were analyzed using chi-square test/Fisher's exact test for categorical variables and Mann-Whitney-U test for continuous variables.

## RESULTS

100 patients with diagnosis of PsA (61 females, 39 males) and 100 healthy adults (62 females, 38 males) without any known diseases were included in the study. Gender distribution of the groups was similar ( $p=1.0$ ). The mean age was  $44.11 \pm 13.45$  (min-max: 20-73) years in patients with PsA, and was  $40.55 \pm 11.57$  (min-max= 21-70) years in healthy adults.

In patients with PsA, the mean age of onset was  $31.79 \pm 13.3$  (min-max= 5-67) years for psoriasis and was  $37.96 \pm 12.72$  (min-max=15-69) years for PsA. The mean duration

of disease in patients with PsA was  $73.2 \pm 55.9$  (min-max=7-312) months, and the mean interval time between the onset of complaints and treatment was  $24.49 \pm 36.23$  (min-max=1-190) months. The mean interval time between psoriasis and PsA was  $87.95 \pm 116$  (min-max=0-840) months. The mean follow-up period was  $36.4 \pm 32$  (min-max=2-140) months.

There was no family history of psoriasis in 73% of the patients with PsA. 23% of the patients had first-degree relatives with psoriasis, while 4% had second-degree relatives with psoriasis. Of the patients, 3% had a family history of ankylosing spondylitis.

Peripheral joint involvement was observed in 80% of the patients with PsA, isolated spondylitis in 7% and both in 13%. Anti-CCP was positive in 15% of PSA patients. Nine out of 15 anti-CCP positive patients were female, the remaining 6 were male. Thirteen patients (86,7%) had peripheral arthritis, 1 patient (6,7%) had sacroiliitis, 1 patient (6,7%) had peripheral arthritis and sacroiliitis. 42,8% of PsA patients with peripheral arthritis had asymmetric oligoarthritis (6/14), 28,5% had monoarthritis (4/14) and 28,5% had symmetric polyarthritis (4/14) (Table-1).

While anti-CCP was positive in 15% of the patients with PsA, it was positive in 4% of healthy controls, and this difference was statistically significant ( $p=0.014$ ; OR=4.24, 95% CI=1.35-13.25). There was no significant difference between two groups in terms of RF positivity. RF was positive in 20% of the patients in the control group, and positive in 23% of the patients with PsA ( $p=0.606$ ; OR=1.19, 95% CI=0.61-2.35) (Table 2).

Anti-CCP was positive in 9.8% of females with PsA and 23.1% of males. Although the difference was not statistically significant, anti-CCP positivity was found to be more frequent in male patients ( $p=0.071$ ).

Anti-CCP was determined to be positive in 17.5% of the

patients with chronic arthritis and 13.3% of the patients without chronic arthritis. The relation between anti-CCP positivity and the development of chronic arthritis was not statistically significant ( $p=0.568$ ), however it was observed that anti-CCP positivity increased the development of chronic arthritis.

Table 1: Clinical features of patients		
n (%)	All PsA Patients N=100	PsA patients with anti-CCP positivity N=15
Type of joint involvement		
Peripheral arthritis	80 (80)	13(86.7)
Spondylitis	7 (7)	1(6.7)
Peripheral arthritis + spondylitis	13 (13)	1(6.7)
Peripheral Arthritis (n: 80)		
Monoarthritis	10 (10.7)	4/14(28.5)
Asymmetric oligoarthritis	50 (53.7)	6/14(42.8)
Asymmetric polyarthritis	4 (4.3)	-
Symmetrical polyarthritis	29 (31.1)	4/14(28.5)
Chronic Arthritis	40 (40)	7(46.7)
Enthesitis	26 (26)	3(20)
Dactylitis	30 (30)	0
Nail involvement	21 (21)	3(20)
Uveitis	3 (3)	1(6.7)
Deformity	22 (22)	4(26.7)
PSARC response	85 (85)	13(86.7)
Radiological changes in peripheral arthritis (n: 80)		
Arthritis mutilans	1 (1.5)	0
Erosion	7 (10.9)	
Ankylosing	7 (10.9)	
Biological agents using	31 (31)	4(26.7)
Reason for biological agent (n:31)		
Spondylitis	11 (35.5)	1(6.7)
Resistant peripheral arthritis	16 (52.75)	3(20)
Resistant psoriasis	4 (12.9)	
csDMARD treatment		
Methotrexate	93 (93)	14(93)
Leflunomide	11 (11)	4(26.7)
Sulfasalazine	5 (5)	1(6.7)
PSARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria, csDMARD: conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs		

**Table 2:** Comparison of groups in terms of Anti-CCP and RF Positivity

n (%)	PsA (n=100)	Healthy Control (n=100)	p	OR	%95 CI
Anti-CCP positivity	15 (15)	4 (4)	0.014	4.24	1.35-13.25
RF positivity	23 (23)	20 (20)	0.606	1.19	0.61-2.35

Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide, RF: rheumatoid factor, PsA: psoriatic arthritis

Anti-CCP positivity was found in 10% of the patients with sacroiliitis ( $p=0.729$ ). The frequency of sacroiliitis was found to be higher in patients with anti-CCP negative. Anti-CCP was found to be positive in 29.4% of the patients who had no psoriasis or had PsA before appearance of psoriatic lesions ( $p=0.068$ ). Anti-CCP positivity was not detected in any of the patients with dactylitis ( $p=0.005$ ).

Anti-CCP positivity was found in 43.5% of the patients with positive RF and only in 6.5% of the patients with negative RF ( $p = 0.000$ ). It was observed that RF positivity increased the probability of anti-CCP positivity by 11-fold. In the logistic regression analysis, a significant relationship

was found between anti-CCP positivity and only RF positivity. (Table-3)

No effect of anti-CCP positivity on peripheral arthritis involvement was determined ( $p=1.0$ ). No correlation was found between anti-CCP positivity and whether remission in joint involvement was observed during follow-up ( $p=0.168$ ). There was no significant relationship between elevated anti-CCP levels and elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) ( $p = 0.304$ ), elevated C reactive protein (CRP) ( $p = 0.771$ ), and use of biological agents ( $p = 0.772$ ). There was no correlation between PSARC response evaluation and anti-CCP positivity ( $p = 1.0$ ). There was no correlation between anti-CCP positivity and the presence of typical radiological findings in patients with peripheral arthritis ( $p = 0.207$ ).

Anti-CCP mean of 15 patients were  $9.86 +33.3$  (min-max=5.2-200). Anti CCP was found 2 times the upper limit in 13% of the patients and 3 times and above in 40%. However, no significant relationship was found, especially when the high anti-CCP titer was compared with clinical and laboratory data.

**Table 3:** According to Logistic regression model effect of anti-CCP Positivity on Findings

n (%)		CCP (-) (n=85)	CCP (+) (n=15)	p	OR	%95 CI
Gender	Women	55 (64.7)	6(40)	0.071	2.75	0.89-8.47
	Male	30 (35.3)	9(60)			
Chronic arthritis		33(38.8)	7(46.7)	0.568	1.39	0.46-0.42
Deformity		18(21.2)	4(26.7)	0.736	1.35	0.385-4.76
Sacroiliitis		18(21.2)	2(13.3)	0.729	1.75	0.36-8.15
Nail Involvement		18(21,2)	3(20)	0.918	1.075	0.27-4.22
Psoriasis		79(93)	12(80)	0.123	0.42	0.14-1.26
Low- response to treatment		4(4.7)	1(6.7)	0.168	2.44	0.72-8.29
Need for biological agents		27(31.8)	4(26.7)	0.077	0.78	0.23-2.67
High ESR		28(32.9)	7(46.7)	0.178	1,78	0.59-5.40
High CRP		29(34.1)	6(40)	0.771	1.29	0.42-3.97
RF positivity		13(15.3)	10(66.7)	0.000	11.08	3.25-37.70
PSARC response		72(84.7)	13(86.7)	1	0.85	0.17-4.23
Typical radiological changes in peripheral arthritis		13(15.3)	0	0.207	0.83	0.75-0.91

ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C reactive protein, RF: rheumatoid factor, PSARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria



## DISCUSSION

PsA is a chronic inflammatory disease in the spondyloarthropathy group, accompanied by psoriasis in the history of the patient or family.<sup>1</sup> There is no PsA-specific laboratory test for the assessment of inflammatory activity in patients with PsA. In this study, healthy control group and the patients with PsA were compared in terms of anti-CCP positivity, and its clinical and radiological significance was emphasized.

Alenius et al. reported that the prevalence of anti-CCP was increased in psoriasis patients with arthritis compared with those without arthritis, but the prevalence was significantly lower than the patients with early RA. They found anti-CCP positivity in only eleven (6.8%) of 160 patients with PsA, and found that most of these patients met the ACR criteria for RA in 4-year follow-up period. Although anti-CCP positive PsA patients with morning stiffness, RF positivity and small joint involvement meet the RA criteria, they also have typical clinical features of PsA, and it was thought that RA and PsA may coexist in the same patient.<sup>18</sup> In a study by Vander Cruyssen et al., anti-CCP antibodies were found to be positive in 7.8% of the patients with PsA.<sup>17</sup> In a similar study, Abdel Fattah et al. reported that anti-CCP was positive in 17.5% of the patients with PsA, and high serum concentrations of anti-CCP in these patients were significant when compared with psoriasis patients without arthritis and healthy controls.<sup>23</sup> Similarly, in our study, anti-CCP positivity was found to be significantly higher in patients with PsA than in control group ( $p=0.014$ ). In our study, 15% rate of anti-CCP positivity was determined in patients with PsA, although this was higher than the rate reported by Alenius et al. and Vander Cruyssen et al., it was similar to the rate reported by Abdel Fattah et al.

In the study of Vander Cruyssen et al., although they had similar disease duration and similar treatments, anti-CCP positive patients had more joint involvement than anti-CCP negative patients. RF positivity was found in some

of these patients.<sup>17</sup> It is thought that RA may be detected simultaneously in patients with typical PsA who had co-existing anti-CCP and RF positivity, and probably that RA may have a higher prevalence in patients with PsA than in the general population.<sup>26</sup> Abdel Fattah et al. reported in their study that symmetrical polyarthritis, limitation of movement and deformity in small peripheral joints were significantly higher in patients with anti-CCP positive PsA than anti-CCP negative patients.<sup>23</sup>

In our study, no effect of anti-CCP positivity on peripheral arthritis involvement was detected. Peripheral arthritis was present in 14 of 15 patients with PsA, but four of them had symmetrical polyarthritis. This involvement was found to be similar to RA like in the group with symmetrical polyarticular involvement, which was also mentioned in Moll and Wright's classification.<sup>27</sup> In our study, anti-CCP was found to be positive in 17.5% of the patients with chronic arthritis and 13.3% of the patients without chronic arthritis. Although the difference between anti-CCP positivity and the development of chronic arthritis was not statistically significant, and anti-CCP positivity was found to increase the development of chronic arthritis. In studies conducted, axial involvement was found in 5-36% of the patients with PsA.<sup>28-31</sup> In our study, axial involvement was found in 20% of the patients and anti-CCP was found to be positive in 10% of these patients ( $p=0.729$ ). The frequency of sacroiliitis was defined higher in anti-CCP negative patients. Dactylitis is one of the important features of patients with PsA, and it has been reported with a rate of 5.6-53% in the studies.<sup>24,31,32</sup> Dactylitis, which is commonly seen in PsA and reactive arthritis, was present in 30% of the patients in our study; however, none of the anti-CCP positive patients had dactylitis ( $p=0.005$ ). The increased frequency of sacroiliitis in anti-CCP negative patients and the absence of dactylitis in anti-CCP positive patients suggests that the seropositive group had less features of the spondyloarthropathy group.

Korendowych et al. found an association between an-

ti-CCP positivity and radiological findings in patients with PsA, and found that all anti-CCP positive patients had erosions in their hands and feet. In the same study, a similar association was also demonstrated in patients with RA, and the authors found that anti-CCP positivity showed an erosive course in the future. In the same study, patients with anti-CCP positive PsA were found to have more swollen joints, and DMARD requirements of these patients were higher than those with anti-CCP negative PsA. It was thought that these antibodies might be a marker for predicting more severe disease. In addition, although the patients in the study were similar to RA in terms of clinical course and DMARD requirement, radiological findings were concordant with PsA in all patients, and skin lesions and nail involvement were found in all patients.<sup>21</sup> In another study, Abdel Fattah et al. showed appearance of bone erosions and peripheral feature disorders related to significant radiological changes in anti-CCP positive patients.<sup>23</sup> In our study, no significant difference was found between anti-CCP positive patients and anti-CCP negative patients in terms of clinical course and disease activities. In addition, no correlation was found between anti-CCP positivity and the presence of typical radiological findings (ankylosis, erosion, arthritis mutilans) in patients with peripheral arthritis. Also, in follow-up, no positive correlation was determined between anti-CCP positivity and whether remission was present in joint involvement.

### CONCLUSION

In this study, when the patients with PsA were evaluated in terms of anti-CCP positivity, it was detected higher anti-CCP concentrations than the control group. But as a clinical reflection of this, although different results were found in different studies, no significant difference was found in our study in anti-CCP positive PsA patients in terms of both disease activity and clinical course compared to anti-CCP negative PsA patients.

### Acknowledgements

None

### Conflict of Interest

None

### Funding

None

### Ethics approval

**The study was performed according to the Declaration of Helsinki. Kocaeli University ethical committee approved the study protocol (Date:27-12-2010, Approval Number:2010/4).**

### Author contributions

OOI, FC, AY and AC contributed to the conception and design of the study. Material preparation, data collection and analysis were performed by OOI. The first draft of the manuscript was written by OOI. All authors read and approved the final form.

## References

- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke W-H, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(9):1387-1394. doi: 10.1136/ard.2008.094946.
- Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF- $\alpha$  and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003;111(6):821-831. doi: 10.1172/JCI16069.
- Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl II): ii3-8. doi: 10.1136/ard.2004.032318.
- Nienhuis RLE, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis, the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23(4):302-305. doi: 10.1136/ard.23.4.302.
- Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessière C, Girbal E, Durieux JJ et al. The antiperinuclear factor and the so-called anti-keratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific antibodies. *J Clin Invest* 1995; 95(6):2672-2679. doi: 10.1172/JCI117969.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen F H, Hazes JM, Breedveld FC et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1):155-163. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<155::AID-ANR20>3.0.CO;2-3.
- Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J et al. Prevalence of anticyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(1):114-117. doi: 10.1136/ard.2003.019794.
- Mediawake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij W J. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(1):67-68. doi: 10.1136/ard.60.1.67.
- Avcin T, Cimaz R, Falcini F, Zulian F, Martini G, Simonini G et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(7):608-611. doi: 10.1136/ard.61.7.608.
- Hromadnikova I, Stechova K, Pavla V, Hridelova D, Houbova B, Voslarova S et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity* 2002; 35(6):397-401. doi: 10.1080/0891693021000014970.
- Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(10):2074-2076.
- Kroot E-JA, de Jong BA, Van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M et al. The prognostic value of anti-citrullinated peptide antibody in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1831-1835. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1831::AID-ANR19>3.0.CO;2-6.
- Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000; 2(3):236-43. doi: 10.1186/ar93.
- Rantapää Dahlqvist S. Diagnostic and prognostic significance of autoantibodies in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(2):83-96. doi: 10.1080/03009740510017689.
- Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld F C, Verweij C L et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(3):709-715. doi: 10.1002/art.20044.
- Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(9):870-874. doi: 10.1136/ard.62.9.870.
- Vander Cruyssen B, Hoffman IE, Zmierczak H, Van den Berghe M, Kruihof E, De Rycke L et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(8):1145-1149. doi: 10.1136/ard.2004.032177
- Alenius GM, Berglin E, Rantapää Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without oint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(3):398-400. doi: 10.1136/ard.2005.040998.
- Candia L, Marquez J, Gonzalez C, Santos AM, Londoño J, Valle R et al. Low frequency of anticyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis but not in cutaneous psoriasis. *J Clin Rheumatol* 2006; 12(5):226-229. doi: 10.1097/rhu.0000242779.73390.51.
- Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scirè CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(3):511-515.
- Korendowycz E, Owen B, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(8):1056-1060. doi: 10.1093/rheumatology/keh686.
- Inanc N, Dalkilic E, Kamali S, Kasapoglu-Ginal E, Elbir Y, Direskeneli H et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(1):17-23. doi: 10.1007/s10067-006-0214-5.
- Abdel Fattah NSA, Hassan HE, Galal ZA, El Okda ESE. Assessment of anti-cyclic citrullinated peptide in psoriatic arthritis. *BMC Research Notes* 2009; 2: 44. doi: 10.1186/1756-0500-2-44.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673. doi: 10.1002/art.21972.
- Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39(12):2013-2020. doi: 10.1002/art.1780391210.
- McGonagle D, Conaghan P, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1080-1086. doi: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1080::AID-ANR2>3.0.CO;2-7.
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8.
- Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PsA) an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62(238):127-41.
- Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand J Rheumatol* 2009;38(4):251-255. doi: 10.1080/03009740802609558.
- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(12):1460-1468. doi: 10.1093/rheumatology/keg384.
- Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassarà E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2010;13(4):300-317. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01540.x.
- Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol* 2009;36(2):361-367. doi: 10.3899/jrheum.080691

# The Role of Atherogenic Index of Plasma in The Diagnosis of Long COVID

## Aterojenik Plazma İndeksinin Uzamış COVID Tanısındaki Rolü

Mustafa Duran<sup>1</sup>, Ercan Kurtipek<sup>2</sup>, Mehmet Burak Özen<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Konya City Hospital, Department of Cardiology, Konya, Turkey,

<sup>2</sup> Konya City Hospital, Department of Pulmonology, Konya, Turkey

<sup>3</sup> Manisa City Hospital, Department of Cardiology, Manisa, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Mustafa Duran**

Konya City Hospital, Department of Cardiology Karatay/Konya, Türkiye

T: +90 534 852 41 99

E-mail : [drmustafaduran44@gmail.com](mailto:drmustafaduran44@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 15.09.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 17.11.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Mustafa Duran, <https://orcid.org/0000-0001-5937-235X>, [drmustafaduran44@gmail.com](mailto:drmustafaduran44@gmail.com)

, Ercan Kurtipek <https://orcid.org/0000-0002-3953-5032>, [kurtipek14@hotmail.com](mailto:kurtipek14@hotmail.com)

Mehmet Burak Özen <https://orcid.org/0000-0002-9499-3466>, [mehmetburakozen@gmail.com](mailto:mehmetburakozen@gmail.com)

Cite this article/Atf: IDuran M, Kurtipek E, Özen MB. The role of atherogenic index of plasma in the diagnosis of long COVID, Sakarya Med J 2022 ;12(4): 694-702 DOI: 10.31832/smj.1175430

### Abstract

Objectives	One of the well-known prolonged effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) is the gradual loss of pulmonary functions, known as 'long COVID'. Due to the importance of this deleterious condition, several studies have been conducted to investigate predictors of long COVID throughout hospital admission and after hospital discharge. Recently introduced, the atherogenic index of plasma (AIP) has a better predictive value for the prediction of adverse events in COVID-19 patients compared to other biomarkers. This study aimed to explore the role of AIP in the prediction of long COVID among COVID-19 survivors.
Methods	We evaluated 52 eligible patients with a diagnosis of long COVID and 80 healthy control subjects with a prior history of COVID-19. To confirm long COVID diagnosis, all subjects underwent a standardized questionnaire which recount the presence or absence of COVID-19-related complaints. All participants' past medical records and clinical, and demographic characteristics were scanned and underwent comprehensive physical examination and echocardiographic assessment
Results	According to our study, body surface area, Troponin T, NT-pro-BNP, and AIP were the independent predictors of long COVID. AIP was the best predictor of long COVID among the aforementioned parameters (p=0.005). To determine the AIP cut-off value for predicting long COVID, the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn and the best cut-off value was determined as 0.113 by using the Youden index, (AUC:0.658, 95% CI:0.556-0.760, P=0.002).
Conclusions	Our data indicate that AIP is an independent predictor of long COVID.
Key words	Atherogenic index of plasma; COVID-19; Long COVID

### Öz

Amaç	Koronavirüs 2019 hastalığının (COVID-19) iyi bilinen uzun süreli etkilerinden biri, 'uzamış KOVID' olarak bilinen solunum fonksiyonlarının kademeli kaybıdır. Mevcut durumun önemi nedeniyle, hastaneye yatış süresince ve hastaneden taburcu olduktan sonra uzamış COVID öngörücüleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yakın zamanda klinik kullanıma giren aterojenik plazma indeksi (API), diğer biyobelirteçlere kıyasla COVID-19 hastalarında advers olayların öngörülmesinde daha iyi bir prediktif değere sahiptir. Bu çalışmada, COVID-19 geçirmiş hastalarda gelişebilen uzamış COVID tahmininde API'nin rolünü araştırmayı amaçladık.
Yöntemler	Uzamış KOVID tanısı almış 52 uygun hastayı ve geçirilmiş COVID-19 öyküsü olan 80 sağlıklı kontrol hastasının verilerini inceledik. Uzamış COVID teşhisini doğrulamak için tüm deneklere COVID-19 ile ilgili şikayetlerin varlığını veya yokluğunu değerlendiren standart bir anket uygulandı. Tüm katılımcıların geçmiş tıbbi kayıtları ile klinik ve demografik özellikleri tarandı ve kapsamlı fizik muayene ve ekokardiyografik değerlendirme yapıldı.
Bulgular	Çalışmamıza göre vücut yüzey alanı, Troponin T, NT-pro-BNP ve API, uzamış KOVID'in bağımsız öngörücüleri olarak ön plana çıkmaktadır. API, mevcut parametreler arasında uzamış COVID'in en iyi prediktörü olarak ön plana çıkmaktadır (p=0,005). Uzamış KOVID tahmini için API prediktif değerini belirlemek için alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrisi çizildi ve Youden indeksi kullanılarak en iyi kesme değeri 0.113 olarak belirlendi (AUC:0.658, %95 CI:0.556). -0.760, P=0.002).
Sonuç	Verilerimiz, API'nin uzamış KOVID'in bağımsız bir öngörücüsü olduğunu göstermektedir.
Anahtar Kelimeler	Aterojenik plazma indeksi; COVID-19; Uzamış COVID



## INTRODUCTION

Since the emergence and rapid spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19), there have been several studies reporting persistent and prolonged effects of acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) on multiple organs in the human body<sup>1</sup>. One of the well-known prolonged effects of COVID-19 disease is the gradual loss of pulmonary functions, known as 'long COVID'<sup>2,3</sup>. According to the currently available data, epithelial and endothelial cell damage owing to an accelerated immune response to viral infection, direct viral toxicity, and impairment of the intra-alveolar diffusion provoked by activation of thrombotic pathways play important roles in the development of the long COVID<sup>4-7</sup>. Due to the importance of this deleterious condition, several studies have been conducted to investigate clinical, laboratory, and radiological predictors of long COVID throughout hospital admission and after hospital discharge. Yet, there is still no consensus among healthcare professionals on how to identify high-risk patients who are more likely to develop long COVID following SARS-CoV-2 infection.

Recently introduced, the atherogenic index of plasma (AIP) has been established for the evaluation of plasma atherogenicity and is strongly associated with various cardiovascular and respiratory conditions such as coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, type II diabetes mellitus, and metabolic syndrome<sup>8-12</sup>. In addition, this index has a better predictive value for the prediction of adverse events in COVID-19 patients compared to other atherogenic biomarkers or individual lipoprotein indices<sup>13,14</sup>. However, no relevant research has investigated the association between AIP and long COVID. Therefore, this study aimed to explore the role of AIP in the prediction of long COVID among COVID-19 survivors.

## MATERIAL and METHODS

### Study population

In this study, subjects were selected from the patients who were referred to our COVID-19 outpatient clinic for long

COVID symptoms including, cough, fever, dyspnea, musculoskeletal, and gastrointestinal complaints. To be included, those identified patients had to be hospitalized for laboratory-confirmed COVID-19 at least one year ago and the persistent complaints could not be attributed to alternative diagnoses. In order to confirm long COVID diagnosis, all subjects underwent a standardized questionnaire which recount the presence or absence of COVID-19-related complaints during the acute phase of infection and whether these symptoms persisted at the time of the study enrollment. Patients; having moderate to severe valve pathologies, ejection fraction less than %55, New York Heart Association functional status  $\geq 2$ , chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary thromboembolism history, atrial fibrillation, malignancy, acute or chronic renal failure, pregnancy, and patients who were on statin therapy during the index hospitalization were excluded. All participants' past medical records and clinical, and demographic characteristics were scanned and underwent comprehensive physical examination and echocardiographic assessment. After applying exclusion criteria, eligible patients were included in the study as a study group. Healthy individuals who were hospitalized with COVID-19 at least one year ago and feel fully recovered after being discharged were also included in the study as a control group. Informed consent of all participants was taken and approval was obtained from the local ethics committee of our hospital, (approval number: 09-12/01.09.2022).

### Echocardiographic assessment

Transthoracic echocardiographic evaluation was performed in the standard left lateral decubitus position with a GE Vingmed Vivid S5 echocardiography device (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) by an experienced cardiologist who was blinded to the patient data. After continuous single-lead ECG monitoring, standard 2-dimensional and M-mode echocardiographic examinations with color-Doppler evaluations were performed. Left ventricular (LV) and right ventricular (RV) ejection fractions (EF) were obtained using the modified Simpson's method.

In addition to basic echocardiographic measurements, other specialized echocardiographic parameters including, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), the tissue doppler of the free lateral wall S' measurement (Sm), estimated systolic pulmonary artery pressure (sPAP), and RV fraction area change (FAC) were measured. TAPSE was obtained from an M-mode study through the lateral tricuspid annular plane by measuring the amount of longitudinal motion of the annulus at peak systole. RV fraction area change (FAC) was estimated as the [(RV end-diastolic area – end-systolic area)/end-diastolic area] ×100, sPAP was calculated by adding the Doppler-determined trans-tricuspid gradient to the estimated right atrial pressure, as evaluated by the inspiratory collapse of the inferior vena cava. To perform tissue Doppler imaging (TDI)-derived tricuspid lateral annular systolic velocity Sm measurement, apical 4-chamber windows were utilized with a tissue Doppler mode region of interest displaying the RV free wall. The tricuspid annulus peak systolic velocity was obtained either on the tricuspid annular line or in the middle of the basal segment of the RV free wall. The velocity Sm stood for the highest systolic velocity. All the Doppler measurements were obtained at a sweep speed of 50–100 mm/s with a simultaneous superimposed ECG. All measurements were performed according to the American Echocardiography Society criteria<sup>15</sup>.

#### Blood Collection

A comprehensive metabolic panel was conducted to measure complete blood cell counts, liver and kidney functions, and serum lipid concentrations. From each patient after overnight fasting, blood samples without anticoagulant were taken during the index hospitalization. Complete blood count parameters, including platelet, neutrophil, and lymphocyte, were evaluated with an automated analyzer. An automatic hematology analyzer (Sysmex, XT-2000i) was used for whole blood counts. The AIP was calculated with the formula,  $AIP = \log [\text{triglyceride (TG)} / \text{high-density lipoprotein (HDL-C)}]$ ,<sup>16</sup>.

#### Statistical Analysis

Data were analyzed with the SPSS software version 24.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). In this study, data are expressed as mean ± standard deviation (SD) for normal distribution and as median (25th-75th percentiles) for abnormal distribution. The Kolmogorov-Smirnov's test was used to evaluate the distribution of continuous variables. The  $\chi^2$  test and Fisher's exact test were used to analyze categorical variables. The Student's t-test was used for continuous variables with normal distribution and the values were presented as mean ± SD. The comparison of intergroup continuous variables without normal distribution was analyzed using Mann-Whitney U-test. The effect of various variables on long COVID was calculated by univariate regression analysis. In these analyses, variables with unadjusted  $p < 0.1$  were identified as confounding factors and were included in multivariate regression analyses to determine the independent predictors of long COVID. A p-value of  $< 0.05$  was considered statistically significant during the study. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curves (AUCs) was used to assess the predictive value of the AIP for the development of long COVID. The Youden index was also used to determine the best cut-off value for the AIP for predicting long COVID.

#### RESULTS

Over the period from January 2021 to June 2022, 52 eligible patients with a diagnosis of long COVID and 80 healthy control subjects were included in this study. Of the total patients, 40.9% of them were male and the mean age was  $50.8 \pm 12.6$  years. Baseline demographic, clinical, and laboratory characteristics of the study population are shown in Table 1. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of demographic and clinical characteristics. On the other hand, the estimated body surface area was significantly higher in patients with long COVID compared to healthy control subjects ( $1.94 \pm 0.17$  m<sup>2</sup> vs  $1.83 \pm 0.18$  m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ). Regarding baseline laboratory values, serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level [ $2.52$  ( $1.89$ – $3.24$ ) mmol/L vs

2.56 (2.01–3.14) mmol/L,  $p < 0.05$ ], serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level [1.03 (0.88–1.19) mmol/L vs 1.07 (0.91–1.28) mmol/L,  $p < 0.05$ ], and serum triglyceride level [1.15 (0.86–1.57) mmol/L vs 1.31 (0.95–1.84) mmol/L,  $p < 0.05$ ] were significantly lower in patients with long COVID compared to healthy control subjects. On the other hand, serum non-HDL-C level [3.11 (2.49–3.91) mmol/L vs 2.99 (2.37–3.61) mmol/L,  $p < 0.05$ ] was significantly higher in patients with long COVID compared to healthy control subjects. In addition, patients with long COVID had significantly higher levels of serum Troponin T, D-dimer, and NT-pro-BNP than healthy control subjects, [9.50 (3.90–17.20) pg/mL vs 4.50 (3.10–6.70) pg/mL, 0.46 (0.33–1.25) ug/mL vs 0.25 (0.19–0.44) ug/mL, 249 (162–505) pg/mL vs 45 (22–70) pg/mL,  $p < 0.05$  respectively).

The echocardiographic findings of both groups are shown in Table 2. According to our study, both groups had similar echocardiographic properties ( $p > 0.05$ ). On the other hand, calculated left ventricular end-diastolic diameter, left atrial diameter, and TAPSE was significantly higher among patients with long COVID compared to healthy control

subjects ( $48.40 \pm 4.80$  mm vs  $46.10 \pm 3.50$  mm,  $37.90 \pm 4.90$  mm vs  $33.30 \pm 3.60$  mm,  $23.30 \pm 0.26$  mm vs  $20.8 \pm 0.20$  mm,  $p < 0.05$  respectively). Additionally, estimated RV FAC measurement was significantly lower among patients with long COVID compared to healthy control subjects [40 (37–42) % vs 43 (40–47) %,  $p < 0.01$ ].

To identify the prognostic indicators of long COVID, several variables were included in the univariate Cox regression analysis. After the exclusion of variables that showed no impact on the development of long COVID in univariate analysis, Cox multivariate regression analysis was performed, which identified body surface area, Troponin T, NT-pro-BNP, and AIP as the independent predictors of long COVID, (Table 3). According to our data, AIP was the best predictor of long COVID among the aforementioned parameters ( $p = 0.005$ ). To determine the AIP cut-off value for predicting long COVID, the ROC curve was drawn and the best cut-off value was determined as 0.113 by using the Youden index, (AUC:0.658, 95% CI:0.556–0.760,  $P = 0.002$ ). Above this cut-off value, long COVID could be detected with a sensitivity of 78.6% and a specificity of 69.2%.

	All Patients (N=132)	Control subjects (n=80)	Patients with long COVID (n=52)	P-value
Age, years	50.8±12.6	49.0±12.3	53.6±12.8	0.149
Male, n (%)	54 (40.9%)	28 (35.0%)	26 (50.0%)	0.226
Weight, kg	80.5±14.4	76.9±12.8	86.0±15.2	0.010
Height, cm	165±8	163±8	167±7	0.058
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	29.6±4.6	28.8±3.8	30.9±5.4	0.066
Body surface area, m <sup>2</sup>	1.87±0.18	1.83±0.18	1.94±0.17	0.013
Hypertension, n (%)	56 (42.4%)	32 (40.0%)	24 (46.2%)	0.621
Diabetes mellitus, n (%)	38 (28.8%)	20 (25.0%)	18 (34.6%)	0.399
Hemoglobin, g/dL	13.3±1.7	13.4±1.5	13.1±2.1	0.437
Platelet, 10 <sup>3</sup> /uL	265±64	275±58	249±71	0.115
Neutrophil, 10 <sup>3</sup> /uL	4.52±1.50	4.78±1.63	4.10±1.18	0.078
Lymphocyte, 10 <sup>3</sup> /uL	2.34±0.70	2.45±0.65	2.16±0.75	0.114
Glucose, mg/dL	102 (92-117)	100 (91-112)	109 (92-139)	0.102
Creatinine, mg/dL	0.72 (0.61-0.84)	0.68 (0.60-0.82)	0.75 (0.63-0.97)	0.194
Uric acid, mg/dL	5.04±1.58	4.87±1.26	5.31±1.97	0.294
LDL-C, mmol/L	2.54 (2.01–3.13)	2.56 (2.01–3.14)	2.52 (1.89–3.24)	0.011
HDL-C, mmol/L	1.06 (0.91–1.28)	1.07 (0.91–1.28)	1.03 (0.88–1.19)	0.021
Triglyceride, mmol/L	1.28 (0.92–1.78)	1.31 (0.95–1.84)	1.15 (0.86–1.57)	0.001
Non-HDL-C, mmol/L	2.99 (2.39–3.63)	2.99 (2.37–3.61)	3.11 (2.49–3.91)	0.003
Total-C, mmol/L	4.12 (3.46–4.78)	4.11 (3.46–4.76)	4.19 (3.48–5.09)	0.077
Troponin T, pg/mL	5.5 (3.3-9.7)	4.5 (3.1-6.7)	9.5 (3.9-17.2)	0.008
High Troponin T, n (%)	18 (13.6%)	4 (5.0%)	14 (26.9%)	0.023
D-dimer, ug/mL	0.23 (0.31-0.49)	0.25 (0.19-0.44)	0.46 (0.33-1.25)	<0.001
High D-dimer, n (%)	30 (22.7%)	8 (10.0%)	22 (42.3%)	0.002
Fibrinogen, mg/dL	385 (345-454)	384 (344-443)	399 (345-487)	0.338
NT-pro-BNP, pg/mL	73 (30-195)	45 (22-70)	249 (162-505)	<0.001
AIP	0.08(-0.09 - 0.27)	0.04(-0.09 - 0.18)	0.09(-0.10 - 0.27)	<0.001

Data are presented as percentage, mean ± standard deviation, or median (interquartile range). HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, Total-C: total cholesterol, AIP: atherogenic index of plasma.



**Table 3.** Univariable and multivariable logistic regression analysis of the variables for long COVID

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age	1.030 (0.989-1.074)	0.153		
Male	1.600 (0.583-4.392)	0.362		
Body mass index	1.061 (0.950-1.185)	0.290		
Body surface area, m2	6.517 (0.800-53.089)	0.080	2.295 (0.139-38.012)	0.562
Diabetes mellitus	2.370 (0.797-7.047)	0.121		
Hemoglobin	0.850 (0.632-1.143)	0.282		
Platelet	0.999 (0.991-1.007)	0.883		
Neutrophil	1.064 (0.756-1.497)	0.723		
Lymphocyte	1.602 (0.763-3.365)	0.213		
Glucose	1.006 (0.997-1.015)	0.202		
Creatinine	1.878 (0.684-5.154)	0.221		
Uric acid	1.340 (0.930-1.930)	0.116		
LDL-C	1.008 (0.992-1.024)	0.343		
HDL-C	0.974 (0.938-1.012)	0.174		
Triglyceride	1.000 (0.660-0.900)	0.903		
AIP	7.556 (2.467-23.142)	<0.001	5.732 (1.709-19.223)	0.005
Troponin T	4.000 (0.900-17.772)	0.068	1.451 (0.209-10.060)	0.706
NT-pro-BNP	3.281 (0.998-10.789)	0.048	1.535 (0.385-6.122)	0.544
Fibrinogen	1.005 (0.998-1.011)	0.183		
D-dimer	1.028 (0.989-1.068)	0.160		
LVEDD	1.004 (0.961-1.050)	0.853		
TAPSE	1.031 (0.984-1.080)	0.198		
RV FAC	1.060 (0.984-1.142)	0.124		
sPAP	1.024 (0.956-1.096)	0.500		
RV ejection fraction	0.972 (0.907-1.042)	0.419		
LV ejection fraction	1.030 (0.989-1.072)	0.157		

OR: odds ratio, CI: confidence interval, AIP: atherogenic index of plasma, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, LV: left ventricle, LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter, RV: right ventricle, RV FAC: Right ventricular fractional area change, sPAP: systolic pulmonary artery pressure, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

## DISCUSSION

In the present study, we investigated the association between the AIP and the development of long COVID among COVID-19 survivors. Our results demonstrate that there is a significantly higher level of AIP values among patients with long COVID compared to healthy control subjects which indicates the strong relationship between plasma atherogenicity and impairment of pulmonary functions.

It has been shown in a number of studies that COVID-19 is associated with serious health complications not only in

the acute phase of the disease but also in the long-term sequelae<sup>1</sup>. The absence of post-infection immunity and the ability of SARS-CoV-2 to rapidly change surface spike proteins are major determinants of long-term adverse effects<sup>17,18</sup>. Therefore, recent COVID-19 research has focused more on the regulation of viral transmembrane molecular trafficking and features related to virus binding to the host cell membrane. Based on these studies membrane lipid components are found to play a key role in this process. According to those studies, alteration in lipid metabolism among patients with COVID-19 was identified as an in-

indicator of disease severity and hypermetabolic state<sup>19-21</sup>. Yet, due to the very recent emergence of the disease, data on SARS-CoV-2 and its effects on lipid metabolism are quite scarce. On the other hand, studies investigating the effect of HIV, which is also an RNA virus, demonstrated that HIV-positive patients had lower total cholesterol and LDL-C and higher triglyceride values<sup>22,23</sup>. In addition, previous reports revealed an increased level of reactive oxygen species production triggered by lipoprotein peroxidation and decreased level of lipoprotein lipase activities which result in decreased triglyceride clearance and impaired lipid metabolism in HIV-positive patients. Since cholesterol and fatty acids are essential components of viral membranes and envelopes, these studies also revealed a significant relationship between altered lipid metabolism and higher viral load<sup>24,25</sup>.

In our study, we observed altered lipid metabolism in patients with long COVID compared to healthy control subjects. According to our study, serum LDL-C, HDL-C, and triglyceride levels were significantly lower in patients with long COVID compared to healthy control subjects ( $p < 0.05$ ). On the other hand, serum non-HDL-C level was significantly higher in patients with long COVID compared to healthy control subjects ( $p < 0.05$ ). Additionally, echocardiographic measures of RV functions including TAPSE and RV FAC were found to be worse in patients with long COVID compared to healthy control subjects. We also observed significantly higher levels of AIP values in long COVID patients compared to healthy control subjects ( $p < 0.05$ ). Our results are in line with the previous reports demonstrating varying degrees of lower triglycerides and HDL-C levels among patients with COVID-19 as a result of lipoprotein modifications<sup>20,21</sup>.

Similar results were also obtained from a study conducted by Masana et al. that revealed baseline AIP level during hospitalization was not only considered a high-risk marker for COVID-19 but also associated with a worse prognosis of COVID-19. They speculated that intermittent hy-

poxemia accompanied by sympathetic bursts in association with increased viral load may contribute to lower levels of HDL-C and higher levels of triglyceride. In this context, an impaired lipid profile was recognized as an indicator of increased viral load. Confirming the current results, in our study, high AIP levels and impaired RV functions were detected in patients with long COVID symptoms due to increased viral load. The strong relationship between the higher viral load and overall worse prognosis was also reported during the 2002 SARS-CoV epidemic<sup>26-28</sup>. Based on these results, we suggest that elevated AIP may be associated with increased viral load and an indicator of the prolonged adverse effects of COVID-19.

### Limitations

There are some limitations of our study. First, this is a single-center retrospective study with a limited number of patients. Second, owing to a lack of continuous measurement of blood tests in this study, AIP values were measured at a one-time point, and fluctuation of AIP values was not considered. Follow-up monitoring may provide additional predictive value. Third, we did not compare the measurements of the AIP values with other hematological and biochemical markers.

### Conclusion

Our data indicate that AIP is an independent predictor of long COVID. Due to the limited treatment options and identification of risk factors related to long COVID, early detection and identifying risky patients who need a close follow-up are crucial. In this context, the AIP might be a convenient method for early prediction of long COVID among COVID-19 survivors.

### Author contributions

Concept- M.D., M.B.Ö., E.K., Design-M.D., M.B.Ö., E.K., Supervision - M.D., M.B.Ö., Resource - M.D., E.K., Materials - M.D., E.K., Data Collection and/or Processing - M.D., E.K., Analysis and/or Interpretation - M.D., E.K., Literature Search - M.D., M.B.Ö., Writing - M.D., Critical

Reviews – E.K., M.B.Ö.

### **Ethics Approval**

**Ethics committee approval of the study was obtained from the ethics committee of Health Sciences University Konya State Hospital on 01/09/2022 with the approval number 09-12.**

### **The Conflict of interest statement**

The authors declare that there is no conflicts of interest.

## References

- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251:228–48. doi: 10.1002/path.5471.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J Am Med Assoc.* 2020;324:603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
- Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15:869–875. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007.
- Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005;60:401–409. doi: 10.1136/thx.2004.030205.
- Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Della Casa G, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med.* 2020;8:750–752. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30222-8.
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
- McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320:L257–L265. doi: 10.1152/ajplung.00238.2020.
- Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. Atherogenic index of plasma\* (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol.* 2010;4:89–98. doi: 10.1016/j.jacl.2010.02.005.
- Dobiášová M, Frohlich J, Sedová M, Cheung MC, Brown BG. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J Lipid Res.* 2011;52:566–571. doi: 10.1194/jlr.P011668.
- Gunay S, Sariaydin M, Acay A. New Predictor of Atherosclerosis in Subjects With COPD: Atherogenic Indices. *Respir Care.* 2016;61:1481–1487. doi: 10.4187/respcare.04796.
- Akbas EM, Timuroglu A, Ozcicek A, Ozcicek F, Demirtas L, Gungor A, et al. Association of uric acid, atherogenic index of plasma and albuminuria in diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:5737–5743.
- Essiarab F, Taki H, Lebrazi H, Sabri M, Saïle R. Usefulness of lipid ratios and atherogenic index of plasma in obese Moroccan women with or without metabolic syndrome. *Ethn Dis.* 2014;24:207–212.
- Yıldırım TÖ, Kaya Ş. Heart Lung. 2021;50:329–333. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016.
- Masana L, Correig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2021;11:7217. doi: 10.1038/s41598-021-86747-5.
- Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:167–84. doi: 10.1067/mje.2002.120202.
- Dobiášová M., Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)) *Clin. Biochem.* 2001;34:583–588. doi: 10.1016/S0009-9120(01)00263-6.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46:1089–98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x
- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8:807–15.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA.* 2020;324:782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Abu-Farha M, Thanaraj TA, Qaddoumi MG, Hashem A, Abubaker J, Al-Mulla F. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int J Mol Sci.* 2020;21:3544–3555. doi: 10.3390/ijms21103544.
- Lee W, Ahn JH, Park HH, Kim HN, Kim H, Yoo Y, et al. COVID-19-activated SREBP2 disturbs cholesterol biosynthesis and leads to cytokine storm. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:186–197. doi: 10.1038/s41392-020-00292-7.
- Nguemaim NF, Mbuagbaw J, Nkoa T, Alemnji G, Teto G, Fanhi TC, et al. Serum lipid profile in highly active antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients in Cameroon: a case-control study. *HIV Med.* 2010;11:353–359. doi: 10.1111/j.1468-1293.2009.00784.x.
- Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, Dumon MF, Pellegrin I, Sergeant C, et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:416–420. doi: 10.1111/j.1365-2362.1994.tb02185.x.
- Grunfeld C, Pang M, Doerfler W, Shigenaga JK, Jensen B, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:1045–1052. doi: 10.1210/jcem.74.5.1373735.
- Teto G, Kanmogne GD, Torimiro JN, Alemnji G, Nguemaim FN, Takou D, et al. Lipid peroxidation and total cholesterol in HAART-naïve patients infected with circulating recombinant forms of human immunodeficiency virus type-1 in Cameroon. *PLoS One.* 2013;8:e65126. doi: 10.1371/journal.pone.0065126.
- Cheng VC, Hung IF, Tang BS, Chu M, Wong ML, Chan KH, et al. Viral replication in the nasopharynx is associated with diarrhea in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004;38:467–475. doi: 10.1086/382681.
- Ng EK, Hui DS, Chan KC, Hung CW, Chiu WK, Lee N, et al. Quantitative analysis and prognostic implication of SARS coronavirus RNA in the plasma and serum of patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem.* 2003;49:1976–1980. doi: 10.1373/clinchem.2003.024125.
- Chu CM, Poon LL, Cheng VC, Chan KS, Hung FN, Wong ML, et al. Initial viral load and the outcomes of SARS. *CMAJ.* 2004;171:1349–1352. doi: 10.1503/cmaj.1040398rao.

**SARS-COV-2 Tanılı Gebelerde Epidemiyolojik ve Prognostik Faktörler**

## Epidemiological and Prognostic Factors in Pregnancy Diagnosis of SARS-CoV-2

**Ali Gümüş<sup>1</sup>, Süleyman Serkan Karaşin<sup>2</sup>, Merve Sefa Sayar<sup>1</sup>, Sibel Yorulmaz Gökteaş<sup>1</sup>, Ali Asan<sup>1</sup>,  
Mustafa Özgür Akça<sup>1</sup>, Çınar Öztürk<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bursa<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Bursa

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Ali Gümüş**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bursa

T: +90 555 638 35 77

E-mail: [draligumus@yahoo.com](mailto:draligumus@yahoo.com)Geliş Tarihi / Received : **04.08.2022**Kabul Tarihi / Accepted: **23.10.2022**Çevrimiçi / Online: **28.12.2022**

Orcid ve Mail Adresleri

Ali GÜMÜŞ <https://orcid.org/0000-0002-1131-4780>, [draligumus@yahoo.com](mailto:draligumus@yahoo.com)Süleyman Serkan KARAŞIN <https://orcid.org/0000-0002-4837-5114>, [sskarasin@gmail.com](mailto:sskarasin@gmail.com)Merve Sefa SAYAR <https://orcid.org/0000-0002-0436-4122>, [drmerveysayar@yahoo.com](mailto:drmerveysayar@yahoo.com)Sibel YORULMAZ GÖKTAŞ <https://orcid.org/0000-0003-1168-7453> [sibelyorulmaz@yahoo.com](mailto:sibelyorulmaz@yahoo.com)Ali ASAN <https://orcid.org/0000-0002-8856-7356>, E-mail: [draasan@yahoo.com](mailto:draasan@yahoo.com)Mustafa Özgür AKÇA ORCHID ID: 0000-0001-7988-0095, [ozgurakca\\_64@yahoo.com](mailto:ozgurakca_64@yahoo.com)Çınar ÖZTÜRK ORCHID ID: 0000-0001-7968-9725 [cinarozdr@yahoo.com](mailto:cinarozdr@yahoo.com)

Cite this article/Atf: Gümüş A, Karaşin SS, Sayar MS, Gökteaş Yorulmaz S, Asan A, Akça MÖ, Öztürk Ç. SARS-COV-2 Tanılı Gebelerde Epidemiyolojik ve Prognostik Faktörler, Sakarya Tıp Dergisi 2022 ;12(4): 703-711 DOI: DOI:10.31832/smj.1156358

## Öz

Amaç	Bu çalışmadaki amaç; şiddetli solunum yolu enfeksiyonu ile seyreden SARS-CoV-2 virüsünün gebelerdeki risk faktörlerini, prognostik faktörlerini ve mortalite faktörlerini belirlemektir.
Gereç Yöntem	2021 yılı içerisinde Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yatarak tedavi alan, 18 yaş üstü, SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi ile pozitif saptanan gebe hastaları içeren kesitsel tipte tanımlayıcı bir araştırmadır. Hastaların yatışındaki klinik özellikleri, vital bulguları, semptomları, laboratuvar bulguları not edildi. Mortaliteye etki eden faktörlerin istatistiksel analizi yapıldı.
Bulgular	Çalışmaya dahil ettiğimiz 200 gebenin 74'ü hastalık esnasında doğum yaparken, 14'ünde anne ölümü gerçekleşti. Anne ölümüyle sonuçlananlarda ortalama saturasyon değeri %88 idi ve diğer gruba göre düşüktü. Ayrıca anne ölümü gelişen grubun, C-Reaktif Protein (CRP) ortalaması 68 mg/L olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Anne ölümüyle sonuçlanan ve yaşayanların univariate testlerle karşılaştırılmasında, 37.8 ve üzerinde ateşin olmasının mortaliteyi artırdığı, öksürük ve nefes darlığı olanlarda ölüm oranının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksek olanlarda ölüm oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve Hindistan (Delta) varyantında da ölüm oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. 37.8 ve üzerinde ateş ile başvuran gebelerde mortalitenin 4.9 kat, Delta varyantı ile enfekte olanların mortalitesinin 3.5 kat arttığı görüldü. Saturasyonun ise her 1 birimlik yüksekliğinde mortalitenin 1.33 kat azaldığı sonucuna ulaşıldı.
Tartışma	SARS-CoV-2 enfekte gebelerde klinik izlem parametreleri ve laboratuvar bulgularının derinleşmesi hastalığın prognozu ve maternal mortalite olasılığı ile doğrudan ilişkilidir. Bu sonuçların kullanılabilirliği açısından da çok sayıda literatür çalışmasının derlenmesi ve meta analizine ihtiyaç vardır.
Anahtar Kelimeler	Gebelik; Sars-CoV-2; Pnömoni; Enfeksiyon

## Abstract

Aim	The aim of this study; is to determine the risk factors, prognostic factors and mortality factors of SARS-CoV-2 virus, which progresses with severe respiratory tract infection, in pregnant women.
Material and Method	It is cross-sectional descriptive study that includes pregnant patients over the age of 18 who received inpatient treatment in the Gynecology and Obstetrics Clinic in 2021 and were found to be positive by SARS-CoV-2 PCR test. The clinical features, vital signs, symptoms and laboratory findings of the patients were noted. Statistical analysis of factors affecting mortality was performed.
Results	While 74 of the 200 pregnant women included in the study gave birth during the disease, maternal death occurred in 14 of them. The mean saturation value was 88% in those who resulted in maternal death, and it was lower than the other group. In addition, the mean C-Reactive Protein (CRP) of the group with maternal death was significantly higher as 68 mg/L. Comparing maternal death and survivors with univariate tests, it was found that fever of 37.8 and above increased mortality, those with cough and shortness of breath had a significantly higher mortality rate, those with high liver function tests (LFT) had a significantly higher mortality rate, and India (Delta) variant mortality rate was also found to be significantly higher. It was observed that the mortality rate increased 4.9 times in pregnant women who presented with fever of 37.8°C and above, and 3.5 times increased in those infected with Delta variant. It was concluded that the mortality decreased 1.33 times for each 1 unit height of saturation.
Discussion	The clinical follow-up parameters and the deepening of laboratory findings in SARS-CoV-2 infected pregnant women are directly related to the prognosis of the disease and the possibility of maternal mortality. In terms of the usability of these results, there is a need for compilation and meta-analysis of many literature studies.
Keywords	Pregnancy; Sars-CoV-2; Pneumonia; Infection



## GİRİŞ

Dünya üzerinde 470 milyondan fazla enfekte olan hasta sayısı, 6 milyondan fazla ölümle devam eden SARS-CoV-2 pandemisi, aşılama oranlarının düşük olduğu ülkelerde daha fazla olmak üzere vaka ve ölüm sayıları artışı ile devam etmektedir. Hastalık asemptomatik, hafif üst solunum yolu benzeri hastalıktan şiddetli ve bilateral yaygın pnömoni tablosuna kadar uzanan geniş spektruma sahiptir. Hastalığın %85'i hafif seyirli, %10 civarında orta şiddetle, %5 kadarı ağır geçirmekte olup ortalama ölüm oranı %3-4 civarında seyretmektedir.<sup>1</sup>

Ateş, öksürük, nefes darlığı ve diğer sistem bulguları ile karşımıza gelen ve viral pnömoni yaparak daha ağır seyreden bu hastalıkta risk faktörü olan gruplar belirlenmiş olup bunlardan biri olan gebeler ise son dönemde mortallite ve yoğun bakım oranlarıyla dikkati çekmektedir. Tıpkı Severe Akut Respiratory Sendrom (SARS), Mediterrian Eastern Respiratory Sendrom (MERS), İnfluenza ve diğer solunum yolu virüslerinde olduğu gibi SARS-CoV-2'de de gebe kadınların normal popülasyondan daha riskli olduğu belirtilmektedir.<sup>2-4</sup>

Gebelik süresince solunumsal ve immun sistemde meydana gelen fizyolojik değişiklikler sonucunda gebelerin pnömoniye yakalanma ve ciddi komplikasyonlar geliştirme riskini arttırmaktadır.<sup>5</sup> Gebeliğin ilk ve üçüncü trimesterlerinde immün sistem aktivitesi artmış iken, ikinci trimesterde immün sistem yanıtı genel olarak azalmıştır.<sup>6</sup> SARS-CoV-2 virüsünün plasenta, böbrek ve akciğerde yoğun şekilde bulunan Anjiotensin Converting Enzime-2 (ACE-2)'ye bağlandığı gösterilmiş olup gebelerdeki patofizyoloji prognoz ile ilişkilendirilmiştir.<sup>7</sup> Özellikle ileri anne yaşı, preeklampsi, gestasyonel diyabet, hipotiroidi, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi altta yatan risk faktörleri olan hastalarda mortalitenin arttığı gözlenmiştir. İnfluenza, SARS, MERS'te olduğu gibi SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren gebelerde de anne ölümü, preeklampsi ve erken doğum riskinin geçirmeyenlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup> Yine SARS-CoV-2 enfeksiyonu

geçiren gebelerin bebeklerini erken doğurma riski sağlıklı gebelere oranla yaklaşık 2-3 kat kadar fazla olduğu tahmin edilmektedir. Alfa ve Delta varyantlarının da gebelerde daha ağır sonuçlara sebep olduğu bildirilmektedir.<sup>9</sup> Aynı zamanda SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren gebeler, yapılan çalışmalara göre, sağlıklı gebelere oranla daha fazla yoğun bakıma ve daha fazla mekanik ventilatöre ihtiyaç duymuştur.<sup>10</sup> Diğer bir endişe de bu enfeksiyonun perinatal dönemde fetüse veya yeni doğana vertikal geçişidir. Yapılan çalışmalarda vertikal geçiş riski net olarak belirgin olmasa da yeni doğan bebeklerde SARS-CoV-2 nazofarengeal sürüntü oranı kabaca %1,5 olarak bulunmuştur.<sup>11</sup> Bu çalışmamızda SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren ve hastaneye yatırılan gebelerin epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini ve mortaliteyi arttıran faktörleri belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız 2021 yılı içerisinde Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yatarak tedavi alan SARS-CoV-2 PCR testi pozitif gebeleri içermektedir. Kesitsel tipte tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışmaya 18 yaş üstü, bilinen gebeliği olan, SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanan hastaları dahil ettik. Çalışmaya klinik ve laboratuvar olarak SARS-CoV-2 enfeksiyon bulgusu olan ancak PCR negatif olan ya da PCR pozitif olduğu sırada gebeliğin sağlıklı olmadığı kanıtlanan hastalar dahil edilmedi. Gebelik takibi ve komplikasyonları nedeniyle ya da SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle yatırılarak takip edilen hastalar takiplerinin sonuna kadar izlendi. Hastanın başvurusundaki vital bulguları, semptomları, gebelik haftası, laboratuvar bulguları, tedavi durumu ve nasıl sonuçlandığı not edildi. Eksik verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ateş kategorize edildi, 37,2 °C-37,8 °C arası subfebril, 37,8°C ve üzeri febril ateş olarak değerlendirildi. Karaciğer fonksiyon testi yüksekliği ( KCFT ) >40 U/L olarak alındı.

## İstatistik Analiz

Uygun istatistiksel analiz için Windows tabanlı SPSS 23.0

istatistiksel analiz programı (SPSS Inc., ABD) kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için değişkenler analitik yöntemlerle (Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ( $X \pm$  (SS)), gruplar arasındaki ortalama fark, %95 güven aralığı (%95 GA), ortanca (minimum-maksimum (min-maks)), frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Anne ölümü üzerine etkili faktörleri belirlemek amacıyla birinci adımda univariate testler (Fisher-Freeman-Halton exact test, Pearson chi-square test, Mann-Whitney U testi) kullanıldı. İkinci adımda, univariate testler yardımıyla anne ölümünü anlamlı düzeyde etkilediği ( $p < 0.05$ ) ve anne ölümünü etkileyip etkilemediği şüpheli olan ( $p < 0.15$ ) olan özellikler multivariate logistic regresyon modeline alındı ve Backward LR değişken eleme yöntemi ile anlamlı olmayanlar modelden çıkarıldı. Bu modelde risk faktörlerinin düzeltilmiş etkileri belirlenmiş oldu. Univariate testlerde istatistik anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  olarak ve multivariate modelde  $p < 0,10$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Toplamda 204 PCR pozitif gebe hastanın takip edildiği bu çalışmada, 4 hastanın verileri eksik olduğundan çalışmaya alınmadı. Analizlere dahil ettiğimiz 200 hastanın 104'ünde gebelik devam etti, 52 hasta C/S ile sonuçlanırken, 22 hastada normal spontan doğum gerçekleşti. 14 hastada anne ölümü gerçekleşti, 5 hastada gebelik abortus ile sonuçlanırken, 3 gebede intrauterin fetal ölüm gerçekleşti. Ölen ( $n=14$ ) ve yaşayan ( $n=186$ ) annelerin analizinin yapıldığı çalışmamızda sayısal tipteki özelliklerine ait tanımlayıcı değerler univariate testlerle karşılaştırıldı, sonuçları Tablo 1' de verildi. Anne ölümü grubundaki gebelerin yaş ortalaması  $31.1 \pm 4.6$  iken, diğer grubun yaş ortalaması  $29.6 \pm 6$  olarak bulundu. Anne ölümü grubu ve ölüm gerçekleşmeyen hasta grupları arasında oksijen saturasyonu ve serum CRP değerleri açısından anlamlı derecede farklılık vardı ( $p$  değerleri sırasıyla; 0.001 ve 0.001). İki grup arasında laboratuvar verilerine ait analizin tamamı Tablo-1'de gösterilmektedir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz gebelerin sadece 12'sinde (%6) kronik bir hastalık eşlik etmekteydi. Anne ölümü olan olguların ise sadece 1 tanesinin kronik hastalığı vardı ve bu komorbiditeler açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p:0.852$ ). Ateş yükseldikçe anlamlı düzeyde ölenlerin oranının arttığı, öksürük ve nefes darlığı olanlarda ölüm oranının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, KCFT yüksek olanlarda ölüm oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmektedir ( $p < 0.05$ ). Bununla birlikte Delta varyantında da ölüm oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ( $p:0.007$ ). Anne ölümü gördüğümüz grubun diğer gruba göre semptomatik veya laboratuvar bulgularının geri kalan analizi Tablo-2'de yer almaktadır.

Önceki analizlerde anlamlı farklılık saptadığımız veriler multivariate modele alınarak birlikte incelendi ve anne ölümü prediksyonunda etki değeri en yüksek parametre analiz edildi. Toplam ölen anne sayısı 14 olduğu için denek sayısının azlığı bu model için bir dezavantaj oluşturmaktaydı. Modele alınan değişkenler Backward LR eleme yöntemi ile değerlendirildi. Buna göre düşük saturasyon değerleri, febril ateş grupları ve varyant varlığı anne ölümünü anlamlı düzeyde etkiliyordu. Saturasyondaki her birim artışın ölüm riskini 1.3 kat azalttığı görüldü. Febril ateş olanlarda ölüm riskinin vücut ısısı normal seyredenlere göre 4.9 kat yüksek olduğu görüldü. Ayrıca Delta varyantı olan annelerdeki ölüm oranının varyant olmayan gruba göre 3.5 kat daha risk altında olduğu görülmektedir.

**Tablo 1.** Ölen ve yaşayan annelerin sayısal tipteki özelliklerine ait tanımlayıcı değerler

	Anne Durumu	N	Mean	SD	25	Median	75	P*
Yaş	Anne yaşıyor	186	29,66	6,07	25,00	29,00	34,00	0,355
	Anne ölümü	14	31,14	4,61	26,75	32,00	34,25	
Gebelik haftası	Anne yaşıyor	186	32,24	6,82	28,90	33,60	38,00	0,439
	Anne ölümü	14	31,74	5,71	27,38	31,80	36,33	
Trimester	Anne yaşıyor	186	2,76	,47	3,0	3,0	3,0	0,576
	Anne ölümü	14	2,71	,47	2,0	3,0	3,0	
Ateş**	Anne yaşıyor	186	36,6	,6	36,0	36,4	36,8	0,070
	Anne ölümü	14	37,2	1,1	36,1	37,0	38,0	
Saturasyon**	Anne yaşıyor	186	96,4	2,5	96,0	97,0	98,0	0,001
	Anne ölümü	14	88,6	8,8	84,2	90,0	97,0	
CRP**	Anne yaşıyor	186	34,31	33,29	9,77	21,90	49,33	0,001
	Anne ölümü	14	68,84	36,49	38,30	73,00	96,32	
Lenfosit sayısı**	Anne yaşıyor	186	1248,33	557,96	820,00	1135,00	1540,00	0,150
	Anne ölümü	14	1016,43	329,33	830,00	920,00	1282,50	
D-dimer	Anne yaşıyor	186	3,05	4,47	1,18	1,75	3,21	0,556
	Anne ölümü	14	5,03	12,13	1,12	1,63	2,39	
Fibrinojen	Anne yaşıyor	186	505,59	114,63	438,00	497,00	574,00	0,971
	Anne ölümü	14	496,43	117,88	422,50	497,00	618,75	

\*: Mann-Whitney U testi; \*\*: Multivariate binary logistic regression modeline alınan risk faktörleri



**Tablo 2.** Ölen ve yaşayan annelerin kategorik tipteki özelliklerine ait tanımlayıcı değerler

		Anne yaşıyor		Anne ölümü		P
		n	%	n	%	
Kronik hastalık varlığı	Yok	175	93,1	13	6,9	0,852
	Var	11	91,7	1	8,3	
Kronik hastalık çeşitleri	Yok	175	93,1	13	6,9	0,404
	Guatr	6	100,0	0	0,0	
	Astım	2	100,0	0	0,0	
	Dm	2	66,7	1	33,3	
	Karaciğer yetmezliği	1	100,0	0	0,0	
Altta yatan obstetrik patoloji	Yok	159	93,0	12	7,0	0,317
	GDM	8	100,0	0	0,0	
	EDT	8	100,0	0	0,0	
	Plasenta previa	2	66,7	1	33,3	
	İkiz gebelik	2	66,7	1	33,3	
	Preeklampsi	3	100,0	0	0,0	
	Oligohidroamnios	2	100,0	0	0,0	
	Polihidroamnios	2	100,0	0	0,0	
Ateş kategorisi**	Normal	157	95,7	7	4,3	0,002
	Subfebril	16	88,9	2	11,1	
	Febril	13	72,2	5	27,8	
Öksürük**	Yok	75	97,4	2	2,6	0,050
	Var	111	90,2	12	9,8	
Nefes darlığı**	Yok	126	97,7	3	2,3	0,001
	Var	60	84,5	11	15,5	
Myalji**	Yok	120	90,9	12	9,1	0,106
	Var	66	97,1	2	2,9	
Gastrointestinal sistem şikayetleri	Yok	134	92,4	11	7,6	0,598
	Var	52	94,5	3	5,5	
KCFT**	Normal	167	94,9	9	5,1	0,005
	Yüksek	19	79,2	5	20,8	
Antiviral tedavi	Yok	83	95,4	4	4,6	0,524
	Kaletra	76	90,5	8	9,5	
	Favipiravir	10	90,9	1	9,1	
	Plaquenil	17	94,4	1	5,6	
Antibiyotik tedavisi	Yok	100	95,2	5	4,8	0,192
	Beta-laktam grubu	86	90,5	9	9,5	
Varyant	Normal	118	96,7	4	3,3	0,007
	Alfa (İngiltere)	25	96,2	1	3,8	
	Delta (Hindistan)	43	82,7	9	17,3	

\*: Fisher-Freeman-Halton exact test veya Pearson chi-square testi; \*\*: Multivariate binary logistic regression modeline alınan risk faktörleri

**Tablo 3.** Backward değişken eleme yöntemiyle kurulan multivariate binary logistic regression model sonuçları

Risk vs Referans		B	Wald.	P	OR	95% CI for OR	
						Lower	Upper
Saturasyon		-,286	,079	<b>,001</b>	,751	,643	,877
Ateş	Subfebril vs Normal	-,692	1,357	,610	,500	,035	7,158
	Febril vs Normal	1,604	,786	<b>,041</b>	4,975	1,066	23,221
Varyant	İngiliz vs Normal	-,269	1,232	,828	,764	,068	8,559
		1,256	,746	<b>,080</b>	3,511	,814	15,141

CI: güven aralığı; OR: olasılık oranı. Wald: test istatistik değeri. Bağımlı değişken 2 gruptan oluştuğu için binominal lojistik regresyon kullanıldı. Bir önceki analizde anlamlı olan saturasyon, ateş ve varyant parametreleri regresyona dahil edildi. Binary analizde Backward LR yöntemi kullanıldı. Hosmer ve Lemeshow testi p>0.05 idi ve modeller verilerle iyi uyum sağladı.

### TARTIŞMA

Toplamda 204 PCR pozitif gebe hastanın takip edildiği bu çalışmada, 4 hastanın verileri eksik olduğundan çalışmaya alınmadı. 200 hastada, 186 (93%) anne yaşarken, tüm nedenlere bağlı anne ölümü 14 (7%) olarak gerçekleşti, bu oran Jafari M. ve arkadaşlarında %11,3 idi.<sup>12</sup> İleri anne yaşının gebelikte risk faktörü olduğu bilinmekle birlikte bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ancak mortalite gelişen grupta yaş daha ileri idi. Mortalite grubunda yaş ortalaması yaşayan anne grubu yaş ortalamasından daha fazlaydı.

Kronik hastalıklar ve altta yatan obstetrik patoloji ayrı ayrı incelendi. Her iki grupta da altta yatan kronik hastalıklar benzerdi ve mortalitede istatistiksel anlamlı fark bulunmadı, aynı zamanda altta yatan obstetrik patoloji açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hem yaş hem kronik hastalıklar hem de altta yatan obstetrik patoloji açısından benzer grupların olması çalışmamızın diğer prognostik faktörleri açıklaması açısından önemliydi. Anne ölümü olan 14 hastanın 12'sinde obstetrik patoloji yok iken, 1 hastada plasenta previa, 1 hastada ikiz gebelik mevcuttu. Toplamda 10 hastada diyabet tanısı vardı (8 Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), 2 non-gestasyonel Diyabetes Mellitus (DM)) ve ardından hipotiroidi gelmekteydi, Jafari M. ve arkadaşlarının meta analizinde de benzer komorbidite oranı olarak ilk sırada diyabet gelmekteydi.<sup>12</sup>

Hem yaşayanlarda hem de mortalite gelişenlerde gebelik haftası ve gebelik trimesteri benzerdi, yaşayanlarda annelerde median hafta 33+6 iken, anne ölümü olanlarda median 32+1 gebelik haftası mevcuttu. Her iki grupta da hasta yoğunluğu 3. trimesterdeydi ve bu oran %78 idi, literatür verileri ve Wuhan'da yapılan bir çalışmada da bu oran %64 ile bulgularımızı destekler nitelikteydi.<sup>13</sup> Başvurusu sırasında 1. trimesterde olan hasta oranı %2 idi ve çalışmamız sonuçlarına göre gebe hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu daha çok 2.ve 3. trimester hastalarının sağlık sorunuydu.

Hastaların başvuru anında bakılan vücut ısısının derece (°C) olarak istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da mortalite gelişenlerde ortalama vücut ısısı 37,2 °C iken, yaşayan grupta 36,6°C idi. Ancak vücut ısısı kategorik olarak karşılaştırıldığında febril ateşin mortalitede istatistiksel anlamlı farklı bulunduğu ve bunun nedeninin de bu hastalarda sitokin salınımının ve inflamatuvar yanıtın güçlü olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Benzer şekilde çok merkezli bir çalışmada çıkan sonuçlarda da febril ateşin olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Çalışmamızda hastaların başlangıç oksijen saturasyonları karşılaştırılmış olup, mortalite kolunda ortalama 88 iken, mortalite gelişmeyen kolda ortalama 96 oksijen saturasyonu mevcuttu ve bu sonuç istatistiksel olarak ileri derecede

anlamlıydı. Hipoksinin doku hasarını arttırdığı, laktik asidoza sebep olduğu ve bu süreci takip eden birçok kaskat sonucunda organ hasarları ile mortalitenin arttığı sonucuna ulaşılabilir ki benzer şekilde hipoksi bulgularından biri olan karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği de çalışmamızda hipokseminin ne denli önemli olduğunu göstermektedir. Nitekim KCFT yüksekliği ile başvuran gebelerin %20,8'inde mortalite geliştiği de istatistiksel anlamlı olarak çalışmamızda bulundu.

Semptomlara bakıldığında en sık semptom %61,5 ile öksürük iken, bunu %35,5 ile nefes darlığı takip etmekteydi ve literatür ile uyumluydu. En az semptom gastrointestinal şikayetler olarak raporlandı (27,5%). Asemptomatik gebe oranı %19 olarak bulundu, bu oran Pettrissio ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde %42,5 olarak bulunmuş<sup>15</sup>

Stephanie A. ve arkadaşlarının 175 gebede yaptığı çalışmada kritik hastalarda CRP median değerini 76 mg/L olarak bulmuş ve istatistiksel anlamlı fark görülmüş, bizim çalışmamızda bu değer 73 mg/L idi ve anne ölümünde istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0.001$ ). Yine aynı çalışmada kritik hastalarda d-dimer değeri 0.689 ng/mL ve istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken; bizim çalışmamızda 1.63 ng/mL civarındaydı ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.<sup>16</sup> Çalışmamızda mortalite gelişen kolda lenfosit sayısı median 920 olarak bulundu, mortalite gelişmeyen kolda ise 1135 idi ve istatistiksel anlamlı fark yoktu, Çin'de yapılan ve klinik laboratuvar göstergelerin incelendiği bir çalışmada ise lenfopenisi olan hasta sayısı %40 civarlarında bulunmuştur.<sup>17</sup> Fibrinojen seviyeleri ise her iki kolda da benzer bulunmuş olup, Metha P. ve arkadaşlarının sitokin fırtınasını içeren çalışmasında fibrinojen seviyeleri düşük düzeyde bulunmuştur.<sup>18</sup>

Çalışmamız döneminde varyant olmayan SARS-CoV-2, Alfa varyantı (İngiltere) ve Delta varyantı (Hindistan) mevcuttu. Delta varyantı ile enfekte olan gebelerde mortalite istatistiksel anlamlı saptandı. Toronto'da yapılan varyant çalışmasında da benzer şekilde Delta varyantı ile en-

enfekte olmanın mortaliteyi %133 arttırdığı görülmüştür.<sup>19</sup> Destek tedavisine ek antiviral kullanımı ve antiviral tedavi olmadan destek tedavisi ile izlemde (oksijen desteği, düşük molekül ağırlıklı heparin ve antipiretik tedavi) mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark görülmüdü. Literatür verilerini destekler biçimde perinatal dönemde favipiravir, hidrosiklorokin, lopinavir-ritonavir bizim çalışmamızda da etkili bulunmadı. Antiviral tedavide sadece doğum kararı alınmış 11 hastada favipiravir kullanıldığı görüldü, 84 hastada lopinavir-ritonavir, 18 hastada hidrosiklorokin kullanıldığı görüldü. Yine %47,5 oranında hastalara ampirik antibiyotik tedavisinin başlandığı görüldü ve mortaliteyi azaltmadığı gözlemlendi. Ampirik antibiyotik tedavisinin hemen hepsi Beta-laktam grubu antibiyotiklerdi. 95 hastanın sadece 5'inde antibiyotik başlama endikasyonu mevcuttu. Bu nedenle de bakteriyel enfeksiyon şüphesi olmadan başlanan ampirik antibiyotik tedavisinin endikasyonları sorgulanmalıdır. Gereksiz antibiyotik kullanımı hem maliyet hem de direnç problemi nedeniyle endikasyonu yok ise kısa sürede kesilmelidir.

Sonuç olarak; bu çalışmada febril ateş ile başvuran ve delta varyantlığı pozitif SARS-CoV-2 tanılı gebelerde ve saturasyonu düşük başvuranlarda morbidite ve mortalite oranlarında ciddi bir risk artışı söz konusudur. Bu gebelerin laboratuvar parametrelerinin ve klinikte özellikle saturasyon takiplerinin daha sık ve dikkatli yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Literatürde daha fazla sayıda gebe ile yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise; tek merkezli olması, hasta sayısı azlığı ve ayaktan hastaların takip edilmemesi olarak sıralanabilir.

#### Çıkar çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

### **Yazar Katkıları**

Araştırmamızda fikir ve tasarım; AG, SSK, MSS, SYG, Denetleme; AA, MÖA, ÇÖ, Malzeme, Veri toplanması ve İşleme; AG, MSS, SSK, Analiz ve Verilerin Yorumlanması; AA, MÖA, SYG, Makale bölümleri AG, SSK tarafından yapılmıştır.

### **Finansman**

Bu araştırmayla ilgili özel bir finansman yoktur.

## References

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-46. Geneva: WHO; 2020.
2. Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics & gynecology* MFM. 2020; 2:2-100107.
3. Centers for Disease Control and Prevention. "Data on COVID-19 during pregnancy: birth and infant outcomes." (2022).
4. Huntley BJE, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of maternal and perinatal mortality and vertical transmission in pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2020;136:303–12.
5. Goodnight, William H. MD; Soper, David E. MD. Pneumonia in pregnancy. *Critical Care Medicine*. 2005; 33(10):390-397.
6. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):469-482.
7. Levy A, Yagil Y, Bursztyn M, Barkalifa R, Scharf S, Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295(6):1953-61.
8. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin, A et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):817-826
9. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(5):522.e1-522.e11.
10. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(25):769-775.
11. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet* 2020; 150: 47-52.
12. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-16.
13. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):559-564.
14. WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(2):232-241.
15. Pettiroso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020;60(5):640-659.
16. Fisher SA, Goldstein JA, Mithal LB, Isaia AL, Shanes ED, Otero S, et al. Laboratory analysis of symptomatic and asymptomatic pregnant patients with SARS-CoV-2 infection. *Am J Obstet Gynecol* MFM. 2021;3(6):100458.
17. Chi J, Gong W, Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(2):337-345.
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
19. Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *CMAJ*. 2021;193(42):1619-1625.

# A Qualitative Research on Identifying the Exposure and Risk Perceptions of Healthcare Workers who are Diagnosed with COVID-19

## Covid-19 Tanılı Sağlık Çalışanlarının Maruziyet ve Risk Algularının Belirlenmesine Yönelik Nitel Bir Araştırma

Emel Yılmaz<sup>1</sup>, Oğuz Karabay<sup>2</sup>, Remzi Altunışık<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Production Management and Marketing, Sakarya University Graduate School of Business: 54187, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Infectious Diseases and Microbiology, Faculty of Medicine, Sakarya University: 54100, Sakarya, Türkiye

<sup>3</sup> Department of Production Management and Marketing, Sakarya University Faculty of Business: 54187, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Emel Yılmaz**

Sakarya University Education and Research Hospital, Unit of Patient Rights: 54100, Sakarya, Türkiye

T: +90 530 609 19 84

E-mail : [emel.yilmaz3@ogr.sakarya.edu.tr](mailto:emel.yilmaz3@ogr.sakarya.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received : 24.02.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 17.11.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Emel Yılmaz <https://orcid.org/0000-0002-2331-1894>, [emel.yilmaz3@ogr.sakarya.edu.tr](mailto:emel.yilmaz3@ogr.sakarya.edu.tr)

Oğuz Karabay <https://orcid.org/0000-0003-1514-1685>, [okarabay@sakarya.edu.tr](mailto:okarabay@sakarya.edu.tr)

Remzi Altunışık <https://orcid.org/0000-0001-7934-1841>, [altunr@sakarya.edu.tr](mailto:altunr@sakarya.edu.tr)

Cite this article/Atf: Yılmaz E, Karabay O, Altunışık R. A Qualitative Research on Identifying the Exposure and Risk Perceptions of Healthcare Workers who are Diagnosed with COVID-19, Sakarya Med J 2022 ;12(4): 712-720 DOI: 10.31832/smj.1073703

### Abstract

Objective	In this study, it's aimed to examine biological and psychosocial risk perceptions and expectations of life after treatment of the healthcare personnel who were diagnosed as COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) positive while working at the pandemic hospital and resumed after their treatments.
Materials and Methods	A case study method was adopted in the qualitative research approach. Among the purposive sampling methods, maximum diversity sampling is used for the sample of the study which is 13 healthcare workers working in different units and levels who have worked during the pandemic period. As the data collection tool, a semi-structured form was used, and the data obtained through interview questions were transcribed and content analyzed by using the Maxqda program.
Results	The most common theme during the pandemic is "worry" which is a subcode of "negative feelings" under the "psychological factors" theme and the second most common dimension is the "family" code under the theme of "social factors".
Conclusion	The most striking issue in the research process was the belief of some workers that the risk of being infected with COVID-19 was low. This situation has been examined from the perspective of unrealistic optimism theory assuming that information processing errors are made about the risks of the work or the tendency to deny the risk to reduce anxiety. Although the studies carried out in both aspects provide temporary relief for individuals, we think that the increase in this situation may reduce the behavior of taking measures against risks in individuals.
Keywords	COVID-19; case study; healthcare workers; risk; perception

### Öz

Amaç	Bu çalışmada, pandemi hastanesinde görevli, COVID-19 (Koronavirüs Hastalığı 2019) pozitif tanısı olan ve tedavi sonrası tekrar göreve başlayan sağlık çalışanlarının, biyolojik ve psikososyal risk algılarını ve tedavi sonrası yaşama dair beklentilerini incelemesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Nitel araştırma yaklaşımında, örnek olay yöntemi benimsenmiştir. Çalışmanın örnekleme, amaçlı örnekleme yöntemleri arasında, maksimum çeşitlilik örnekleme ile pandemi sırasında görev almış farklı birim ve kademelerde görevli 13 sağlık çalışanıdır. Veri toplama aracı olarak yarı yapılandırılmış form kullanılmış ve yüz yüze görüşme sorularından elde edilen veriler, kelimesi kelimesine transkripte edilerek Maxqda Programı kullanılarak içerik analizi tekniği ile incelenmiştir.
Bulgular	Pandemi sürecinde en sık geçen temanın "psikolojik faktörler" teması altında "olumsuz duygular" alt kodu olan "kaygı", ikinci en sık geçen boyutun "sosyal faktörler" teması altında "aile" kodu olduğu görülmektedir.
Sonuç	Araştırma sürecinde en dikkat çeken konu çalışanların bir kısmının kendisine COVID-19 bulaşma riski olasılığının düşük olduğuna inanmaları olmuştur. Bu durum, gerçekçi olmayan iyimserlik kuramı perspektifinden ele alınmıştır. İşin riskleri konusunda bilgi işleme hataları yapıldığı varsayımına veya kaygıyı azaltmak için riski inkar etme yoluna başvurulması şeklinde açıklanmaktadır. Her iki yönde yapılan çalışmalar bireylerde süreç dair geçici rahatlamalar sağlansa da, bu durumdaki artışın bireylerde risklere karşı tedbir alınması davranışını azaltabileceği düşünülmektedir.
Anahtar Kelimeler	COVID-19; vaka çalışması; sağlık çalışanı; risk; algı



## INTRODUCTION

The COVID-19 epidemic, which spreads rapidly when the course of incidence rate is considered, poses a great risk for the health personnel who are a part of the society at risk and in direct contact with the factor.<sup>1,2</sup> Although the success of healthcare services continues in parallel with health technology solutions, the feasibility and success of all strategies in a pandemic process is possible by protecting health workers from factors. Otherwise, the delivery rate of health services will be adversely affected, and the incidence rate will increase uncontrollably. In this process of combating coronavirus, this study aims at reaching the essence of these problems from the perspective of the actors in the system. We sought some answers to the questions of “how” and “why” in order to fully understand the health workers’ exposure source and psychosocial risk perceptions within the framework of our health system.

### Conceptual Framework

It is thought that the Systems Engineering Initiative for Patient Safety (SEIPS) model, which has been developed as a conceptual framework in the context of patient and employee safety, will serve as a basis for this study. SEIPS model can explain the tools and technologies used by an employee in a work system to fulfill their duties, organizational conditions, and how they interact with the physical environment (fig. 1).<sup>3</sup> The SEIPS model which is based on the systems approach logic puts human factors (healthcare workers and patients) at the center of analysis of the healthcare services in order to understand the impact of a working system and processes on outcomes.<sup>4,5</sup> It explains how to work system design can impact not only patient safety but also employee safety and organizational outcomes.<sup>3</sup> Employee outputs include safety, health, satisfaction, stress, and burnout; organizational outputs include staff turnover, injury and illness rates, and organizational health.<sup>4</sup>

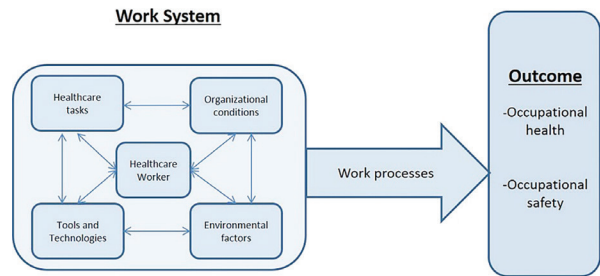


Figure 1. Systems Engineering Initiative for Patient Safety (SEIPS) Model<sup>3</sup>

The four dimensions to be covered in this model are explained in Table 1.

Category	Explanation
Organizational Conditions	Structural, cultural, and political characteristics of the organization. Leader features, regulations, policies, level of hierarchy and indicators based on speed, quality, security, and performance.
Environmental Factors	Environmental factors are generally ergonomic factors related to the business environment in which service providers work. Order, light, sound, noise and physical space are among these elements.
Tools and Technology	It includes the presence of necessary equipment, ease of use of equipment, quality of video surveillance for endoscopy, design of technology and integration with other elements, structure designs related to technology and tools factors.
Healthcare Task	It includes elements related to job descriptions. These elements can be classified in terms of variables such as workflow, time pressure, work controls, workload, patient rooms visited, number of drug treatments applied.

## MATERIALS and METHODS

A case study pattern was used, which is one of the qualitative research, patterns that allow it to be revealed in a realistic and holistic way in the natural environment.<sup>6</sup> The sample of the study has been selected from the healthcare workers in the xxx province. The xxx province is chosen for two reasons. First, it was among the risky provinces in Turkey in the early stages of the pandemic, but later on, it was listed among the successful provinces for

its successful struggle model in combating the pandemic process. Second, two of the researchers have been working in the pandemic hospital in this province. In this study, for the sampling purpose, we have preferred a purposive sampling method in order to provide diversity (in terms of socioeconomic status, different cognitive and perceptual perceptions, regional variations, occupational status, etc.) in the sample with the intention of enhancing sampling representativeness for the study of interest.<sup>7</sup> For sampling, maximum diversity sampling, which is one of the purposive sampling methods is used. The sample of the study was made up of 13 volunteered healthcare workers working in different units and levels in a pandemic hospital in xxx, who were diagnosed with COVID-19 positive and started to work again after treatment. The study was approved by the Sakarya University Ethics Committee (71522473/050.01.04/399) and performed in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration.

## Participants

Some relevant information about the participants is summarized in Table 2.

**Table 2.** Socio-demographic Characteristics of The Participants (Healthcare workers)

P*	Occupational Group	Working Unit	Gender	Age	Professional Experience	Marital Status	No of child
P1	Attending Physician	Intensive Care Unit	F	39	12	M*	1
P2	Physician Associate	InternalMed. Unit	M	31	4	M*	1
P3	Nurse	Intensive Care Unit	F	45	27	M*	2
P4	Midwife	Medical home	F	39	17	M*	2
P5	Health Officer	Blood transfusion center	M	45	25	M*	2
P6	Health Officer	Covid/ Data entry	M	41	19	M*	2
P7	Health Officer	Emergency service	M	48	27	M*	2
P8	Medical Secretary	Pathology report	F	35	8	M*	3
P9	Medical Secretary	Blood-letting unit	F	33	7	M*	2
P10	Security Guard	Intensive Care Unit	M	40	12	M*	2
P11	Security Guard	Emergency service	M	34	8	M*	0
P12	Cleaning Staff	Intensive Care Unit	M	48	13	M*	1
P13	Clinical Support Staff	Intensive Care Unit	F	24	3	M*	0

P\*: Participant M\*: Married F\*: Female M\*: Male



### Reliability and Validity

In qualitative research, validity and reliability are handled differently from quantitative research.<sup>7</sup> It can be stated that the trustworthiness assumption proposed by Guba (1981) as well as Lincoln and Guba (1986) in parallel with the certainty assumption of positivism is generally accepted. For this reason, the methods developed by Guba and Lincoln to ensure validity and reliability were used in the research. Credibility refers to the extent to which the findings are compatible with reality.<sup>8</sup> In order to ensure internal validity (credibility) in the research: (i) Prolonged engagement: Since the researchers completed the process by sharing with the people at different levels and in different units, they were free from prejudices and observation conditions were provided for the study. (ii) In-depth data acquisition: Researchers analyzed the interview texts in depth and relate them to the concepts in the texts. (iii) Triangulation: After the researcher's triangulation was made and the consensus was reached on the codes, the data coding, and data interpretation sections were completed. (iv) Expert Review: The researchers opted for opinions from other experts during the agreed code and themes phase. (v) Interviewer Corroboration: After discussing the purpose of the study and the questions in the interview, the people who were willing to participate were interviewed and the data were collected.<sup>8</sup>

### Data Collection and Analysis

In the research, the face-to-face interview method was used to collect data. As the data collection tool, a semi-structured interview form was used. For the purpose of the research, we have developed several questions in light of the current literature and carried out two pilot studies on these

questions in order to eliminate the likely problems and improve the quality of the final questions. The final version of the questions is presented in Table 3. Considering the sensitivity of the subject and the situation, utmost attention has been shown to conducting the interviews by keeping the interview duration within an average of 25 minutes. All replies were recorded word-by-word with the participants' permission. The data collected through face-to-face interviews were analyzed using the content analysis technique of the Maxqda program.

### Research Findings and Sub Codes

The fact of believing that she/he is less likely to be infected with the coronavirus, even though they work in a pandemic hospital, is included in the analysis with the code of "optimism bias". It is also referred to as the "unrealistic optimism" theory in the literature.<sup>9</sup>

#### Optimism Bias Frequency<sup>7</sup>

- It was so bad when I first learned. I thought it would never happen to me. (Participant3)
- I accepted it later, but I thought it wouldn't happen to me. (p5)
- I insisted that I was not infected. In ten days, I had nausea, I could not eat, I was cold or something, and maybe my fever was rising too I didn't realize it at that time, but I said, "I am not COVID-19". I didn't want to believe it. -First, I didn't want to accept by saying things like "No I can't be, I'm just exaggerating, it must be just the flu because the window is open while I'm working, I tired too much because of hard work, I work very hard". I always said to my spouse, "I won't be diagnosed positive." while having a computed to-

**Table 3.** Interview Questions

<p>Q1- From where might this disease (COVID-19) be transmitted to you?</p> <p>Q2- What did you feel when you first learned? Have you encountered various difficulties in the process after the diagnosis? If you have encountered them, what are these? Can you explain?</p> <p>Q3- You are infected with this disease and recovered from it and started your job again. What are your feelings about starting again?</p> <p>Q4- What did you think about the treatment methods used in your treatment process? What do you think about the likely risk of spreading to other employees, prevention, and treatment methods related to this disease?</p> <p>Q5- What are your thoughts about the future after the pandemic process and what kind of topics you think mostly?</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Table 4-** Codes of All Themes in the Study According to Research Findings and Sub Codes

Reference Model	Theme /Code / Sub Code	Sample expression examples from the participants
SEIPS	Organizational Conditions	Disagreement - First, the Covid intensive care unit had been opened. I was walking through the chest intensive care unit to inform a patient relative. One of the nurses intercepted me and said to me "You shall not pass." She said, "You're infected." People were refraining just because we were walking through there. This was the level of unrest. I was so mad, so upset. It was not just my patient. They thought that those patients wouldn't be their patients too. The seriousness of the situation was not realized by not only that nurse but the majority. P*1, L* 24
		Team Spirit -In addition, during the period that I didn't work for two weeks, I was upset to leave my friends. After getting over my first worries about myself, I felt guilty. P1, L18
		Leaderships Perception -I extend gratitude to them. A lot of my colleagues from hospital asked after me, they were concerned. My friends, my chief and my manager called me. I felt happy at those moments. P9, L15
	Environmental Factors	Social Domains -My colleagues have been tested. I felt so guilty at that time but then I was supported a lot by them. They said, "Maybe you got infected from us." We were resting at the same place in the end. P4, L 29
		Physical Conditions -The masks of the patients were not properly worn. I may be got infected from them too. There was nothing like a glass wall between us. We direct them to bloodletting room, restroom. Their masks are not covering their mouth properly, they are not careful. P9, L 8
		External Environment -On March 13 Friday evening, which was 10 days before I got sick, I had stopped by a union. I think that I had it there. P8, L 3
	Tools and Technology	PPE -We never take our masks off. Before, we were not using equipment while we were with patients, after this situation, we are changing our equipment after each patient. P4, L 15
		Communication Technology -We use walkie-talkies on the duty. One delivers to the other. P11, L 6
	Healthcare Task	Tasks -This happened in the working environment, we have no contact with outside. P3, L 5
		Work Overload -I wish the burden of the intensive care patients were not only on some specific branches so there wouldn't be a lot of people who were passive. This didn't have to be like that, we could share it. P1, L29
New Themes	Psychological Factors/ Negative Emotions	Anger -I've seen those who were not standing by me in my hard times. Those who used to call me when they need my help for appointments, clinical examinations, didn't call me. P11, L 14
		Guilt -I felt guilty because it was so early, I had to work with my colleagues, fight together with them but I was one of those who got infected. P8, L 22
		Worry -Life will not return to normal. Shall we always be on guard? Is that so? How long people will live under lockdown? I'm worried about these things. P2, L 16
	Fear -Frankly, I felt fear first. After high numbers of mass deaths that we hear from tv, professors made a statement. They said, "The disease will arrive at Turkey but since our healthcare system is better than other countries not the same problems will be experienced." When I first learned that I was diagnosed Covid positive, a shiver went up my spine. The name of this feeling was fear but if I get infected again now, I don't get scared. P12, L 15	

	Psychological Factors/ Positive Emotions		-My only motivation was the calls and messages I got from my family and close friends, my neighbors. P3, L 15
	Social Factors	Religion	-In the period that I was isolated, I tranquilized myself by reading the Koran. I didn't let myself feel misgivings. P9, L12
		Friends	-Until I got transferred to patients' department from the emergency department, my phone never stopped ringing and I said to myself "I'm glad that I'm working here, with these people." One day, I thought "Oh, I'm so lucky. No one has visitors, nobody is coming for them, but my friends are always visiting me, standing with me." P8, L3
		Family	-Of course, I felt worried at first, my wife, with whom I was in close contact, came to my mind. P12, L 13
	<b>Treatment</b>		-There is not a normal treatment procedure, I haven't seen a prominent treatment. I've been told that treatment was not definite, and my family physician would follow up. Nobody knows a thing. Uncertainty prevailed everywhere. P5, L16
	<b>Protection</b>		-Unless there is a vaccine, no real protection is possible. P9, L13
	<b>Risk</b>		-I was the one who went into intensive care unit most. It was not an intermittent work; I went there every day. I think that increased the risk of infection. P1, L 3
	<b>Optimism Bias</b>		-It was like a joke to me. I thought I would not get contaminated or infected and It would not happen to me. P 11, L 13

P\*: Participant L\*: Location PPE\*: Personal Protective Equipment

mography scan. (p8)

- We didn't believe that we would be diagnosed positive. We thought "It's there but it won't infect us." (p10)
- When we realized that we are in a social domain, we took precautions. We were relaxed since we thought it wouldn't infect us anyway. (p12)
- If you are a healthcare professional, you get infected in any case. It will infect those who work in the intensive care unit, that's obvious but I still thought I wouldn't get infected. This disease was being talked about, but I always thought it wouldn't spread to Turkey. Even if it would, not to xxx, and if it spreads to xxx, not to our hospital. And even if it spreads in our hospital, I thought I wouldn't get infected. (p13)

- It was like a joke to me. I thought I wouldn't get contaminated or infected and It wouldn't happen to me. (p11)

### The Theory of Unrealistic Optimism

It is a thought that can be expressed in words such as "It won't happen to me." It refers to the underestimation of the probability of experiencing a negative event. There are some mechanisms that are assumed to be determinants of unrealistic optimism.<sup>10</sup> They can be described in two basic categories: cognitive and motivational. Its cognitive descriptions are based on the assumption that people make systematic information-processing errors when making relative risk assessments. Its motivational descriptions are



ging working hours during the pandemic process. These common areas have been described as important reasons for cross-contamination. The most vulnerable condition of the healthcare workers who are wearing all kinds of personal protective equipment (scrubs and surgical mask or N95 mask when necessary, protective glasses, exposure suit, and gloves) while going to the patients is the moments of rest with their colleagues in the social rest area.

An important result obtained in this study is that health workers make self-criticism about the use of personal protective equipment, and it is revealed that the deficiencies can be seen by the employees. Some participants stated that at the beginning of the pandemic period, healthcare workers did not pay enough attention to the use of personal protective equipment until they turned out to be sick (COVID-19 positive), but they used it diligently after learning that they were sick. It is seen in the interviews made with the healthcare workers within the scope of the research that the most dominant feelings in this period were negative feelings. Employees stated that they were more anxious about transmitting the disease to their families rather than themselves and that they had a feeling of guilt during the period after they were diagnosed with COVID19 positive. For this reason, it is critical that healthcare workers are informed at the beginning of the epidemic about what might happen when they are infected in terms of the risks of the epidemic and that they are trained on what to do or not. However, in spite of all these training and precaution measures, if a healthcare worker becomes infected, it is important for the management of the process that the institutions make the necessary arrangements and provide support in order to make all kinds of preparations in order to provide psychological support to the patient besides medical support and medical treatments.

Healthcare workers who had the infection stated that the patients in the treatment process had anxiety about the disease and its treatment as they knew their experiences in this process. For this reason, informing these patients

about the negative effects of the treatment while performing the treatment, and informing them clearly about what to consider in the next step, or what alternatives await them if the treatment goes negative, will help to reduce anxiety.

The COVID-19 pandemic also causes physical and mental burnout in all healthcare workers globally due to longer working hours, increased workload, and stress.<sup>12,15,19</sup> During this period, it is highly valuable in terms of motivation for colleagues and unit supervisors to call especially the sick employees over the phone and to support their treatment within the possible conditions.

#### **Conflict of interest statement**

The Authors declare that there is no conflict of interest.

#### **Ethics Committee Approval**

**The study was approved by Sakarya University Faculty of Medicine, Ethics Committee; Date: 10.07.2020 Number: 71522473/050.01.04/399.**

#### **Authors' Contributions**

Conception: OK, EY; Study Design: EY, RA; Supervision: OK, RA; Data collection, and Writing: OK, EY, RA; Analysis and Data Interpretation: OK, EY, RA; Literature Review: OK, EY, RA; Critical Review: OK, RA.

## References

1. T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, *Epidemioloji ve Tanı*. Türkiye, May 2020, <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/covid-19-rehberi.html>
2. Ergün E, Ergün Ş, Çelebi I. Acil sağlık hizmetleri personellerinin COVID-19 hakkında bilgi, korunma düzeyleri ve etkileyen etmenler. *Journal of Paramedic and Emergency Health Services* 2020;1(1):16-17.
3. Gan WH, Lim JW, Koh D. Preventing Intra-Hospital Infection and Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Health-care Workers. *Safety and Health at Work* 2020;11(2):241-243.
4. Carayon P, Schoofs Hundt A, Karsh B, et al. Work system design for patient safety: the SEIPS model. *Quality & Safety in Health Care* 2006;5: i50-i58.
5. Aydemir I. Analysis of System-Based Medical Errors in Healthcare Institutions. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2018;19(4):665-681.
6. Yıldırım A, Şimşek H. Sosyal Bilimlerde Nitel Araştırma Yöntemleri. 9.Baskı. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2013
7. Creswell JW. *Qualitative Inquiry and Research Design: Choosing Among Five Approaches*. Bütün M, Demir SB, Çev. I. Baskı. Ankara: Siyasal Kitabevi, 2014.
8. Arastaman G, Öztürk Fidan İ, Fidan T. Nitel Araştırmada Geçerlik ve Güvenlilik: Kuramsal Bir İnceleme. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* 2018;15(1):37-75.
9. Weinstein DN, Klein MW. Unrealistic Optimism: Present and Future. *Journal of Social and Clinical Psychology* 1996;15(1):1-8
10. Aypay A. *The Theory of Unrealistic Optimism*. *Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2008;19-34.
11. Liu M, He P, Liu HG, et al. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2020;43(3):209-214.
12. Wang J, Zhou M, Liu F. Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *The Journal of Hospital Infection* 2020;105(1):100-101.
13. Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. Risk Factors of Healthcare Workers with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020;71(16):2218-2221.
14. Y Bai, X Wang, Q Huang, et al. SARS-CoV-2 infection in health care workers: a retrospective analysis and a model study. *medRxiv* 04.01 (2020), p. 20047159. 10.1101/2020.03.29.20047159 (preprint).
15. Romano MR, Montericcio A, Montalbano C, et al. Facing COVID-19 in Ophthalmology Department. *Current Eye Research* 2020;45(6):653-658.
16. Yu J, Ding N, Chen H, et al. Infection Control against COVID-19 in Departments of Radiology. *Academic Radiology* 2020;27(5):614-617.
17. Barrett ES, Horton DB, Roy J, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers at the onset of the U.S. COVID-19 epidemic. *medRxiv* 04.20 (2020), p. 20072470, 10.1101/2020.04.20.20072470 (preprint).
18. Mhango M, Dzobo M, Chitungo I, Dzinamarira T. COVID-19 Risk Factors Among Health Workers: A Rapid Review. *Safety and Health at Work* 2020;11(3):262-265.
19. Schwartz J, King CC, Yen MY. Protecting Healthcare Workers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak: Lessons from Taiwan's Severe Acute Respiratory Syndrome Response. *Clinical Infectious Diseases* 2020;71(15):858-860.

# Tiroid Nodülü Tanısında İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Tekrarı Gerekli Midir?

Is a Repeated Fine Needle Aspiration Biopsy Necessary in The Follow-Up of Thyroid Nodules?

Recayi Çapoğlu<sup>1</sup>, Zülfü Bayhan<sup>2</sup>, Emre Gönüllü<sup>3</sup>, Mertcan Akçay<sup>2</sup>, Tarık Harmentepe<sup>2</sup>, Furkan Küçük<sup>2</sup>, Hakan Demir<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

<sup>3</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Zülfü Bayhan**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, Sakarya, Türkiye

T: +90 530 928 58 73

E-mail : zulfubayhan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 17.11.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Recayi Çapoğlu <https://orcid.org/0000-0003-4438-4301>, rcapoglu@gmail.com

Zülfü Bayhan <https://orcid.org/0000-0002-7587-7267>, zulfubayhan@gmail.com

Emre Gönüllü <https://orcid.org/0000-0001-6391-4414>, emregonullu@gmail.com

Mertcan Akçay <https://orcid.org/0000-0003-3513-292X>, mertcan.akcay54@gmail.com

Tarık Harmentepe <https://orcid.org/0000-0003-2888-7646>, tarikharmantepe@gmail.com

Furkan Küçük <https://orcid.org/0000-0002-2558-9144>, ifurkankucuk@gmail.com

Hakan Demir <https://orcid.org/0000-0001-5973-4605>, hakan-demir06@hotmail.com

Cite this article/Atıf: Çapoğlu R, Bayhan Z, Gönüllü E, Akçay M, Harmentepe T, Küçük F, Demir H. Tiroid Nodülü Tanısında İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Tekrarı Gerekli Midir? Sakarya Tıp Dergisi 2022;12(4): 721-727 DOI: 10.31832/smj.1183637

## Öz

Amaç	Günümüzde yapılan bazı tiroid biyopsi sonuçlarında takip mi yoksa tedavi mi konusu halen tartışmalıdır. Hangi özelliklere sahip tiroid nodüllerinde ameliyat veya takip yapılmasında birden fazla biyopsi yapılmasının tedavideki yerini araştırmayı amaçladık
Yöntem	Bir üçüncü basamak hastanede 2014-2022 yılları arasında tiroidektomi yapılan olgular retrospektif incelendi. Preoperatif biyopsi ve postoperatif patoloji sonuçları bağımsız değişkenlerle karşılaştırıldı.
Bulgular	Radyolojik TI-RADS sınıflaması yüksek, artmış nodül çapı olan ve ilaçla regüle olan grupta artmış malignite riski görüldü ( $p < 0.05$ ).Tekrarlanan İİAB sonucuna göre ameliyat edilmiş grupların ameliyat sonrası patoloji sonuçlarına göre benign- malign olanlar arasında anlamlı farklılık izlendi ( $p < 0.05$ ). Önemi belirsiz atipi grubunda artmış TI-RADS postoperatif malign patolojiyle uyumlu bulundu.
Sonuç	İlk biyopsi sonucuna göre cerrahi endikasyonu tartışmalı olgularda, TI-RADS sınıflaması ve nodül çapı tekrar biyopsi gerektirmeksizin tiroidektomi endikasyonunda yol gösterici olabilir.
Anahtar kelimeler	İnce iğne aspirasyon biyopsisi, Tiroid nodülü, Önemi belirsiz atipi, Tiroidektomi

## Abstract

Objective	The issue of whether to follow up or to treat regarding some thyroid biopsy results is still controversial. This study aims to determine which of the thyroid nodules that have undergone fine-needle biopsy should be evaluated with re-biopsy and which should be operated on.
Methods	Patients who underwent thyroidectomy in a tertiary hospital between 2014 and 2022 were analyzed retrospectively. Preoperative biopsy and postoperative pathology results were compared with independent variables.
Results	An increased risk of malignancy was observed in the group with high radiological TI-RADS classification, increased nodule diameter, and drug-regulated group ( $p < 0.05$ ). As regards to the results of repeated FNAB, a significant difference was observed between the benign and malignant groups in regards to the postoperative pathology results of the operated groups ( $p < 0.05$ ). In the atypia group of uncertain significance, increased TI-RADS was consistent with postoperative malignant pathology.
Conclusion	TI-RADS classification and nodule diameter may be beneficial for thyroidectomy operation without the need for a second biopsy in surgically suspicious cases with the first biopsy result
Keywords	Fine-needle aspiration biopsy, Thyroid nodule, Atypia of undetermined significance, Thyroidectomy



## GİRİŞ

Tiroid bezinde nodüllerin bulunması oldukça yaygın görülen bir durumdur. Bu nodüllerin büyük bir kısmı iyi huylu olmasına rağmen nodüldeki maligniteyi dışlamak için disiplinli bir muayene laboratuvar ve radyolojik değerlendirme gereklidir. Gelişmiş ülkelerde tanı teknolojilerinin etkin kullanımı ile artan erken evre asemptomatik halde tiroid kanserlerinin teşhis edilmesi tiroid kanserinin dünya çapında tüm kanserler arasında en hızlı artan insidans oranına sahip olmasından sorumludur<sup>1</sup>. Son zamanlarda gelişmiş dünya ülkelerinin çoğunda tiroid kanseri insidansının arttığı görülmektedir. Örneğin Kanada'da, tiroid kanseri yıllık insidans oranları 1998-2007 arasında ortalama %7 artmış iken, 2012'de 5000'den fazla yeni vaka tanı konuldu<sup>2</sup>. Bu artış eğiliminin bir kısmı radyasyona maruz kalmayla ilişkili olarak gösterilse de tanısız görüntülemelere daha kolay ulaşımın tiroid kanseri oranlarının artmasında daha etkili olduğu görüşü savunulmaktadır. Bu tanı yöntemleri ile aynı zamanda erken evre, asemptomatik halde tiroid kanserleri de saptanabilmektedir<sup>3</sup>. Kolay uygulanabilmesi, yaygınlığı ve ucuz maliyeti nedeniyle tiroid nodülü değerlendirmesinde ilk adım olarak ultrasonografi önerilmektedir<sup>3,4</sup>. Ayrıca ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) tiroid nodüllerinde malignite riskini değerlendirmede minimal invaziv yöntemle uygulanabilmesi ve uygun maliyetle doğru tanının konulabileceği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır<sup>4</sup>. Ultrasonda tiroid nodüllerinin belirli özellikleri malignite riskini öngörebilmektedir ve İİAB yapılması için önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır bu kriterlerin çeşitli duyarlılık ve özgüllükleri vardır ancak bu parametrelerin hiçbiri tek başına maligniteyi etkili bir şekilde dışlamamaktadır ve tanı için yeterli olmamaktadır. Nodüllerin ultrasonografik özelliklerine göre malignite riskini belirlemek için çeşitli sınıflamalar geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı TI-RADS'tir<sup>5</sup>. Bethesda Tiroid Sitopatolojisini Raporlama Sistemi ise ultrasonografik olarak riskli değerlendirilen hastalarda yapılan İİAB sonuçlarının sitolojik yorumlanmasını standardize etmek ve öngörülen kategoriye özgü malignite riski için

önerilen klinik yaklaşımı belirlemek için oluşturulmuş 6 kategorili bir sınıflandırma sistemidir.<sup>6</sup>

Bu çalışmada merkezimizde preoperatif iki kez İİAB yapılan hastaların ameliyat endikasyonları ile postoperatif patoloji sonuçlarını karşılaştırarak, preoperatif yönetimdeki belirsizlikler ve klinik karar vermedeki roller ile ilgili deneyimlerimizi literatüre sunmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan E-71522473-050.01.04-74723-487 karar numarası ile 25.10.2021 tarihinde etik onay alınmıştır. Çalışmamız Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak gerçekleştirilmiştir. Guatr hastalarının ameliyatların yapılması için merkez konumunda olan 3. basamak hastanemizin genel cerrahi bölümünün veri tabanından hastaların verilerini topladık. 2014-2022 yılları arasında guatr tanısı ile ameliyat edilen 1400 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Ameliyat öncesi birden fazla İİAB si olan bası bulguları, kozmetik nedenler veya kanser şüphesiyle ameliyat edilmiş 216 hastayı çalışmamıza dahil ettik ve preoperatif olarak İİAB tekrarlanmış olan hastaların sonuçları ile postoperatif nihai histopatolojik tanı ile olan korelasyonunu inceledik. Ameliyat öncesi İİAB sonuçlarına ilişkin hastanemizde verileri olmayan ve tek biyopsi sonucu ile ameliyat edilen hastaları çalışma dışında bıraktık. Birden fazla biyopsi ile ameliyat edilmiş hangi hasta grubunun postoperatif tiroid kanseri çıkma olasılığının daha yüksek olduğunu ve hangi hasta grubunda daha ileri inceleme gerektiğini veya ameliyata ihtiyaç olmayabileceğini tespit etmeye çalıştık. Veriler incelendiğinde; cinsiyetlerine göre kadın ve erkek hastalar gruplandırıldı ve yaş ortalamalarına göre benign- malign olanlar arasındaki analizler yapıldı, tekrarlanan İİAB sonucuna göre ameliyat edilmiş hastalar 8 ayrı gruba ayrıldı. Bu gruplar biyopsi sonuçları sırasına göre önemi belirsiz atipi (AUS) + AUS, AUS + malign, AUS + benign, benign + benign, yetersiz + AUS, yetersiz + yetersiz, yetersiz + benign, yetersiz + maligndi. Radyolojik olarak nodüller çap-



larına göre ve TI-RADS sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Radyolojik kriterlere göre oluşmuş gruplar benign- malign olanlar ve İİAB' a göre oluşmuş 8 grup arasında istatistiksel analizler yapıldı. Preoperatif dönemde hastaların laboratuvar değerleri Nötrofil /lenfosit oranı, ilk tanı anındaki tiroid hormon değerleri (ötiroid-ilaçla normal) ile postoperatif histopatolojik raporlar arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Tüm analizler, IBM SPSS Statistcs yazılımı (versiyon 23.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

## SONUÇLAR

Hastanemiz arşivlerinden tıbbi kayıtları ve preoperatif laboratuvar sonuçlarına ulaşılan tirodektomi uygulanmış

toplam 1400 hasta değerlendirildi. Çalışmaya bu hastalar arasından ameliyat öncesi İİAB tekrarlanarak ameliyat edilmiş 216 hasta dahil edildi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde postoperatif patolojisi benign çıkanların 121'i kadın (%70.3) 32'si erkekti (%71.1). Malign grupta ise 51 olgu erkek (%29.7), 13 olgu ise kadındı (%28.9). Yaş ortalaması ise benign grupta 51,7±11,08 malign grupta ise 48,8±11,5 olarak saptandı. Ameliyat sonrası patoloji sonucu benign ve malign çıkan hastaların ortalama yaşları ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1).

**Tablo 1:** Patoloji sonuçlarının demografik, klinik ve laboratuvar parametreleriyle kıyaslanması

		Patoloji Sonucu Benign	Patoloji Sonucu Malign	p Değeri
Cinsiyet	Kadın	121 (70.3%)	51 (29.7%)	0.9
	Erkek	32 (71.1%)	13 (28.9%)	
Yaş		51.7 ± 11.08	48.8 ± 11.5	0.8
TIRADS	2	22 (95.7%)	1 (4.3%)	<0.05
	3	70 (77.8%)	20 (22.2%)	
	4	49 (67.1%)	24 (32.9%)	
	5	12 (36.4%)	21 (63.6%)	
Biyopsi	AUS + AUS	19 (65.5%)	10 (34.5%)	<0.05
	AUS + Malign	2 (11.1%)	16 (88.9%)	
	AUS + Benign	23 (71.9%)	9 (28.1%)	
	Benign + Benign	34 (75.6%)	11 (24.4%)	
	Yetersiz + AUS	11 (68.8%)	5 (31.3%)	
	Yetersiz + Yetersiz	18 (100%)	0 (0%)	
	Yetersiz + Benign	44 (89.8%)	5 (10.2%)	
Yetersiz + Malign	2 (16.7%)	10 (83.3%)		
Tiroid fonksiyonu	Ötiroid	117 (66.5%)	59 (33.5%)	<0.05
	İlaçla normal	36 (83.7%)	7 (16.3%)	
Neu/Lym		2.02 ± 0.81	2.3 ± 1.7	0.22

Preoperatif tanı anındaki tiroid hormon durumu incelendiğinde ötiroid olanların %66,5'u benign %33,5'u maligndi: ilaçla regüle olan grupta ise hastaların %83,7'sinin benign %16,3'ünün malign olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Preoperatif dönemde hastaların laboratuvar değerleri Nötrofil /lenfosit oranı incelendiğinde ise iki grup arasında anlamlı ve farklı değildi ( $2.02\pm 0.81$ ;  $p>0.05$ ).

Radyolojik TI-RADS sınıflamasına göre (TI-RADS 2,3,4,5); sırasıyla 22 (%95.7), 70 (%77.8), 49 (%67.1), 12 (%36.4) benign, 12 (%36.4), 1 (%4.3), 20 (%22.2), 24 (%32.9), 21 (%63.6) malign patoloji sonuçları elde edildi. Radyolojik kriterlere göre oluşmuş TI-RADS gruplarında benign-malign olanlar arasında da anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0.05$ ).

Ameliyat sonrası patoloji sonucu benign olanların ortalama çapları ( $3.30 \pm 0.89$ ) olarak bulunurken, malign olanlarda ise ( $2.65 \pm 1.08$ ) idi ( $p<0.05$ ). Ayrıca preoperatif USG'de saptanan nodül çaplarının postoperatif patoloji sonucuna göre dağılımı nodül çapı sırasıyla benign ve malign olanlar arasında anlamlı farklılıklar mevcuttu ( $p<0.05$ ). Nodül çapı  $< 1$  cm olanlarda 5 (33.3%) benign, 10 (66.7%) malign olarak saptandı. Nodül çapı  $> 1$  cm olanlarda 148 (72.5%) benign, 56 (27.5%) malign ( $p<0.05$ ). Nodül çapı  $< 2$  cm 35 (50.7%) benign, 34 (49.3%) malign, nodül çapı  $> 2$  cm 118 (78.7%) benign, 32 (21.3%) malign olanlar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0.05$ ). Nodül çapı  $< 3$  cm olan hastalardan 66'sı (59.5%) benign, 45'i (40.5%) maligndi. Nodül çapı  $> 3$  cm olan hastalardan ise 87'si (80.6%) benign, 21'i (19.4%) malign olarak saptandı ve aralarında anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0.05$ ) (Tablo 2)

**Tablo 2 :** Preoperatif USG'de saptanan nodül çaplarının postoperatif patoloji sonucuna göre dağılımı

	Benign	Malign	p değeri
	$3.30 \pm 0.89$	$2.65 \pm 1.08$	<b>&lt;0.05</b>
$< 1$ cm	5 (33.3%)	10 (66.7%)	<b>&lt;0.05</b>
$> 1$ cm	148 (72.5%)	56 (27.5%)	
$< 2$ cm	35 (50.7%)	34 (49.3%)	<b>&lt;0.05</b>
$> 2$ cm	118 (78.7%)	32 (21.3%)	
$< 3$ cm	66 (59.5%)	45 (40.5%)	<b>&lt;0.05</b>
$> 3$ cm	87 (80.6%)	21 (19.4%)	

Tekrarlanmış İİAB sonuçlarından Herhangi biri biyopside malign sonuç elde edilenler ile geri kalan tüm grupların analizinde anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0.05$ ).

İİAB sonucu 2 kez AUS çıkanlar (grup 1) ile sonucu 1 kez AUS + benign veya yetersiz gelenler (grup 2+ grup 5) arasındaki analizde anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Malign olanlar haricinde tekrarlanan biyopsi sonuçlarından en az kez 1 kez AUS çıkanlar (grup 1+3+5) ile tekrarlanan biyopsi sonuçlarından en az birinde AUS ve malign çıkmış olanlar hariç grupla tekrarlanan biyopsi sonuçlarından en az birinde benign veya yetersiz sonuç gelenler (grup 4+6+7) arasında yapılan analizde anlamlı farklılık izlendi ( $p<0.05$ ). (grup 1+3+5) benign 53 (68.8%) malign 24 (31.2%) / (grup 4+ 6+7)benign 78 (83%) malign 16 (17%) şeklinde dağılım izlendi. (Tablo3)

<b>Tablo 3 : Tiroid preoperatif biyopsi sonuçlarının postoperatif patoloji sonucuna göre dağılımı</b>			
	Benign	Malign	p değeri
AUS + AUS	19 (65.5%)	10 (34.5%)	0.58
Diğer	134 (70.5%)	56 (29.5%)	
AUS + Malign	2 (11.1%)	16 (88.9)	<0.05
Diğerleri	151 (75.1%)	50 (24.9)	
AUS + Benign	23 (71.9%)	9 (28.1%)	0.78
Diğerleri	130 (69.5%)	57 (30.5%)	
Benign + Benign	119 (68.4%)	55 (31.6%)	0.35
Diğerleri	34 (75.6%)	11 (24.4%)	
AUS + Yetersiz	11 (68.8%)	5 (31.2%)	0.92
Diğerleri	142 (70%)	61 (30%)	
Yetersiz + Yetersiz	18 (100%)	0 (0%)	<0.05
Diğerleri	135 (67.2%)	66 (32.8%)	
Yetersiz + Benign	44 (89.8%)	5 (10.2%)	<0.05
Diğerleri	109 (64.4%)	61 (35.9%)	
Yetersiz + Malign	2 (16.7%)	10 (83.3%)	<0.05
Diğerleri	151 (72.9%)	56 (27.1%)	
Herhangi bir biyopside malign sonuç elde edilen	4 (13.3%)	26 (86.7%)	<0.05
Diğerleri	149 (78.8%)	40 (21.2%)	
Herhangi bir biyopsisinde AUS (malign dışında)	53 (68.8%)	24 (31.2%)	0.80
Diğerleri (malign dışında)	100 (70.4%)	42 (29.6%)	
2 kez AUS	19 (65.5%)	10 (34.5%)	0.62
1 kez AUS + benign veya yetersiz	34 (70%)	14 (29.2%)	
En az 1 kez benign (veya yetersiz) olanlar	78 (83%)	16 (17%)	<0.05
En az 1 kez AUS (malign hariç)	53 (68.8%)	24 (31.2%)	

### TARTIŞMA

İİAB tiroid nodülünün natürünü teşhis etmek için en uygun yöntemdir. İİAB yaklaşık %61.8-%98.4 duyarlılığa ve yaklaşık %71.4-100 özgüllüğe sahiptir<sup>7,8</sup>. Tiroid nodülünde ortaya çıkan AUS'nin %20'sinin İİAB kullanılarak teşhis edildiğini ve bu tiroid nodülleri vakalarının %15 ila %47'sinin daha sonra histolojik olarak maligniteye sahip olduğunun kanıtlandığını bulmuştur<sup>9,10</sup>. Bethesda sınıflamasına

göre İİAB sonucu Kategori I ve III olarak raporlanan nodüller için ek tanınal bilgi sağlaması bakımından Tekrarlanan İİAB yapılmasının etkinliği üzerine yapılan araştırmalarda; genellikle bu tür nodüllerin kategori I veya III olarak kaldığı görülse de %1-4 olarak tahmin edilen ilişkili malignite riskleri nedeniyle tekrar İİAB veya moleküler test yapılması önerilir<sup>11,13</sup>. İlk yapılan İİAB sonuçları kategori I sitolojisine sahip nodüllerden yapılan rFNAda vakaların %17-47'sinde sonucun tekrar kategori I olarak kaldığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, ilk yapılan İİAB sonucu kategori III olan nodüllerden yapılan rFNAda vakaların sitoloji sonuçları %19-31'sinde kategori III , %1-7'sinde kategori I olarak elde edilmiştir<sup>14,15</sup>. TI-RADS'a göre FNA sitolojisi ve ABD paternlerine dayalı malignite risk sınıflandırması için klinik olarak uygulanabilir bir sitoloji-ultrasonografi (CU) puanlama sistemi geliştirmeye çalışmışlardır. Şüpheli US ile Kategori 3 nodüllerde tekrarlayan İİAB olmaksızın tiroidektomi yapılması gerektiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>16</sup>. Çalışmamızda olgularımızda ilk biyopsi sonucu Bethesda III kategorisinde yer alan AUS olarak raporlanan olgularda TI-RADS katsayısı arttıkça malignite riski literatürle uyumlu olarak artmaktaydı. Ayrıca tanı anındaki tiroid fonksiyonları normal olgularda malignite riski anlamlı olarak artmış bulundu. İlaç kullanım hikayesi olan hastaların takipli hastalar oluşu nedeniyle yeni tanı almış malign tümöre sahip olma riskleri daha az bulundu. İlk biyopsi sonuçları AUS gelen grupta yine ultrasonografik nodül çapı arttıkça malignite riski literatürle uyumlu olarak artış gösterdi.

Başlangıçta AUS gelen olgularda %5-15'lik bir malignite riski oluşturduğu tahmin ediliyordu<sup>17</sup>. Amerikan Endokrin Derneği güncel klavuzunda ilk İİAB sonucu AUS gelen hastalar için İİAB tekrarı önermektedir<sup>18</sup>. Bununla birlikte, daha sonra yayınlanan bazı çalışmalarda AUS ilk tanısı olan nodüller için malignite oranlarının %38-55 kadar yüksek olabileceği bildirilmiştir<sup>19,20</sup>. Bizim çalışmamızın sonuçlarında buna paralellik göstermektedir. Tekrarlanan biyopsi sonuçlarında malignite gelenler dışında sadece 1 defa AUS gelenlerin malignite oranı %29.1 idi.

Sonuç olarak preoperatif ilk biyopsi sonucu AUS gelen olgularda; TI-RADS sınıflamasının yüksek oluşu tiroidektomi için ikinci biyopsi gerektirmeksizin karar verici olabilir. Ancak bu konuda daha yüksek sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **Yazar Katkıları**

Fikir- RÇ, ZB, EG ; Literatür araştırması- MA, TH,FK, HD ; Makale hazırlama- RÇ, ZB, EG; Veri toplanması ve/veya işlenmesi- MA, TH,FK, HD; Analiz RÇ, ZB, EG ; Yazıyı yazan- RÇ,ZB,EG; Makalenin gözden geçirilmesi; RÇ, ZB, EG, MA, TH, FK, HD

#### **Çıkar İlişkisi**

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Finansman**

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### **Bilgilendirilmiş Onam**

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

#### **Etik Kurul Onayı**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan E-71522473-050.01.04-74723-487 karar numarası ile 25.10.2021 tarihinde etik onay alınmıştır.

## Kaynaklar

- Allen L, Al Afif A, Rigby MH, et al. The role of repeat fine needle aspiration in managing indeterminate thyroid nodules. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;48(1):16.
- Topstad D, Dickinson JA. Thyroid cancer incidence in Canada: a national cancer registry analysis. *CMAJ Open.* 2017;5(3):612-616.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
- Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* 1993;118(4):282-289.
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan ME, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225-237.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11):1159-1165.
- I Wahid F, Fawad Khan S, Ur Rehman H, Ahmad Khan I. Role of fine needle aspiration cytology in diagnosis of solitary thyroid nodules. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2011;23(65):111-118.
- Agrawal S. Diagnostic accuracy and role of fine needle aspiration cytology in management of thyroid nodules. *J Surg Oncol.* 1995;58(3):168-172.
- Hamburger JJ. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):335-339.
- Bahar G, Braslavsky D, Shpitzer T, et al. The cytological and clinical value of the thyroid "follicular lesion". *Am J Otolaryngol.* 2003;24(4):217-220.
- Kaliszewski K, Diakowska D, Rzeszutko M, Nowak E, Tokarczyk U, Rudnicki J. Atypia and Follicular Lesions of Undetermined Significance in Subsequent Biopsy Result: What Clinicians Need to Know. *J Clin Med.* 2021;10(14):3082.
- Marin F, Murillo R, Diego C, Jodar E, Acevedo A. The impact of repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules categorized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: A single center experience. *Diagn Cytopathol.* 2021;49(3):412-417.
- Ooi LY, Nga ME. Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance: Asian vs. non-Asian practice, and the Singapore experience. *Gland Surg.* 2020;9(5):1764-1787.
- Na DG, Kim JH, Sung JY, et al. Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2012;22(5):468-475.
- Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer.* 2009;117(3):195-202.
- Hong MJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH. Cytology-Ultrasonography Risk-Stratification Scoring System Based on Fine-Needle Aspiration Cytology and the Korean-Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Thyroid.* 2017;27(7):953-959.
- Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009 Nov;132(5):658-65.
- Gharib h, Papini e, Garber jr, Duick ds, Harrell rm, Hegedüs l, Paschke r, Valcavi r, Vitti p; aace/ace/ame task force on thyroid nodules. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622-39.
- Garg S, Naik LP, Kothari KS, Fernandes GC, Agnihotri MA, Gokhale JC. Evaluation of thyroid nodules classified as Bethesda category III on FNAC. *J Cytol.* 2017;34(1):5-9
- Jeong SH, Hong HS, Lee EH, Cha JG, Park JS, Kwak JJ. Outcome of thyroid nodules characterized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance and correlation with Ultrasound features and BRAF(V600E) mutation analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(6):854-60

# Frequency of Central Post-Stroke Pain and Its Impact on Quality of Life

## İnme Sonrası Santral Ağrının Sıklığı ve Yaşam Kalitesine Etkisi

Sibel Ösken<sup>1,2</sup>, Afitap İcagasioğlu<sup>1</sup>, Bekir Durmuş<sup>3</sup>, Sinem Sağ<sup>4</sup>, Ercan Madenci<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Istanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Department of Rheumatology, Istanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Erenkoy Physical Therapy and Rehabilitation Center, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Istanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Department of Rheumatology, Istanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Sibel Ösken**

Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Kartal/Istanbul

T: +90 530 928 58 73

E-mail: [sibelto@yahoo.com](mailto:sibelto@yahoo.com)

Geliş Tarihi / Received: 08.11.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Sibel Ösken <https://orcid.org/0000-0003-3052-609x>, [sibelto@yahoo.com](mailto:sibelto@yahoo.com)

Afitap İcagasioğlu <https://orcid.org/0000-0003-4612-4634>, [afitapi@gmail.com](mailto:afitapi@gmail.com)

Bekir Durmuş, <https://orcid.org/0000-0001-6248-8476>, [durmusbekir@yahoo.com](mailto:durmusbekir@yahoo.com)

Sinem Sağ <https://orcid.org/0000-0002-0234-3440>, [drsinemyamac@yahoo.com](mailto:drsinemyamac@yahoo.com)

Ercan Madenci <https://orcid.org/0000-0001-8279-9466>, [drmadenci@yahoo.com](mailto:drmadenci@yahoo.com)

Cite this article/Atf: Ösken S, İcagasioğlu A, Durmuş B, Madenci E. Prevalence of Central Post-Stroke Pain and Its Impact on Quality of Life Sakarya Med J 2022 ;12(4): 728-736 DOI: 10.31832/smj.1197365

### Abstract

Objective	This study aims to determine the frequency of central post-stroke pain (CPSP) in a patient population with stroke as well as investigating the relationship between CPSP and patients' clinical/demographic characteristics, pain intensity, functional status, and quality of life.
Methods	The study included 150 patients, who had a stroke and were aged 18 years and above. Demographic data of the patients, time since onset, and etiology, localization of the cerebral lesion, affected side, ambulation status, and Brunnstrom stages were recorded. Douleur neuropathique 4 questions (DN4) were used to assess the presence of CPSP. Visual Analog Scale (VAS) was used for pain intensity, functional ambulation scale (FAS) was used for ambulation status, Barthel Index (BI) was used for functional status, and the stroke impact scale (SIS) was used for quality of life.
Results	The mean age of the patients was 67±11.5 years, 54.7% was male, and 45.3% was female. CPSP was evaluated in 15.3% of patients. There was no significant difference between the affected side of the body and age, gender, time since onset, BI scores, and ambulation status of patients according to their CPSP status (p>0.05). There was no statistically significant difference between SIS sub-parameter scores and the presence of CPSP (p>0.05). In correlation analysis, a significant relationship was found between Barthel Indexes and all SIS domains except memory and emotion (p <0.01).
Conclusion	CPSP can be seen with varying frequency in stroke patients. In our study, the negative effect of the presence of CPSP on quality of life was not demonstrated.
Keywords	central post-stroke pain; quality of life; stroke impact scale

### Öz

Amaç	Bu çalışma, inmeli bir hasta popülasyonunda inme sonrası santral ağrı (İSSA) sıklığını belirlemeyi ve İSSA ile hastaların klinik/demografik özellikleri, ağrı şiddeti, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.
Yöntemler	Çalışmaya 18 yaş ve üzeri inme geçirmiş 150 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, inme sonrası geçen süre, etiyoloji, serebral lezyonun lokalizasyonu, etkilenen taraf, ambulasyon durumu ve Brunnstrom evreleri kaydedildi. İSSA varlığını değerlendirmek için Douleur neuropatik 4 (DN4) ölçeği kullanıldı. Ağrı şiddeti için görsel analog skala (VAS), ambulasyon durumu için fonksiyonel ambulasyon skalası (FAS), fonksiyonel durum için Barthel İndeksi (BI) ve yaşam kalitesi için inme etki skalası (SIS) kullanıldı.
Bulgular	Hastaların yaş ortalaması 67±11,5 yıl, %54,7'si erkek, %45,3'ü kadındı. İSSA hastaların %15,3'ünde saptandı. Hastaların İSSA durumlarına göre etkilenen taraf ile yaş, cinsiyet, inme sonrası geçen süre, BI skorları ve ambulasyon durumları arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). SIS alt parametre puanları ile İSSA varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Korelasyon analizinde Barthel İndeksleri ile bellek ve duyu dışındaki tüm SIS alt parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p<0,01).
Sonuç	İSSA, inme hastalarında değişken sıklıkta görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda İSSA varlığının yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi gösterilememiştir.



## INTRODUCTION

Stroke is a rapidly-developing manifestation, characterized by disturbances in cerebral function and high morbidity and mortality.<sup>1,2</sup> Various types of post-stroke pain develop in these patients. One of them is the central neuropathic pain, with sensory deficits, caused by a lesion that affects spinothalamic pathways in the brain. Although its pathophysiology is still not fully understood, it may develop in 40-50% of central post-stroke pain (CPSP) patients within 1-2 months after stroke; however, it may develop 6 months later in some of the patients.<sup>3</sup> There is a limited number of epidemiological studies related to CPSP, and its reported frequency was in the range of 1-35% depending on the heterogeneity in the studies.<sup>4-9</sup> The epidemiological studies have shown that the cognitive disorders developed after stroke have a negative impact on the quality of life (QOL) of the patients.<sup>10</sup>

Various scales are used in the evaluation of participative functionality and QOL in patients with stroke. Among them, the Nottingham Health Profile (NHP) and the Short Form-36 (SF-36) are generic scales used to assess the quality of life and may have major ceiling and floor effects in patients with stroke. However, the stroke impact scale (SIS) is a stroke-specific quality of life scale, which parametrically assesses the emotion, memory, thinking, and social role function dimensions of quality of life. This scale consists of 8 domains and 59 items to assess the post-stroke quality of life perceived by the patients and caregivers. It's a versatile scale that can be useful for assessments in clinical practice and research.<sup>11</sup>

There is a limited number of studies that show the relationship between CPSP presence and QOL, functional status, and pain intensity in patients with stroke.

In this study, we determined the frequency of CPSP in patients with stroke as well as its relationship with clinical and demographic characteristics, pain intensity, QOL, and functional status.

## MATERIAL and METHODS

This was an observational study and the study population consisted of 150 patients with stroke who received rehabilitation care and were hospitalized in tertiary medical center between June 2015 and September 2015. Participants were informed about the study, and informed consent forms were collected. The study was approved by clinical research ethics committee. Individuals older than 18 years of age who have had a stroke were included in the study. Patients with aphasia, cognitive dysfunction (presence of dementia, person-time-place disorientation, etc) active psychiatric disease, complex regional pain syndrome, subarachnoid hemorrhage, arteriovenous malformation, tumor, stroke due to traumatic brain injury, spinal cord injury, and history of multiple sclerosis, the presence of neglect, and with a known diagnosis of neuropathic pain were excluded from the study.

The demographic characteristics of the patients; age, gender, profession, level of education, lifestyle, marital status, weight and height, time since onset, stroke etiology, dominant side, affected side, risk factors for stroke (age, gender, hypertension, diabetes mellitus, smoking, cardiovascular disease, stroke history, family history), ambulation status, and Brunnstrom stages were recorded. Presence of thalamic-extrathalamic lesion was determined using magnetic resonance imaging.

FAS was used to assess the ambulation status of patients, and VAS was used to assess the pain intensity. The functional status of the patients was assessed by the Barthel index (BI). In our study, to estimate the probability of CPSP, Douleur neuropathique 4 questions (DN4) questionnaire was used. It consists of 10 items, seven items related to pain characteristics (i.e. sensory and pain descriptors) are based on an interview with the patient, and 3 items are based on the clinical examination.<sup>12</sup>

To assess the quality of life, the SIS 3.0 was used. This scale has 59 items and 8 domains (strength, hand function, acti-

vities of daily living, useful activities of daily living, mobility, communication, emotion, memory and thinking, participation). Besides, the combination of the strength, hand function, activities of daily living, and mobility domains are evaluated as the composite physical dimension.<sup>11</sup> The patients are asked to assess their difficulty in completing each item within the last 1 week on a five-point Likert-type scale. On the scale, 1 point indicates that the patient had failed to perform the item, and 5 points indicate that the patient had no difficulty in completing the item. Also, there is a visual analog scale related to the perception of post-stroke general improvement (0: No improvement, 100: Full recovery). It takes approximately 15-20 minutes to complete the scale. In all patients included in the study, the domains of SIS were evaluated separately.

### Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) program was used for analyzing the findings of the study. The Shapiro-Wilks test was used for assessing the normal distribution of the parameters in the evaluation of study data. In addition to the descriptive statistical methods (Mean, Standard deviation, Frequency), the Student t-test was used for intergroup comparison of parameters with normal distribution in the quantitative data, and Mann-Whitney U-test was used for the intergroup comparison on parameters that have no normal distribution. Pearson correlation analysis was used for investigating the relationships between parameters with a normal distribution, and Spearman's Rho correlation analysis was used for investigating the relationships between parameters without normal distribution. And, Chi-square test, Continuity (Yates) Correction, and Fisher Exact test were used for the comparison of qualitative data.  $P < 0.05$  was accepted as the level of significance.

### RESULTS

The study included 150 patients with stroke, of which 82 were male and 68 were female. The mean age of the patients was  $67 \pm 11.5$  (36-91) years.

The demographic and clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1.

**Table 1:** The distribution of demographic characteristics of patients

		Min-Max	Mean±SD
Age (year)		36-91	67.04±11.55
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		16.43-47	26.81±4.51
Time since onset (month)		2-66	8.85±12.3
		N	%
Gender	Female	68	45.3
	Male	82	54.7
Occupation	Active	46	30.7
	Retired	46	30.7
	Housewife	58	38.7
Educational status	Illiterate	31	20.7
	Lettered	8	5.3
	Primary school	82	54.7
	Middle school	10	6.7
	High school	10	6.7
	Postgraduate	9	6
Marital status	Single	8	5.3
	Married	110	73.3
	Widow	32	21.3
Life style	Alone	37	24.7
	Nuclear family	113	75.3
Dominant side	Right	141	94
	Left	9	6
Stroke type	Ischemic	117	78
	Haemorrhagic	33	22
Time since onset group	1 month- 1 year	120	80
	Over 1 year	30	20

BMI indicates body mass index; Min, minimum; Max, maximum; SD, standart deviation

Their functional status was assessed with BI, and patients' mean BI score was found to be  $32.7 \pm 22.6$  (0-100). Of the patients, 68 (45.3%) had been affected on the right side, and 82 had been affected on the left. The location of the lesion was thalamic in 20 (13.3%) patients, whereas it was



extrathalamic in 130 (86.7%) of the patients.

Patients with and without CPSP were compared in terms of demographic and clinical characteristics (Table 2). In terms of the CPSP frequency, 23 out of 150 patients were found to have central pain (15.3%). There was no significant difference between the groups in the comparison of SIS domains between patients with and without CPSP (Table 3). The patient's functional status, age, time since onset, VAS, affected bodyside, and quality of life were compared (Tables 4-5). A significant correlation was found between the Barthel Indexes of the patients and all domains of SIS, except memory and emotion ( $p < 0.01$  Table 4). In the comparison of age and quality of life of the

patients, a significant correlation was found between activities of daily living domains of SIS ( $p < 0.01$  Table 4). In the comparison of duration of stroke and quality of life of the patients, a significant correlation was found between time since onset and SIS domains (communication, mobility, recovery from the stroke) ( $p < 0.01$  Table 4). In the comparison of VAS scores and the quality of life of the patients, a significant correlation was found between VAS and the emotion domain of SIS ( $p < 0.05$  Table 4). And, in the comparison of the affected body side and quality of life of the patients, a significant correlation was found with the memory, communication, and mobility domains of SIS ( $p < 0.01$  Table 5).

**Table 2:** Comparison of the demographic characteristics of patients according to the presence of central post-stroke pain (CPSP)

		CPSP		P
		(+)	(-)	
		Mean±SD (Median)	Mean±SD (Median)	
Age (year)		63.83±10.89	67.62±11.61	10.148
BMI(kg/m <sup>2</sup> )		27.66±4.24	26.65±4.55	10.324
Time since onset (month)	15.22±21.08 (4)	7.69±9.62 (4)	20.110	
		n (%)	n (%)	P
Gender	Female	10 (14.7%)	58 (85.3%)	<sup>3</sup> 1.000
	Male	13 (15.9%)	69 (84.1%)	
Occupation	Active	7 (15.2%)	39 (84.8%)	<sup>4</sup> 0.840
	Retired	6 (13%)	40 (87%)	
	Housewife	10 (17.2%)	48 (82.8%)	
Educational status	Lettered or illeterate	10 (25.6%)	29 (74.4%)	<sup>4</sup> 0.081
	Primary school	11 (13.4%)	71 (86.6%)	
	High school and above	2 (6.9%)	27 (93.1%)	
Marital status	Alone	4 (10%)	36 (90%)	<sup>3</sup> 0.403
	Married	19 (17.3%)	91 (82.7%)	
Life style	Alone	4 (10.8%)	33 (89.2%)	<sup>3</sup> 0.537
	Nuclear family	19 (16.8%)	94 (83.2%)	
<sup>1</sup> Student t Test <sup>2</sup> Mann Whitney U Test <sup>3</sup> Continuity (Yates) Correction <sup>4</sup> Chi-Square Test p value relates to comparison between patients with and without CPSP.				

**Table 3:** Comparison of patient's Stroke Impact Scale 3.0 (SIS) domains and total scores according to the presence of CPSP

SIS domains	CPSP		P
	(+)	(-)	
	Mean±SD(Median)	Mean±SD(Median)	
Strength	13.32±10.54 (12.5)	16.14±17.6 (6.25)	0.884
Memory	65.68±29.03 (75)	73.08±24.63 (78.57)	0.448
Emotion	35.14±13.8 (33.33)	39.96±15.3 (38.88)	0.467
Communication	59.78±27.37 (57.14)	64.06±27.46 (64.28)	0.314
ADL/IADL	15.54±7.72 (20)	17.38±12.93 (20)	0.363
Mobility	8.09±7 (8.33)	9.07±13.9 (2.77)	0.427
Hand Function	0.65±3.13 (0)	3.43±12.8 (0)	0.374
Social Participation	2.17±6.06 (0)	5.07±13.51 (0)	0.784
Recovery	45.65±22.53 (50)	41.73±22.68 (40)	0.408
Composite physical domain	9.4±5.29 (9.4)	11.5±12.14 (8.12)	0.884
SIS total	27.33±8.49 (27.09)	29.99±11.58 (28.63)	0.448

Mann Whitney U Test ADL: activities of daily living, IADL: instrumental activities of daily living

**Table 4.** Comparison of Functional status (Barthel Index), age, duration of stroke, Visual Analog Scale (VAS) and SIS domains

SIS domains	Barthel Index		<sup>1</sup> Age (year)		<sup>1</sup> BMI (kg/m <sup>2</sup> )		<sup>2</sup> Duration of stroke (month)		VAS	
	r	P	r	p	r	P	r	P	r	p
<b>Strength</b>	0.583	<b>0.001*</b>	-0.033	0.684	-0.008	0.926	0.034	0.682	0.065	0.433
<b>Memory</b>	0.071	0.388*	-0.113	0.169	0.051	0.532	0.141	0.085	-0.076	0.353
<b>Emotion</b>	0.033	0.693*	0.074	0.367	-0.061	0.455	-0.053	0.517	-0.170	<b>0.037*</b>
<b>Communication</b>	0.248	<b>0.002*</b>	-0.105	0.203	0.037	0.651	0.182	<b>0.025*</b>	0.080	0.329
<b>ADL/IADL</b>	0.543	<b>0.001*</b>	-0.215	<b>0.00*</b>	0.020	0.804	0.063	0.441	0.088	0.285
<b>Mobility</b>	0.689	<b>0.001*</b>	-0.090	0.275	0.086	0.294	0.235	<b>0.004*</b>	0.121	0.141
<b>Hand function</b>	0.326	<b>0.001*</b>	0.012	0.886	0.009	0.912	-0.110	0.181	-0.106	0.198
<b>Social participation</b>	0.294	<b>0.001*</b>	0.034	0.679	-0.038	0.643	0.058	0.484	-0.082	0.318
<b>Recovery</b>	0.657	<b>0.001*</b>	-0.136	0.098	0.122	0.137	0.225	<b>0.006*</b>	0.100	0.223
<b>Composite physical domain</b>	0.736	<b>0.001*</b>	-0.093	0.258	0.030	0.716	0.142	0.084	0.145	0.077
<b>SIS total</b>	0.550	<b>0.001*</b>	-0.111	0.164	0.050	0.544	0.187	<b>0.022*</b>	0.047	0.569

Spearman's Rho Correlation Analyse

**Table 5.** Comparison of lesion localization and SIS domains.

SIS domains	Lesion Localization		P
	Right	Left	
	Mean±SD (Median)	Mean±SD (Median)	
Strength	17±16.9 (12.5)	14.63±16.59 (6.25)	0.215
Memory	62.44±27.6 (64.28)	79.83±20.42 (89.28)	0.001**
Emotion	38.43±15.78 (36.11)	39.87±14.65 (40.27)	0.650
Communication	52.07±27.56 (42.85)	72.82±23.56 (73.21)	0.001**
ADL/IADL	16.18±14.14 (20)	17.87±10.51 (20)	0.346
Mobility	10.86±14.78 (8.33)	7.31±11.3 (2.77)	0.006**
Hand Function	3.97±13.92 (0)	2.2±9.88 (0)	0.664
Social Participation	4.87±14.17 (0)	4.42±11.39 (0)	0.545
Recovery	44.41±22.88 (40)	40.61±22.41 (40)	0.336
Composite physical domain	12±12.94 (9.23)	10.5±9.91 (8.12)	0.185
SIS total	27.8±12.94 (26.10)	31.06±9.3 (29.89)	0.007**
Mann Whitney U Test	**p<0.01	SD:Standart Deviation	

## DISCUSSION

In our study, we found no significant difference in the QOL parameters between the groups with and without CPSP. Nonetheless, QOL was poorly affected by advanced age, poor functional status, right hemiplegia, and the presence of pain in both groups.

CPSP is a complication of stroke that causes difficulties in treatment and rehabilitation compared to the other types of pain.<sup>13</sup> In a study by Andersen et al., the CPSP prevalence was found as 8%.<sup>3</sup> In another study conducted by Lundstrom et al. with 147 patients, it has been reported that 4% of patients had CPSP.<sup>14</sup> McGowan et al. have reported that CPSP had been developed within 6 months in 25% of patients in their study conducted with 63 patients with stroke.<sup>15</sup> In their study carried out for post-stroke pain definition and pain classification, Widar et al. have found CPSP in 15 (35%) out of 43 patients with stroke.<sup>8</sup> In our study, CPSP was identified in 23 out of 150 patients (15.3%), which is consistent with the literature.

Looking at the studies that examine the CPSP prevalence according to age groups; Harno et al. have reported that central pain is more common in young patients with stro-

ke,<sup>16</sup> whereas Andersen et al. has found no difference in terms of mean age between the groups with and without CPSP in their study conducted with 267 patients with stroke.<sup>3</sup> Similarly, Leijon et al found no difference in terms of mean age as well.<sup>17</sup> Also in our study, there was no difference in patients with CPSP in terms of mean age.

As is known, factors such as functional status, age, socioeconomic level, psychological status, the presence of pain, and level of education affect the QOL in stroke. In a study by Abubakar et al., where the quality of life was assessed in 62 patients with stroke, the functional status, measured by the modified Rankin Scale, and depression were found to be the independent factors that affect the quality of life.<sup>18</sup> In their study that investigated the quality of life and disability in stroke, Patel et al. have found a positive correlation between BI, Frenchay Activity Index, and SF36 physical activity subscale.<sup>19</sup> In a study by Baumann et al., where they have investigated the QOL in 94 patients with stroke and 62 caregivers, a significant difference was found between the sleep, affectivity, cognitive level, sensation, and pain level parameters of Newcastle Stroke-specific Quality of Life Measure (NEWSQOL).<sup>20</sup> Raju et al. have investigated the quality of life and affecting factors using the World Health

Organization Quality of Life Scale (WHOQOL-BREF) in 162 patients with stroke, and have found a negative relationship between anxiety, depression, and QOL, and a positive correlation between functional independence measure scores and QOL as well as reporting that advanced age, severe stroke and the presence of depression results in reduced independence.<sup>21</sup> In our study, 97.3% of the patients were moderately or highly dependent, and there was a significant positive relationship between the QOL parameters (strength, communication, activities of daily living, mobility, hand function, social participation, recovery from a stroke) and functional status of these patients. According to these results, poor functional status had a negative impact on the QOL in patients with stroke.

Considering the studies that examine the quality of life in stroke and age, it is seen that QOL reduces with advanced age in general. Sharma et al. have reported that the QOL is lower in patients over 75 years of age, and have stated that these patients have more risk in terms of mortality.<sup>22</sup> Fernandez et al. have reported in their study conducted with 39 patients with stroke that social isolation increased as the age advances in the NHP.<sup>23</sup> Heikinheimo et al. have evaluated the QOL in 25 patients with stroke and reported that advanced age and poor functional status have a negative impact on QOL as well as reporting a negative correlation between advanced age and activities of daily living sub-parameter of NEWSQOL.<sup>24</sup> In our study, we also found a negative relationship between age and activities of daily living sub-parameter of stroke impact scale. It is observed that QOL is reduced as age increases.

There are some studies in the literature evaluating the relationship between the time elapsed after stroke and QOL. Kong et al. have found a correlation between age, time since onset, modified BI, and QOL in their study conducted with patients with stroke more than 1 year.<sup>25</sup> Kılıç et al. have evaluated the QOL in 100 patients with stroke and found a significant relationship between the time since onset and the NHP sub-parameters.<sup>26</sup> Guidetti et al. have

assessed the QOL of 204 patients with stroke at 3rd and 12th months in their study, and have found a significant increase in mean strength, emotion, and recovery from stroke sub-scale scores of SIS.<sup>27</sup> In our study, a significant relationship was found between the time since onset and communication, mobility, and recovery from stroke domains.

The CPSP have been shown to adversely affect the QOL in many studies. In one study by Kwok et al., the presence of pain was found to have a negative impact on QOL.<sup>28</sup> In a recent study conducted by Tang et al. on 14 patients with CPSP, it was shown that the presence of pain caused by defective gamma-aminobutyric acid-ergic inhibition significantly negatively affects quality of life.<sup>29</sup> In another study carried out by Widar et al., the presence of pain in patients with stroke was found to have a negative correlation with sleep quality, physical condition, and mood status.<sup>30</sup> In our study, we also found a significant negative relationship between VAS scores and SIS emotion domain scores. The mood was deteriorating as the intensity of pain increases. In the literature, among the studies that investigate the quality of life in stroke, there is one study that draws attention to the difference related to the affected side of the body. Wade et al., have reported in their study that the QOL was lower in the right hemiplegia group.<sup>31</sup> In the comparison of QOL patients with right and left hemiplegia in our study, the memory and communications domains of SIS were found to be higher in patients with left hemiplegia, as a result, QOL in this patient group is better compared to patients with right hemiplegia.

There are different scales for assessing the QOL in patients with CPSP. In the literature review, we haven't found any other study that uses SIS to assess the QOL in patients with CPSP. From this perspective, our work is valuable. In this study that we have assessed the CPSP, no significant difference was found between the patients with and without CPSP in terms of domains of SIS. This stems from the fact that stroke has a negative effect on the QOL, and SIS scores

in both groups were low.

In the present study, the main parameters that affect the QOL were poor functional status, post-stroke pain severity, advanced age, and the presence of right hemiplegia, which are consistent with the literature. Lower QOL also has a negative impact on the success and outcomes of rehabilitation.

#### **Limitations**

Since our study is a cross-sectional study, the long-term effects of CPSP on QOL could not be determined. Besides, these results are not representative of the entire stroke population since the stroke patients with cognitive impairment and speech problems were excluded from the research.

#### **CONCLUSION**

CPSP is one of the parameters that negatively affect the rehabilitation process and functional recovery in patients with stroke. It is of critical importance for clinicians to consider this condition and identify the presence of CPSP in the rehabilitation process. Implementation of specific and effective treatments for CPSP will have an important role in improving the quality of life of these patients.

#### **Compliance with Ethical Standards**

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

All procedures performed in studies involving human participants were following the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article.

## References

1. Stroke-1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989;20:1407-1431.
2. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980;58:113-130.
3. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995;61:187-193.
4. Kong KH, Woon VC, Yang SY. Prevalence of chronic pain and its impact on health-related quality of life in stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:35-40.
5. Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology* 1988;38:837-848.
6. Glader EL, Stegmayr B, Johansson L, Hulter-Asberg K, Wester PO. Differences in long term outcome between patients treated in stroke units and in general wards: a 2 year follow-up of stroke patients in Sweden. *Stroke* 2001;32:2124-2130.
7. Sulch D, Melbourn A, Perez I, Kalra L. Integrated care pathways and quality of life on a stroke rehabilitation unit. *Stroke* 2002;33:1600-1604.
8. Widar M, Samuelsson L, Karlsson Tevenius S, Ahlström G. Long-term pain conditions after stroke. *J Rehab Med*. 2002;34:165-170.
9. Jönsson AC, Lindgren I, Hallström B, Norrving B, Lindgren A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:590-595.
10. Bowers D. Central pain: clinical and physiological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:62-69.
11. Carod-Artal FJ, Ferreira Coral L, Stieven Trizotto D, Menezes Moreira C. Self and Proxy -report agreement on the Stroke Impact Scale. *Stroke* 2009;40:3308-3314.
12. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29-36.
13. Irdesel J. Treatment of Neuropathic Pain. *Turk J Phys Med Rehab*. 2005; 51 (Supplement A): A6-A15.
14. Lundström E, Smits A, Terent A, Borg J. Risk factors for stroke related pain 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol*. 2009;16:188-193.
15. MacGowan DJ, Janal MN, Clark WC, Wharton RN, Lazar RM, Sacco RL, et al. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character and determinants in 63 patients. *Neurology* 1997;49:120-125.
16. Harno H, Haapaniemi E, Putaala J, Haanpää M, Makela JB, Kalso E, et al. Central poststroke pain in young ischemic stroke survivors in the Helsinki young stroke registry. *Neurology* 2014;83:1147-1154.
17. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke-pain - neurological symptoms and pain characteristics. *Pain* 1989;36:13-25.
18. Abubakar SA, Isezu SA. Health Related Quality of Life of Stroke Survivors: Experience of a Stroke Unit. *Int J Biomed Sci*. 2012;8:183-187.
19. Patel MD, Tilling K, Lawrence E, Rudd AG, Wolfe CD, McKewitt G. Relationship between long term stroke disability, handicap and health-related quality of life. *Age Ageing* 2006;35:273-279.
20. Baumann M, Couffignal S, Le Bihan E, Chau N. Life satisfaction two-years after stroke onset: the effects of gender, sex occupational status, memory function and quality of life among stroke patients (Newsqol) and their family caregivers (Whoqol-bref) in Luxembourg. *BMC Neurol*. 2012;12:105.
21. Raju RS, Sarma PS, Pandian JD. Psychosocial Problems, Quality of Life and Functional Independence Among Indian Stroke Survivors. *Stroke* 2010;41:2932-2937.
22. Sharma JS, Fletcher S, Vassalo M. Strokes in the Elderly: Higher acute and 3rd month mortality. An explanation. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9:2-9.
23. Fernandez-Concepcion O, Fiallo-Sanchez MC, Alvarez-Gonzalez MA, Roca MA, Concepcion-Rojas M, Chavez L. The quality of life of patients with strokes from the point of view of factors which may affect it. *Rev Neurol*. 2001;32:725-731.
24. Heikinheimo T, Chimbayo D. Quality of life after first-ever stroke: An interview-based study from Blantyre, Malawi. *Malawi Medical Journal*. 2015;27:50-54.
25. Kong KH, Yang SY. Health-related quality of life among chronic stroke survivors attending a rehabilitation clinic. *Singapore Med J*. 2006;47:213-218.
26. Kılıc Z, Erhan B, Gündüz B, İska Elvan G. Central Post-Stroke Pain in Stroke Patients: Incidence and the Effect on Quality of Life. *Turk J Phys Med Rehab*. 2015;61:142-147.
27. Guidetti S, Ytterberg C, Ekstam L, Johansson U, Eriksson G. Changes in the impact of stroke between 3 and 12 months post-stroke, assessed with the stroke impact scale. *J Rehabil Med*. 2014;46:963-968.
28. Kwok T, Lo RS, Wong E, Wai-Kwong T, Mok V, Kai-Sing W. Quality of life of stroke survivors a 1-year follow up study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:1177-1182.
29. Widar M, Ek AC, Ahlström G. Coping with long-term pain after a stroke. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27:215-225.
30. Tang SC, Lee LJ, Jeng JS, Hsieh ST, Chiang MC, Yeh SJ, et al. Pathophysiology of Central Poststroke Pain: Motor Cortex Disinhibition and Its Clinical and Sensory Correlates. *Stroke* 2019;50:2851-2857.
31. Wade DT, Hewer RL, Wood VA. Stroke: influence of patients sex and side of weakness on outcome. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984;65:513-516.

# Kapsül ve/veya Zonül Yetmezlikli Olguların Cerrahi Tedavisinde Tek Parça Katlanabilir Arka Kamara Göz İçi Lenslerin İrise Sütürlü Olarak Kullanılması

Use of Single-Piece Foldable Posterior Chamber Intraocular Lenses with Iris Suture for Surgical Treatment in Patients Who Had Capsular and/or Zonular Insufficiency

Ali Altan Ertan Boz, Mahmut Atum, Erkan Çelik, Gürsoy Alagöz

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ali Altan Ertan Boz

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, Sakarya, Türkiye

T: +90 530 928 58 73

E-mail: [alialtanertan@hotmail.com](mailto:alialtanertan@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 17.08.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 21.11.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Ali Altan Ertan BOZ [alialtanertan@hotmail.com](mailto:alialtanertan@hotmail.com) "<https://orcid.org/0000-0001-7740-5821>"0000-0001-7740-5821

Mahmut ATUM [mahmutatum@gmail.com](mailto:mahmutatum@gmail.com) "<https://orcid.org/0000-0001-8230-8137>"0000-0001-8230-8137

Erkan ÇELİK [drekancelik@gmail.com](mailto:drekancelik@gmail.com) "<https://orcid.org/0000-0002-8681-7868>"0000-0002-8681-7868

Gürsoy ALAGÖZ [gursoyalagoz@sakarya.edu.tr](mailto:gursoyalagoz@sakarya.edu.tr) "<https://orcid.org/0000-0002-7614-5690>"0000-0002-7614-5690

Cite this article/Atf: Boz AAE, Atum M, Çelik E, Alagöz G. Kapsül ve/veya Zonül Yetmezlikli Olguların Cerrahi Tedavisinde Tek Parça Katlanabilir Arka Kamara Göz İçi Lenslerin İrise Sütürlü Olarak Kullanılması. Sakarya Tıp Dergisi 2022 ;12(4): 737-746 DOI: 10.31832/smj.1163160

## Öz

Amaç	Kapsül yetmezliğinde, katlanabilir arka kamara (AK) göz içi lenslerin (GİL) irise sütürlü (İSGİL) implantasyonunun avantajları, dezavantajları, cerrahi tekniği ve postoperatif komplikasyonlar araştırıldı.
Yöntem	Kapsül yetmezliği nedeni ile kapsül içi GİL implantasyonu yapılamayan, bu nedenle katlanabilir AK GİL'i irise suture ederek implantasyon yapılan 30 olgunun 30 gözü retrospektif olarak incelendi. Olgular 2,8 mm kesiden primer İSGİL implantasyonu (Grup 1), 6 mm kesiden primer İSGİL implantasyonu (Grup 2), sekonder İSGİL implantasyonu (Grup 3) ve GİL stabilizasyonu (Grup 4) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Olguların tümünde preoperatif ve postoperatif en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), göz içi basıncı (GİB), merkezi korneal kalınlık (MKK) ve postoperatif GİL-endotel arası mesafe ölçümleri yapıldı. Postoperatif komplikasyonlar kaydedildi.
Bulgular	Gruplarda EDGK preoperatif 0,58±0,20 /2,44±0,89 /0,53±0,26 /0,90±0,73 LogMAR iken postoperatif 0,33±0,57 /0,80±0,84 /0,50±0,62 /0,95±1,37 LogMAR seviyesinde idi. Postoperatif GİL-Endotel arası mesafe 3,11±0,28 /2,77±0,32 /3,09±0,37 /3,09±0,37 mm idi. Postoperatif dönemde, Grup 1'de 2 olguda kistoid maküler ödem (KMÖ), 1 olguda üveit, 1 olguda GİL desantralizasyonu; Grup 2'de 1 olguda KMÖ, 3 olguda GİL desantralizasyonu; Grup 3'te 2 olguda üveit ve KMÖ, 1 olguda retina dekolmanı (RD), 3 olguda GİL desantralizasyonu; Grup 4'te 1 olguda KMÖ, 1 olguda RD saptandı.
Sonuç	Kapsül yetmezliğinde, GİL implantasyon yöntemi seçiminde hastanın klinik özellikleri, mevcut ekipmanların durumu ve cerrahin tecrübesi önemlidir. Her GİL implantasyon yönteminin, kendine has avantaj ve dezavantajları mevcuttur. İSGİL implantasyon yönteminin kapsül yetmezlikli hastalarda nispeten kolay uygulanması, özellikle GİL gereksinimi olmaması gibi yönleriyle, diğer GİL implantasyon yöntemlerine alternatif olacağını düşünmekteyiz.
Anahtar kelimeler	GİL implantasyonu; irise sütürlü GİL; kapsül yetmezliği; katlanabilir arka kamara GİL; zonül yetmezliği.

## Abstract

Objective	The advantages, disadvantages, surgical technic, and postoperative complications of the implantation of the foldable posterior chamber (PC) intraocular lenses (IOL) with iris sutured (IS-IOL) in capsular insufficiency were investigated.
Methods	Thirty eyes of 30 patients whose IOL could not be implanted in a capsular bag due to capsular insufficiency, and therefore foldable PC IOL was implanted with suturing to the iris, were retrospectively analyzed. The patients were divided into 4 groups: primary IS-IOL implantation through a 2.8 mm incision (Group 1), primary IS-IOL implantation through a 6 mm incision (Group 2), secondary IS-IOL implantation (Group 3) and IOL stabilization (Group 4). Preoperative and postoperative best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), central corneal thickness (CCT), and postoperative IOL-endothelium distance were measured in all cases. Postoperative complications were recorded.
Results	The mean preoperative BCVA was 0.58±0.20 /2.44±0.89 /0.53±0.26 /0.90±0.73, the mean postoperative BCVA was 0.33±0.57 /0.80±0.84 /0.50±0.62 /0.95±1.37 LogMAR in the groups, respectively. The distance between IOL and the endothelium was 3.11±0.28 /2.77±0.32 /3.09±0.37 /3.09±0.37 mm. Cystoid macular edema (CME) in 2 patients, uveitis in 1 patient, IOL decentralization in 1 patient in Group 1; CME in 1 patient, and IOL decentralization in 3 patients in group 2; uveitis and CME in 2 patients, retinal detachment (RD) in 1 patient, IOL decentralization in 3 patients in group 3; CME in 1 patient and RD in 1 patient in group 4 were observed postoperatively.
Conclusion	The patient's clinical characteristics, the available equipment's condition, and the surgeon's experience are important in selecting the IOL implantation technique in patients with capsular insufficiency. Each IOL implantation method has its own advantages and disadvantages. We believe that the IS-IOL implantation method will be an alternative to other IOL implantation methods, with relatively easy application and no required specific design IOL in patients with capsular insufficiency.
Keywords	Capsular insufficiency; foldable posterior chamber IOL; IOL implantation; IOL with iris sutured; zonular insufficiency.



## GİRİŞ

Katarakt ekstraksiyonu ve göz içi lens (GİL) implantasyonu, tüm cerrahi tedaviler içerisinde en sık uygulanan ve en başarılı prosedürdür.<sup>1,2</sup> Cerrahi esnasında arka kapsül hasarı oluşmuşsa ve yeterli arka kapsül/zonül desteği varsa ilk tercih edilecek yöntem GİL'i kapsül içine veya sulkusa yerleştirmektir. Kapsül/zonül desteğinin yetersiz olduğu durumlarda, ön kamaraya açılı destekli ve iris destekli ön kamaraya lensleri (ÖKL); arka kamaraya ise iris sütürlü ve skleral sütürlü arka kamaraya lensleri (AKL) kullanılmaktadır.<sup>3,4</sup>

Çalışmamızda kapsül/zonül desteği yetersiz olan olguların tedavisinde irise sütürlü olarak implante edilen tek parça hidrofobik akrilik AKL'lerin, postoperatif dönemdeki anatomik ve fonksiyonel başarısı, erken ve geç dönem komplikasyonları araştırıldı.

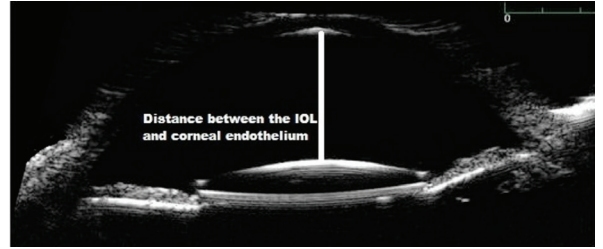
## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2009-2012 arasında, yeterli kapsül/zonül desteği olmayan, irise sütürlü tek parça hidrofobik katlanabilir arka kamaraya GİL (İSGİL) implantasyonu yapılmış 30 olgunun 30 gözüne ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi ve olgu serisi şeklinde sunuldu. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 24/12/2012-15 tarihinde onay alınmış ve 389998 tez numarası ile 2013 yılında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak yayınlanmıştır.

Olgular 4 gruba ayrılarak incelendi. Grup 1 (2,8 mm kesiden primer İSGİL implantasyonu): Fakoemülsifikasyon (FE) cerrahisi yapılırken kapsül ve/veya zonül yetmezliği gelişen olgularda aynı cerrahide İSGİL implantasyonu. Grup 2 (6 mm kesiden primer İSGİL implantasyonu): Ekstrakapsüler katarakt cerrahisi yapılırken kapsül ve/veya zonül yetmezliği gelişen veya intrakapsüler katarakt cerrahisi yapılan olgularda aynı cerrahide İSGİL implantasyonu. Grup 3 (Sekonder İSGİL implantasyonu): Daha önce geçirilmiş cerrahi nedeniyle afak olan olgularda İSGİL implantasyonu. Grup 4 (GİL stabilizasyonu): Psödo-

fak olan ve GİL desantralizasyonu gelişen olgularda, kendi GİL'i kullanılarak yapılan İSGİL implantasyonu.

Preoperatif ve postoperatif en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), applanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü, ultrasonik pakimetre (Pacine®, Optikon, Roma, İtalya) ile merkezi korneal kalınlık (MKK) ölçümü, preoperatif eşlik eden travma ve makülopati varlığı, postoperatif 6. ayda ultrasonik biyomikroskopi (UBM) (Ete-cubed®, Ellex, Adelaide, Avustralya) ile GİL-endotel arası mesafe ölçümü (Şekil 1), erken ve geç dönem komplikasyonlar kaydedildi. En az 6 aylık takibi olan olgular çalışma kapsamına dahil edildi.



Şekil 1 UBM cihazı ile postoperatif GİL-endotel arası mesafe ölçümü yapılması.

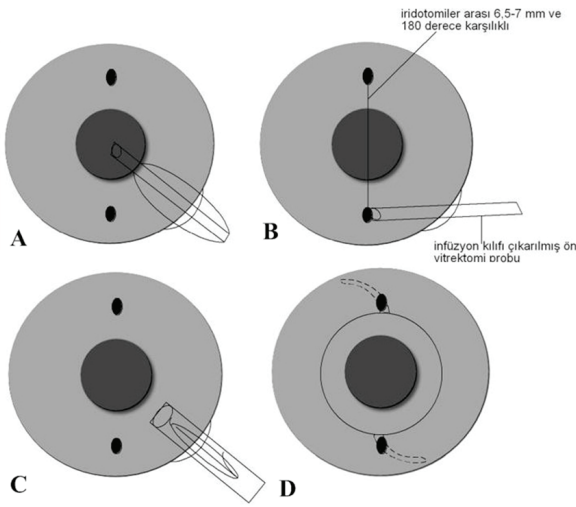
İstatistiksel analiz için SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik programı kullanıldı. Numerik değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunuldu. Normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Preoperatif ve postoperatif değerlerin kıyaslanmasında Wilcoxon signed rank testi kullanıldı,  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## Cerrahi Teknik

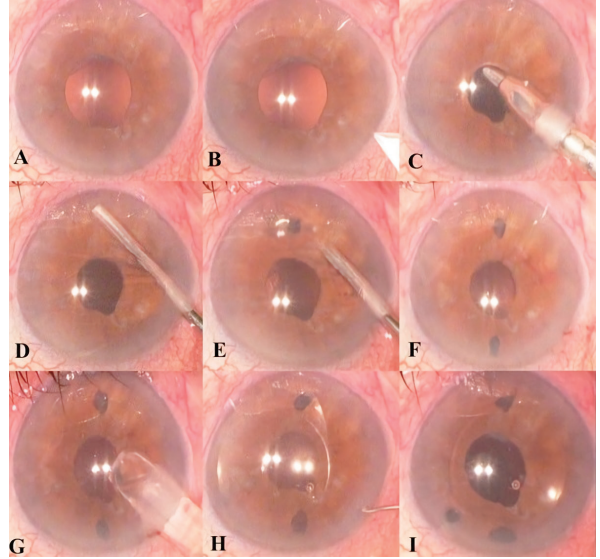
GİL implantasyonundan önce, ön kamarada vitreus tespit edilen olgularda, 150-200 mmHg vakum, 1000 kesi/dakika hızında ön vitrektomi uygulandı. Midriasis olan gözlerde, karbakol (Miostat®, Alcon, Texas, Amerika) kullanılarak myozis sağlandı. İnfüzyon kılıfı çıkartılmış 20 gauge ön vitrektomi probu ile 50 kesi/dakika hızında, 100 mmHg vakum ile başlangıçta sadece vakum kullanılarak saat 6 hizasında iris 1/3 mid-periferden yakalandı ve dikkatli ve



kontrollü bir şekilde iridotomi yapıldı. Saat 12 hizasında da aynı işlem tekrarlanarak ikinci iridotomi oluşturuldu. İridotomilerin 180° karşılıklı ve aralarında 6,5-7 mm mesafe olmasına dikkat edildi. Katlanabilir AK GİL ön kamara implante edildi ve rotator yardımıyla haptikleri iris ön yüzünde önce saat 6, sonra saat 12 hizasındaki iridotomilerden geçirildi ve haptiklerin iris arkasına yerleşmesi sağlandı. İridotomilerin uygun mesafe-yeterli büyüklükte olmadığı olgularda, haptiklerden biri ya da her ikisi 10/0 naylon sütür ile irişe sütüre edildi. (Şekil 2 ve Resim 1)



Şekil 2 Cerrahi teknik şematik çizimi A: İnfüzyon kılıfı takılı 20 gauge ön vitrektomi probu ile 150-200 mmHg vakum, 1000 kesi/dakika hızında ön vitrektomi yapılması. B: İnfüzyon kılıfı çıkarılmış 20 gauge ön vitrektomi probu ile 50 kesi/dakika hızında, 180° karşılıklı olarak, aralarında 6,5-7 mm mesafe bulunan iki adet iridotomi açılması. C: Arka kamara GİL'in kartuş ile ön kamaraya yerleştirilmesi. D: GİL haptikleri iridotomi deliklerinden geçirilmiş ve stabil olarak görülmektedir. (Kesikli çizgili bölüm iris arkasında kalan GİL haptikleridir.)



Resim 1 Cerrahi teknik A: Olgu afak olarak görülmektedir. B: 2,8 mm'lik bıçak ile saydam tünel korneal kesinin yapılması. C: Üzerinde infüzyon kılıfı takılı, 20 gauge ön vitrektomi probu ile 150-200 mmHg vakum, 1000 kesi/dakika hızında ön vitrektomi yapılması. D: İnfüzyon kılıfı çıkarılmış 20 gauge ön vitrektomi probuyla, 100 mmHg vakum ile saat 6 hizasında irisin 1/3 mid-periferinden yakalanması. E: İnfüzyon kılıfı çıkarılmış 20 gauge ön vitrektomi probu ile 50 kesi dakika hızında saat 6 hizasında iridotomi açılması. F: Saat 12 hizasında aynı işlem tekrarlanmış ve 2 adet iridotomi açılmış görünmektedir. G: 2,8 mm'lik kesiden katlanabilir arka kamara GİL'in ön kamaraya yerleştirilmesi. H: GİL rotatoru yardımı ile GİL haptiklerinin iridotomilerden geçirilerek, iris arkasına yerleşmesinin sağlanması. I: Güvenlik iridotomisi açılmış, GİL haptikleri iridotomilerden geçirilmiş ve GİL stabil olarak görülmektedir.

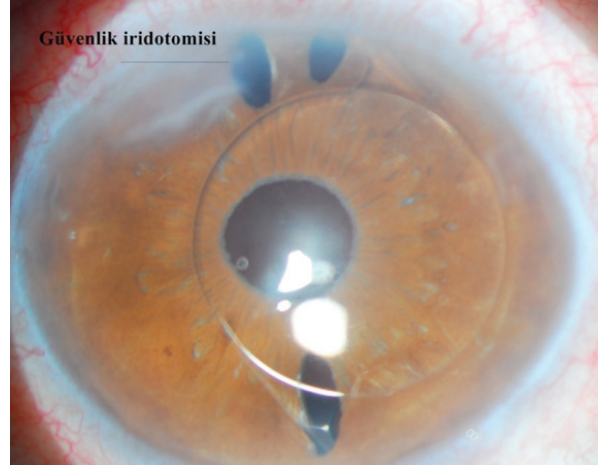
## BULGULAR

Tablo 1'de olguların gruplara dağılımı, demografik özellikleri ve ortalama takip süreleri görülmektedir.

**Tablo 1.** Olguların demografik özellikleri ve ortalama takip süresi

Gruplar	Sayı- Yüzde	Erkek	Kadın	Yaş	Takip süresi (Ay)
1	3 (%10)	3	0	74,30±9,80	22,60±8,60
2	8 (%26,7)	3	5	69,80±11,90	16,40±10,10
3	15 (%50)	7	8	73,80±9,20	14,40±10,80
4	4 (%13,3)	4	0	71,70±11,00	7,70±3,50

Grup 1'de 3 olgunun ortalama yaşı 74,30±9,80 yıl; ortalama takip süresi 22,6±8,6 ay idi. Preoperatif ortalama EDGK 0,58±0,20, postoperatif ortalama EDGK 0,33±0,57 LogMAR idi. Preoperatif GİB değerleri normal sınırlarda iken, postoperatif bir hastada (olgu 2) medikal tedavi ile kontrol edilebilen GİB yüksekliği saptandı. Postoperatif MKK artışı ortalama 13,80±7,40 mikrometre (µm), ortalama GİL-endotel arası mesafe 3,11±0,28 mm idi. Üç olguda da medikal tedavi ile düzelen geçici korneal ödem saptandı. Travma öyküsü olan bir olguda (olgu 1) +4 hücre düzeyinde üveit ve 2 olguda (olgu 1 ve 2) KMÖ görüldü. Bir olguda (olgu 3), iridotomiler geniş ve haptik sütüre edilmediğinden saat 12 hizasında GİL haptiğinin iridotomiden çıkması nedeni ile desantralizasyon görüldü. (Resim 2)

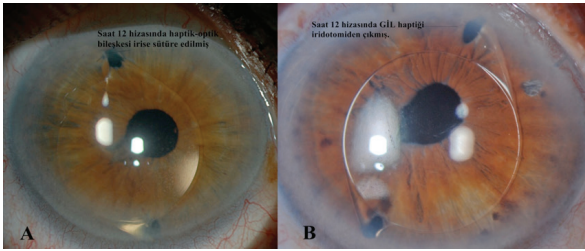


Resim 2 Grup 2 olgu 3; her iki GİL haptiği de irise sütüre edilmemiş, iridotomiler geniş ve güvenlik iridotomisi saat 12 hizasındaki iridotomiye yakın açılmıştır. Saat 12 hizasında GİL haptiğinin iridotomiden çıkması nedeni ile GİL desantralizasyonu görülmektedir.

Grup 2'de 8 olgunun ortalama yaşı 69,80±11,90 yıl; ortalama takip süresi 16,40±10,10 ay idi. Preoperatif ortalama EDGK 2,44±0,89, postoperatif ortalama EDGK 0,80±0,80 LogMAR idi. Postoperatif 2 olguda (olgu 3 ve 8) medikal tedavi ile kontrol edilebilen GİB yüksekliği saptandı. Postoperatif MKK artışı ortalama 13,80±7,40 µm, ortalama GİL-endotel arası mesafe 2,77±0,32 mm idi. Beş olguda (olgu 2,3,4,6 ve 8) medikal tedavi ile düzelen geçici korneal ödem saptandı. Bir olguda (olgu 6) KMÖ, 3 olguda (olgu 2,3 ve 6) haptik sütüre edilmediğinden, GİL haptiğinin iridotomiden çıkması nedeni ile GİL desantralizasyonu görüldü.

Grup 3'te 15 olgunun ortalama yaşı 73,8±9,2 yıl; ortalama takip süresi 14,4±10,8 ay idi. Preoperatif ortalama EDGK 0,53±0,26, postoperatif ortalama EDGK 0,50±0,62 LogMAR idi. 2 olguda (olgu 3 ve 15) postoperatif EDGK seviyesi, preoperatif EDGK seviyesine göre azalmış, 2 olguda (olgu 7 ve 10) ise aynı seviyede idi. Postoperatif 5 olguda (olgu 3, 4, 8, 14, 15) endotelde, 5 olguda (olgu 3, 8, 9, 12, 14) ise ön kamara açısında pigment dispersiyonu saptandı. Pigment dispersiyonu saptanan olgularda, GİB

normal sınırlarda idi. Postoperatif 2 olguda (olgu 1 ve 3) +1 hücre düzeyinde üveit, 5 olguda (olgu 3,9,11, 14 ve 15) medikal tedavi ile kontrol altına alınabilen GİB yüksekliği saptandı. Postoperatif MKK artışı ortalama  $6,80 \pm 0,80 \mu\text{m}$ , GİL-endotel arası mesafe  $3,09 \pm 0,37 \text{ mm}$  idi. Yedi olguda (olgu 1,4,9,10,11,12,14) medikal tedavi ile düzelen geçici korneal ödem saptandı. İki olguda KMÖ (olgu 7 ve 10) ve üveit (olgu 1 ve 3), 1 olguda (olgu 3) RD görüldü. Sekiz olguda saat 12 hizasında, haptik irişe sütüre edilmişti, bir olguda (olgu 1) iridotomiler karşılıklı açılmadığından, saat 6 hizasında haptiğin iridotomiden çıkması nedeni ile desantralizasyonu görüldü. Yedi olguda her iki haptik de irişe sütüre edilmemişti, 2 olguda (olgu 9 ve 15) saat 12 hizasında haptiğin iridotomiden çıkması nedeni ile desantralizasyonu görüldü. (Resim 3)



*Resim 3 A: Grup 3 olgu 1; saat 12 hizasında GİL haptiği irişe sütüre edilmiş, ancak iridotomiler 180° karşılıklı açılmadığından, saat 6 hizasında GİL haptiğinin iridotomiden çıkması nedeni ile gelişmiş GİL desantralizasyonu görülmektedir. B: Sekonder İSGİL implantasyonu yapılmış olgu 9'da her iki GİL haptiği de irişe sütüre edilmemiş, saat 12 hizasında GİL haptiğinin iridotomiden çıkması nedeni ile gelişen GİL desantralizasyonu görülmektedir.*

Grup 4'te 4 olgunun ortalama yaşı  $71,7 \pm 11$  yıl; ortalama takip süresi  $7,70 \pm 3,50$  ay idi. Preoperatif ortalama EDGK  $0,90 \pm 0,73$ , postoperatif ortalama EDGK  $0,96 \pm 1,37$  LogMAR idi. Postoperatif 2 olguda (olgu 1 ve 2) medikal tedavi ile kontrol altına alınabilen GİB yüksekliği saptandı. Postoperatif MKK artışı ortalama  $19,50 \pm 9,10 \mu\text{m}$ , GİL-endotel arası mesafe  $3,27 \pm 0,80 \text{ mm}$  idi. İki olguda (olgu 2 ve 3) medikal tedavi ile düzelen geçici korneal ödem saptandı. Bir olguda (olgu 1) KMÖ, 1 olguda (olgu 3) RD görüldü.

İstatistiksel değerlendirmede toplam 30 hastada, EDGK değerlerinde ameliyat sonrasında ameliyat öncesine göre anlamlı artış saptandı ( $p=0,003$ ). Ameliyat öncesi ve sonrası GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,070$ ). MKK değerlerinde, ameliyat sonrasında ameliyat öncesi göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ( $p<0,05$ ).

Tablo 2'de olguların preoperatif-postoperatif EDGK, GİB, MKK ve postoperatif GİL-endotel arası mesafe değerleri ve Tablo 3'te ise olgularda preoperatif oküler travma, makülopati varlığı ve postoperatif gelişen komplikasyonlar görülmektedir.

**Tablo 2** Preoperatif-postoperatif EDGK, GİB, MKK ve postoperatif GİL-endotel arası mesafe değerleri.

	Preop. EDGK	Postop. EDGK	Preop. GİB	Postop. GİB	Preop. MKK	Postop. MKK	Postop. GİL-End.
Grup 1							
Olgu 1	0,40	0,30	16	18	525	538	3,28
Olgu 2	0,54	0,30	16	18*	540	540	3,27
Olgu 3	0,80	0,40	12	10	484	510	2,78
Ortalama	0,58±0,20	0,33±0,57	14,6±2,30	15,3±4,60	516,3±28,90	529,3±16,70	3,11±0,28
Grup 2							
Olgu 1	0,54	0,20	14	11	565	595	2,79
Olgu 2	3,00	0,10	17	7	470	475	3,11
Olgu 3	2,00	2,00	22*	17*	520	538	2,36
Olgu 4	3,00	2,00	9	12	530	550	2,95
Olgu 5	3,00	0,40	40*	12	500	505	2,21
Olgu 6	3,00	1,30	13	10	525	540	2,83
Olgu 7	3,00	0,40	12	13	530	532	2,91
Olgu 8	2,00	0,00	19	16*	530	545	3,06
Ortalama	2,44±0,89	0,80±0,84	18,20±9,70	12,20±3,10	521,20±27,3	535±34,70	2,77±0,32
Grup 3							
Olgu 1	0,30	0,10	14	15	520	528	3,61
Olgu 2	0,10	0,00	15	18	585	585	3,31
Olgu 3	0,54	2,00	18*	16*	550	560	3,41
Olgu 4	0,40	0,30	12	11	528	530	3,03
Olgu 5	0,70	0,18	12	11	555	565	3,08
Olgu 6	0,30	0,20	12	15	570	580	2,21
Olgu 7	0,50	0,50	10	12	530	538	2,29
Olgu 8	0,70	0,30	13	15	540	550	3,32
Olgu 9	0,54	0,40	12*	16*	590	595	3,28
Olgu 10	0,50	0,50	13	12	560	568	3,16
Olgu 11	0,54	0,30	16*	15*	510	517	3,21
Olgu 12	0,70	0,30	12	9	525	534	3,19
Olgu 13	0,54	0,30	16	10	560	570	3,12
Olgu 14	0,40	0,18	17*	13*	520	530	3,06
Olgu 15	1,30	2,00	13*	10*	495	505	3,11
Ortalama	0,53±0,26	0,50±0,62	13,60±2,20	13,20±2,70	543,5±27,50	550,3±26,70	3,09±0,37
Grup 4							
Olgu 1	2,00	0,20	19	18*	505	525	3,28
Olgu 2	0,54	0,54	14*	10*	585	600	3,31
Olgu 3	0,54	0,10	11	12	525	528	3,15
Olgu 4	0,54	3,00	14	12	580	620	3,34
Ortalama	0,90±0,73	0,96±1,37	14,5±3,30	13,0±3,40	548,7±39,80	568,2±48,90	3,27±0,80
pY değeri (30 Olgu)	0,003		0,070		0,000		

Preop. EDGK: Preoperatif en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (LogMAR), Postop. EDGK: Postoperatif en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (LogMAR), Preop. GİB: Preoperatif göz içi basıncı (mmHg), Postop. GİB: Postoperatif göz içi basıncı (mmHg), Preop. MKK: Preoperatif merkezi korneal kalınlık (µm), Postop. MKK: Postoperatif merkezi korneal kalınlık (µm), Postop. GİL-End: Postoperatif GİL-endotel arası mesafe(mm) \*Medikal tedavi ile göz içi basıncı. Y: Wilcoxon signed rank test. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

**Tablo 3** Preoperatif oküler travma, makulopati varlığı ve postoperatif gelişen komplikasyonlar

	Travma	Mak.	KÖ	AP	EP	Üveit	KMÖ	RD	DS
Grup 1									
Olgu 1	+		+			+	+		
Olgu 2			+	+			+		
Olgu 3		+	+						+
Grup 2									
Olgu 1									
Olgu 2			+						+
Olgu 3	+		+						+
Olgu 4		+	+	+	+				
Olgu 5		+							
Olgu 6		+	+	+	+		+		+
Olgu 7		+							
Olgu 8			+		+				
Grup 3									
Olgu 1			+			+			+
Olgu 2	+								
Olgu 3	+	+		+	+	+		+	
Olgu 4		+	+		+				
Olgu 5									
Olgu 6									
Olgu 7							+		
Olgu 8				+	+				
Olgu 9		+	+	+					+
Olgu 10			+				+		
Olgu 11			+						
Olgu 12			+	+					
Olgu 13		+							
Olgu 14			+	+	+				
Olgu 15		+			+				+
Grup 4									
Olgu 1								+	
Olgu 2			+	+					
Olgu 3		+	+	+			+		
Olgu 4	+								

Travma.: Preoperatif oküler travma varlığı, Mak.: Preoperatif makulopatiği varlığı, KÖ: Korneal ödem, AP: Açıda pigment dispersiyonu, EP: Endotelde pigment dispersiyonu, KMÖ: Kistoid makuler ödem, RD: Retina dekolmanı, DS: Desantralizasyon.

## TARTIŞMA

Kapsül ve/veya zonül desteğinin yetersiz olduğu durumlarda açılı destekli ÖKL, iris destekli ÖKL veya iris sütürlü AKL, skleral sütürlü AKL sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Literatürde kontrol grubu yokluğu nedeniyle, hangi GİL implantasyon yönteminin seçileceği konusunda görüş birliği yoktur ve tekniklerin birbirine belirgin üstünlükleri gösterilememiştir.<sup>4,5</sup> Kapsül ve/veya zonül yetmezliğinde primer GİL implantasyonunda postoperatif EDGK seviyesinin 0,3 LogMAR ve üzerinde olması en önemli başarı kriteri olarak kabul edilmektedir.<sup>3-5</sup> Primer açılı destekli ÖKL implantasyonunda 0,3 LogMAR ve üzeri EDGK %65-82, primer skleral sütürlü AKL implantasyonunda ise %53,8-100 oranında bildirilmiştir.<sup>5</sup> Komplike katarakt cerrahisi sonrasında, primer açılı destekli ÖKL ve skleral sütürlü AKL karşılaştırmasında iki yöntem arasından anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>6</sup> Çalışmamızda, postoperatif EDGK primer implantasyon yapılan Grup 1'de 2 olguda (%33,3) 0,3 LogMAR ve üzeri; grup 2'de 3 olguda (%37,5) 0,3 LogMAR ve üzeri, 3 (%37,5) olguda ise 1,00 LogMAR ve altında saptandı. EDGK 1,00 LogMAR ve altında olan bir olguda preoperatif makülopati, bir olguda postoperatif KMÖ, bir olguda ise glokom progresyonuna bağlı optik atrofi saptandı.

Sekonder açılı destekli ÖKL implantasyonunda 0,3 LogMAR ve üzeri EDGK %50-93, skleral sütürlü AKL implantasyonunda ise %53,8-77,8 oranında bildirilmiştir.<sup>5</sup> Sekonder iris sütürlü AKL implantasyonunda hastaların %93,8'inde postoperatif EDGK, preoperatif EDGK'ye eşit veya daha fazla saptanmıştır.<sup>7,8</sup> Sekonder iris sütürlü 46 göz üzerinde yapılan çalışmada, %95,7 hastada postoperatif EDGK, preoperatif EDGK ile aynı veya artmış olduğunu saptanmıştır.<sup>9</sup> Literatürde sekonder GİL implantasyonunda EDGK'nin az olmasının en sık nedeni KMÖ olarak bildirilmektedir ancak çalışmamızda sekonder İSGİL implantasyon grubunda literatürden farklı olarak postoperatif EDGK, preoperatif EDGK'den düşük olan 2 hastanın birinde RD değerinde ise total optik atrofi saptandı. Grup 4'te ise 2 olguda postoperatif EDGK seviyesinde artış, 1

olguda ise RD, 1 olguda ise KMÖ nedeniyle postoperatif EDGK'de artış saptanmadı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde postoperatif EDGK'de preoperatif EDGK seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p=0,003). İSGİL implantasyon yöntemi, görme değerleri açısından kapsül ve/veya zonül yetmezliği olan olgularda uygulanabilecek bir yöntemdir.

Literatürde MKK artışı ile korneal dekompanseasyon arasında ilişki bildirilmesine rağmen<sup>10</sup>, birçok çalışmada MKK değişiminin kornea endotel fonksiyonunu göstermediği, kornea endotel fonksiyonunu saptamak için, endotel hücre morfolojisi ve sayımının yapılması gerektiği bildirilmiştir.<sup>11,12</sup> Çalışmamızın zayıf yanı endotel hücre sayımının değerlendirilememesidir. Ancak olgularda saptanan MKK artışı klinik olarak anlamlı değildi ve hiçbir hastada korneal dekompanseasyon görülmedi. ÖKL implantasyonunda, GİL'in kornea endoteline yakınlığı nedeni ile korneal dekompanseasyon riski mevcuttur. İris destekli GİL implantasyonunda ise pigment dökülmesine bağlı gelişen kronik enflamasyon kornea hasarına neden olabilmektedir.<sup>13,14</sup> GİL-endotel arası mesafe UBM ile iris destekli ÖKL implantasyonunda ortalama 1,85 mm, kapsül içi AKL implantasyonunda ortalama 3,72 mm<sup>15</sup>, iris sütürlü AKL implantasyonunda ortalama 3,84 mm<sup>16</sup>, skleral sütürlü AKL implantasyonunda ise ortalama 3,47 mm bildirilmiştir.<sup>17</sup> Çalışmamızda GİL-endotel arası mesafe 2,21-3,61 mm arasında saptandı. GİL haptiklerinin iris planı arkasında kalması ve optiğin endotelden uzak yerleşimi nedeniyle korneal komplikasyon riskinin azaldığını düşünmekteyiz. Ancak bu konuda karar verebilmek için daha uzun takip süresine ve endotel hücre sayımına ihtiyaç vardır.

Açılı destekli ÖKL'de de irise temas nedeniyle pigment dökülmesi ve üveit gelişimi görülebilmektedir.<sup>4</sup> İris destekli GİL implantasyonunda, GİL'in irise kronik sürtünmesi sonucu iris pigment dökülmesinin olabileceği bildirilmektedir.<sup>18-20</sup> Glokom progresyonu açılı destekli ÖKL implantasyonunda sık karşılaşılan bir durumdur.<sup>4,5,21,22</sup> İris destekli GİL implantasyonlarında pigment dökülmesine

bağlı sekonder glokom ve kronik enflamasyon sonucunda da KMÖ gelişimi görülebilmektedir.<sup>16,18</sup> Çalışmamızda, gonyoskopik muayenede açıda ve endotelde ılımlı pigment dispersiyonu görülmesine rağmen, grup 1'de 1 olguda, grup 3'te 2 olguda üveit saptandı. Ayrıca 2 olguda (grup 1-olgu 2, grup 4-olgu 2) açıda pigment dispersiyonu ve medikal tedavi ile kontrol edilebilen GİB yüksekliği saptandı. Postoperatif GİB ve glokom progresyonu açısından İSGİL implantasyon yönteminin, iris destekli bir yöntem olmasına rağmen kısa dönem sonuçlar açısından güvenilir olduğunu düşünmekteyiz.

Postoperatif EDGK'yi etkileyen en önemli faktörün KMÖ gelişimi olduğu bildirilmektedir.<sup>4,5</sup> Literatürde komplike FE cerrahisinde KMÖ sıklığı %6,8-%10, intrakapsüler katarakt ekstraksiyonunda ise % 2-7,6 oranında bil oranında bildirilmektedir.<sup>23-25</sup> İris destekli GİL'in irise sürtünmesi sonucu oluşturduğu kronik enflamasyonun KMÖ'yü artırdığı düşünülmektedir.<sup>18,26</sup> Başka bir çalışmada ise iris sütürlü AKL'de, skleral sütürlü AKL ve açılı destekli ÖKL'ye göre daha az oranda KMÖ geliştiği bildirilmiştir.<sup>27</sup> Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, grup 1'de 2 olguda, grup 2'de 1 olguda, grup 3'de 2 olguda, grup 4'de 1 olguda postoperatif KMÖ görüldü. Postoperatif gelişen KMÖ'nün cerrahi esnasında oluşan vitreus kaybına veya GİL implantasyonu nedeniyle enflamasyona mı bağlı olduğu tartışmalıdır. Bu konuda karar verebilmek için daha uzun takip süresine ihtiyaç vardır.

Literatürde özellikle skleral sütürlü AKL'de sütür geçişleri esnasında retinanın hasar görmesi sonucu RD daha sık görülmektedir. GİL implantasyonu esnasında, vitreusun traksiyona uğraması da RD'ye neden olabilir.<sup>28</sup> Çalışmamızda 2 olguda (grup 3-olgu 3, grup 4-olgu 3) RD görüldü. Literatürde GİL desantralizasyonu tüm GİL implantasyon yöntemlerinde görülen en genel postoperatif komplikasyon olarak bildirilmektedir.<sup>4,5</sup> Özellikle sütürlü AKL'de sütür gevşemesine bağlı GİL desantralizasyonu görülebilmektedir.<sup>9</sup> Çalışmamızda 7 olguda (%23,3) iridotomilerin geniş açılması, 180° karşılıklı olarak açılmaması veya

geniş açılan iridotomiden haptiğin sütüre edilmemesine bağlı olarak desantralizasyon gelişti. Ancak iris posterioru veya skleral sütürlü implantasyon yöntemlerinde, GİL desantralize olduğunda vitre içine düşebilirken, İSGİL implantasyonunda GİL ön kamarada kalmakta ve basit bir yöntem ile GİL haptiği irise sütüre edilerek santralizasyon sağlanmaktadır. İSGİL tekniğinde desantralizasyon gelişimini önlemek için, iridotomiler aralarında 6,5-7 mm mesafe olacak şekilde 1800 karşılıklı olarak açılmalı, iridotomi açıklığı geniş olan gözlerde haptiklerden biri veya her ikisi irise sütüre edilmelidir.

GİL sublukse ise repozisyon yapılabilir ya da hasarlı ise çıkarılması gerekebilir.<sup>29</sup> Sublukse GİL irise veya skleraya sütüre edilebilmektedir.<sup>30-32</sup> Çalışmamızda da GİL stabilizasyon grubunda olguların kendi GİL'i ön kamaraya alınarak İSGİL tekniği ile santralizasyon sağlanmıştır. İSGİL implantasyon tekniğinin GİL'i çıkarmadan tekrar stabilizasyon sağlanabilmesi yöntemin başarılı bir yönüdür.

GİL implantasyon yöntemi seçiminde, gözün preoperatif durumu, hekimin tecrübesi ve eldeki teknik donanımlar önem kazanmaktadır. İSGİL implantasyon tekniğinde, katlanabilir hidrofobik AKL kullanılmakta, özel tasarım GİL gereksinimi olmamaktadır. Çalışmamızda, olgu sayısı ve takip süresi sınırlıdır. İSGİL implantasyon tekniğine bağlı gelişen komplikasyonların ve cerrahi ile ilgili güçlüklerin tam olarak ortaya konabilmesi için daha fazla olgu üzerinde ve daha uzun takip süreli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Ancak İSGİL implantasyon tekniğinin kapsül ve/veya zonül yetmezlikli olgularda nispeten uygulanması kolay olması, fazla cerrahi tecrübe gerektirmemesi, özel donanım GİL gerektirmemesi, kısa operasyon süresi nedeniyle diğer GİL implantasyon yöntemlerine alternatif bir teknik olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

- Vargas LG, Peng Q, Escobar-Gomez M, et al. Overview of modern foldable intraocular lenses and clinically relevant anatomy and histology of the crystalline lens. *International Ophthalmology Clinics*; 41. Epub ahead of print 2001. DOI: 10.1097/00004397-200107000-00003.
- Allen D, Vasavada A. Cataract and surgery for cataract. *British Medical Journal*; 333. Epub ahead of print 2006. DOI: 10.1136/bmj.333.7559.128.
- Dick HB, Augustin AJ. Lens implant selection with absence of capsular support. *Current Opinion in Ophthalmology*; 12. Epub ahead of print 2001. DOI: 10.1097/00055735-200102000-00009.
- Por YM, Lavin MJ. Techniques of intraocular lens suspension in the absence of capsular/zonular support. *Surv Ophthalmol*; 50. Epub ahead of print 2005. DOI: 10.1016/j.survophthal.2005.06.010.
- Wagoner MD, Cox TA, Ariyasu RG, et al. Intraocular lens implantation in the absence of capsular support: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*; 110. Epub ahead of print 2003. DOI: 10.1016/S0161-6420(02)02000-6.
- Chan TCY, Lam JKM, Jhanji V, et al. Comparison of outcomes of primary anterior chamber versus secondary scleral-fixated intraocular lens implantation in complicated cataract surgeries. *Am J Ophthalmol*; 159. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.10.016.
- Höh H, Ruprecht K, Nikoloudakis N, et al. Preliminary results following implantation of iris-suture-fixated posterior-chamber lenses. *Ger J Ophthalmol*; 2.
- Navia-Aray EA. Suturing a posterior chamber intraocular lens to the iris through limbal incisions: Results in 30 eyes. *J Refract Corneal Surg*; 10. Epub ahead of print 1994. DOI: 10.3928/1081-597x-19940901-16.
- Condon GP. Simplified small-incision peripheral iris fixation of an AcrySof intraocular lens in the absence of capsule support. *J Cataract Refract Surg*; 29. Epub ahead of print 2003. DOI: 10.1016/S0886-3350(03)00218-9.
- Cheng H. Positive Correlation of Corneal Thickness and Endothelial Cell Loss. *Archives of Ophthalmology*; 106. Epub ahead of print 1988. DOI: 10.1001/archophth.1988.01060140066026.
- Ravalico G, Botteri E, Baccara F. Long-term endothelial changes after implantation of anterior chamber intraocular lenses in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*; 29. Epub ahead of print 2003. DOI: 10.1016/S0886-3350(02)02052-7.
- Güell JL, Velasco F, Malecaze F, et al. Secondary Artisan-Verisyse aphakic lens implantation. *J Cataract Refract Surg*; 31. Epub ahead of print 2005. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.06.047.
- Carlson AN, Stewart WC, Tso PC. Intraocular lens complications requiring removal or exchange. *Surv Ophthalmol*; 42. Epub ahead of print 1998. DOI: 10.1016/S0039-6257(97)00140-9.
- Escobar-Gomez M, Arthur SN, Apple DJ, et al. Evolution of surgical techniques and intraocular lens designs for the developing world. *International Ophthalmology Clinics*; 41. Epub ahead of print 2001. DOI: 10.1097/00004397-200107000-00014.
- Gicquel JJ, Guigou S, Bejjani RA, et al. Ultrasound biomicroscopy study of the Verisyse aphakic intraocular lens combined with penetrating keratoplasty in pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refract Surg*; 33. Epub ahead of print 2007. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.11.017.
- Mura JJ, Pavlin CJ, Condon GP, et al. Ultrasound Biomicroscopic Analysis of Iris-Sutured Foldable Posterior Chamber Intraocular Lenses. *Am J Ophthalmol*; 149. Epub ahead of print 2010. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.08.022.
- Loya N, Lichter H, Barash D, et al. Posterior chamber intraocular lens implantation after capsular tear: Ultrasound biomicroscopy evaluation. *J Cataract Refract Surg*; 27. Epub ahead of print 2001. DOI: 10.1016/S0886-3350(01)00786-6.
- Baykara M, Ozcetin H, Yilmaz S, et al. Posterior Iris Fixation of the Iris-Claw Intraocular Lens Implantation through a Scleral Tunnel Incision. *Am J Ophthalmol*; 144. Epub ahead of print 2007. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.06.009.
- Stutzman RD, Stark WJ. Surgical technique for suture fixation of an acrylic intraocular lens in the absence of capsule support. *J Cataract Refract Surg*; 29. Epub ahead of print 2003. DOI: 10.1016/S0886-3350(03)00054-3.
- Condon GP, Masket S, Kranemann C, et al. Small-Incision Iris Fixation of Foldable Intraocular Lenses in the Absence of Capsule Support. *Ophthalmology*; 114. Epub ahead of print 2007. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.04.018.
- Lyle WA, Jin JC. Secondary intraocular lens implantation: Anterior chamber vs posterior chamber lenses. *Ophthalmic Surg*; 24. Epub ahead of print 1993. DOI: 10.3928/1542-8877-19930601-04.
- Bellucci R, Morselli S. Optimizing higher-order aberrations with intraocular lens technology. *Current Opinion in Ophthalmology*; 18. Epub ahead of print 2007. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3280121af1.
- Konstantopoulos A, Yadegarfar G, Madhusudhana K, et al. Prognostic factors that determine visual outcome following cataract surgery complicated by vitreous loss. *Eur J Ophthalmol*; 19. Epub ahead of print 2009. DOI: 10.1177/112067210901900212.
- Onal S, Gozum N, Gucukoglu A. Visual Results and Complications of Posterior Chamber Intraocular Lens Implantation after Capsular Tear during Phacoemulsification. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging*; 35. Epub ahead of print 2004. DOI: 10.3928/1542-8877-20040501-09.
- Mentes J, Eragun T, Afrashi F, et al. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica*; 217. Epub ahead of print 2003. DOI: 10.1159/000073070.
- Kleinmann G, Apple DJ, Mackool RJ. Recurrent iritis after implantation of an iris-fixated phakic intraocular lens for the correction of myopia. Case report and clinicopathologic correlation. *J Cataract Refract Surg*; 32. Epub ahead of print 2006. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.02.079.
- Schein OD, Kenyon KR, Steinert RF, et al. A Randomized Trial of Intraocular Lens Fixation Techniques with Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology*; 100. Epub ahead of print 1993. DOI: 10.1016/S0161-6420(93)31458-2.
- Lee J, Lee JH, Chung H. Factors contributing to retinal detachment after transscleral fixation of posterior chamber intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*; 24. Epub ahead of print 1998. DOI: 10.1016/S0886-3350(98)80269-1.
- Holt DG, Young J, Stagg B, et al. Anterior chamber intraocular lens, sutured posterior chamber intraocular lens, or glued intraocular lens: Where do we stand? *Current Opinion in Ophthalmology*; 23. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834cd5e5.
- Lorenzi U, Parrat E, Grondin C, et al. Saving the Posterior Dislocated Intraocular Lens: The 'air Support Technique' for Iris Fixation. *Retina*; 39. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001712.
- Paris CL, Blinder KJ. Managing Dislocated IOLs. *Ophthalmology*; 99. Epub ahead of print 1992. DOI: 10.1016/S0161-6420(13)31800-4.
- Kirk TQ, Condon GP. Simplified ab externo scleral fixation for late in-the-bag intraocular lens dislocation. *J Cataract Refract Surg*; 38. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.08.018.
- Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan 24.12.2012 tarih ve 15 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.



# COVID-19 Aşısı için Ödeme İstekliliği

## Willingness to Pay for COVID-19 Vaccine

Pınar Yalçın Balçık<sup>1</sup>, Yunus Emre Karataş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü Sağlık Politikası ve Ekonomisi A.B.D., Beytepe, Ankara

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, Beytepe, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Yunus Emre Karataş**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Yerleşkesi, Altındağ, Ankara

T: +90 507 589 68 14 E-mail: [yek.karatas@hotmail.com](mailto:yek.karatas@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 09.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 09.11.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mailler:

Pınar Yalçın Balçık <https://orcid.org/0000-0001-7949-5779>, [pyalcin@hacettepe.edu.tr](mailto:pyalcin@hacettepe.edu.tr)

Yunus Emre Karataş <https://orcid.org/0000-0001-6488-1685>, [yekaratas@ankara.edu.tr](mailto:yekaratas@ankara.edu.tr)

Cite this article/Atf: Yalçın Balçık P, Karataş YE. COVID-19 aşısı için ödeme istekliliği Sakarya Tıp Dergisi 2022, 12(4):747-755 DOI: 10.31832/smj.1085235

### Öz

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), etkili tedavilere ek olarak pandemi kontrol edilebilmek için aşılarda geliştirilmesi önceliğini vurgulamaktadır. Etkili sağlık politikalarının belirlenmesi için COVID-19 aşılmasının kabul edilebilirliğinin ve aşı için ödeme istekliliğinin bilinmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma, bireylerin COVID-19 aşısı için ödeme istekliliğini ve ödeme istekliliğini etkileyen etmenleri ortaya koymayı amaçlamaktadır. Çalışmada, COVID-19 aşısı için ödeme istekliliğini inceleyen araştırmalar sistematik olarak derlenmiştir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar katılımcıların yüksek oranda aşılanma niyetinin olduğunu ve COVID-19 aşısı için ödeme istekliliğinin 6,81-291 USD arasında değiştiğini göstermektedir. Aylık gelirin daha yüksek olması ve COVID-19 ile enfekte olma riskinin daha yüksek algılanması ödeme istekliliği ile ilişkili bulunmuştur. Bireylerin COVID-19 aşı maliyetine gelirleri ölçüsünde katkı sağlamasının kamu sağlık harcaması üzerindeki yükü azaltabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, yeterince yüksek bir aşı kapsamı elde etmek için aşılarda sübvans edilmesinin gerekmektedir.

Anahtar kelimeler

Ödeme İstekliliği; COVID-19; Aşı

### Abstract

World Health Organization (WHO) emphasizes the priority of developing vaccines to control the pandemic in addition to effective treatments. It is considered important to know the acceptability of the COVID-19 vaccines and the willingness to pay for the vaccine in order to determine effective health policies. This study aims to reveal the factors affecting the willingness and individuals' willingness to pay for the COVID-19 vaccine. In the study, research examining the willingness to pay for the COVID-19 vaccine was systematically reviewed. Studies conducted in different countries show that participants have a high rate of vaccination intention and their willingness to pay for COVID-19 vaccine varies between 6.81-291 USD. Higher monthly income and higher perceived risk of being infected with COVID-19 were associated with willingness to pay. It is thought that the contribution of individuals to the cost of COVID-19 vaccine to the extent of their income can reduce the burden on public health expenditures. However, vaccines need to be subsidized to achieve sufficiently high vaccine coverage.

Keywords: Willingness to Pay; COVID-19; Vaccine



## GİRİŞ

SARS-CoV-2 Çin'in Wuhan şehrinde açıklanamayan pnömoni vakaları kaydedildiğinde ortaya çıkmıştır. Geriye dönük yapılan araştırmalar, Aralık 2019'da hastalığın başlangıcı olan ek vakaları tespit etmiştir. Bulgular, bunun Coronaviridae ailesine ait pozitif sarmallı bir RNA virüsü olduğunu ve insanlar için yeni olduğunu göstermiştir.<sup>1</sup> Sonuç olarak 7 Ocak 2020 tarihinde belirlenen bu yeni virüs Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak adlandırılmakla birlikte pandemi olarak ilan edilmiştir.<sup>1</sup>

Dünyanın dört bir yanındaki bilim insanları, COVID-19'un tedavi yöntemini keşfetmek ve geliştirmek için çalışmaktadır.<sup>2</sup> Bununla birlikte DSÖ AR-GE Planı, etkili tedavilere ek olarak pandemiyi kontrol edebilmek için aşıların geliştirilmesi önceliğini vurgulamıştır.<sup>3</sup> COVID-19 vakası ortaya çıktıktan 65 gün sonra bilim insanları virüsün genetik dizisini tespit etmişlerdir. Bunun üzerine aşı geliştiricileri hem virüsü inaktif forma sokmaya hem de ham genetik kodları (DNA veya RNA yaklaşımı) bağışıklık sistemine savaştığını öğretecek virüs proteinleri enjekte edilmesi çalışmalarına başlamışlardır.<sup>4</sup> DSÖ kaynaklarına göre dünya genelinde 330'dan fazla SARS-COV-2/COVID-19 aşı adayı bulunmaktadır. Bu çalışmaların önemli bir kısmı henüz klinik öncesi araştırmalar arasında yer almaktadır.<sup>5</sup>

Şu anda acil kullanım onayı alan ve dünyada uygulamada olan aşılar ile geliştirme aşamasında bulunan diğer aşılarla yönelik etkili sağlık politikalarının belirlenmesi noktasında COVID-19 aşısının kabul edilebilirliğinin ve aşı için ödeme istekliliğinin bilinmesi önemlidir.<sup>6</sup> COVID-19 aşısının tanıtımı ve tedariki için yapılacak planlamada, aşının maliyetinin hangi kesim tarafından karşılanması gerektiği, kamunun aşı maliyetini ne dereceye kadar sübvansesi gerektiği gibi hususların değerlendirilmesi önemlidir.<sup>7</sup> Bu bağlamda bu çalışmada öncelikle ödeme istekliliğinden bahsedilmiş, ardından COVID-19 aşısı ödeme istekliliği ile ilgili yapılan çalışmalar incelenmiştir. COVID-19 aşısına yönelik politikalar belirlenirken, aşı maliyetinin ne

kadarının bireylerden elde edilen katkı payları ile sağlanabileceğinin bilinmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

## Ödeme İstekliliği -Willingness to Pay- (WTP)

İyi bir fiyatlandırma stratejisi uygulamak için müşterilerin ödemeye hazır oldukları para miktarının iyi tahmin edilmesi gerekmektedir. Tüketicilere sunulan farklı fiyatlar mal/hizmet aleyhinde veya lehinde tercih olanağı sağlamaktadır. Doğru fiyatın belirlenmesi en zor şeylerden biridir. En temel anlamıyla ödemeye istekliliği, kişinin bir mal/hizmet için ödemeyi kabul etmeye hazır olduğu en yüksek fiyattır.<sup>8</sup> Yani ödeme istekliliği temel olarak bir mal ya da hizmet için tüketicinin katlandığı maliyeti; mal ya da hizmetin tüketici nezdindeki değerini yansıtmaktadır. Bu noktada bireylerin sağlık düzeylerini iyileştirmek ve ölüm riskini azaltmak için ödemeye razı olduğu değer ödeme istekliliği yaklaşımı ile açıklanmaktadır.<sup>9</sup> Ekstra-refahçı görüşe göre sağlık; bir müdahaleden beklenen yararı ölçmeyi sağlayan ödeme istekliliğinden fazlaca etkilenmektedir.<sup>10</sup> Maliyet-fayda analizlerinde yaygın olarak kullanılan ödeme istekliliği politikacılar için bütünlükçü değerlendirmelere imkân sağlamanın yanında politikacılara uygulamada olan politikaların finansal sürdürülebilirliği hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.<sup>11</sup> Ancak bu yaklaşım kişi sağlığını ve yaşam kalitesini parasal olarak ölçülediğinden beraberinde etik kaygılar da barındırmaktadır.<sup>10</sup> Literatürde sağlık alanında; tedavi hizmetleri, sağlık sigortası, danışmanlık hizmetleri ve aşı gibi birçok ana başlık için ödeme istekliliği çalışmaları bulunmaktadır.<sup>12,13,14</sup> Şekil 1'de ödeme istekliliği tahmini için uygulanan yöntemler gösterilmektedir. Sağlık alanında yapılan söz konusu ödeme istekliliği çalışmaları genellikle müşteri anketleri aracılığı ile tahmin edilmektedir.



Şekil 1. Ödeme istekliliği tahmini için kullanılan yöntemlerin sınıflandırılması.<sup>8</sup>

Ödeme istekliliğini ortaya çıkarmadaki bilinen en eski yöntem tüketicilere doğrudan anket uygulamaktır. Bireylere sunulan sağlık hizmetleri için ne kadar ödemeye razı oldukları, eşik değerler belirlenerek aşamalı şekilde satın almaktan vazgeçtikleri noktaya kadar sorularak anketler gerçekleştirilmekte ve nihayetinde sunulan sağlık hizmeti için ödeme istekliliği ortaya çıkarılmaktadır. Örneğin katılımcılara teklif edilen sağlık hizmeti veya ürünün doğasına göre “..... için en fazla ne kadar ödemeye razı olursunuz?” diye sorulabilmektedir.<sup>15</sup> Veyahut, katılımcılara rastgele bir tutar teklif edilerek teklif edilen tutarı ödemeye istekli olup olmadıkları sorulmakta, cevap evet ise katılımcıya daha yüksek tutar teklif edilip ödeyip ödemeyeceği, cevabı hayır ise daha düşük bir tutar teklif edilerek bu tutar için ödemeye istekli olup olmadığı sorularak çalışmalar tasarlanmaktadır.<sup>16</sup>

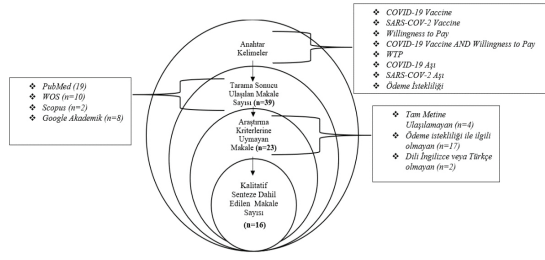
Sağlık hizmetlerinin sunumu ve finansmanı açısından ülkeler farklı strateji ve yöntemleri uygulamaktadır. Özellikle sağlık hizmetleri finansmanının kamu tarafından karşılandığı sistemlerde ekonomik açıdan sağlık hizmetlerinin bir piyasa fiyatının olmadığı düşünülmektedir. Ancak WTP bir bireysel davranış biçimi olarak literatürde yerini almaktadır ve WTP araştırmalarının yapılması politika yapıcılar/karar vericiler için önemli kanıtlar sunmaktadır.<sup>17</sup> Kişinin bir hastalığa yakalanmasında; hastaneye yatış dahil olmak üzere aldığı tüm tıbbi bakım giderleri doğrudan bir maliyet ortaya çıkarırken hastalık aşamasında geçirilen fakat esasında üretken olunması gereken zaman dolaylı maliyetlere sebebiyet vermektedir.<sup>18</sup> Aşı için ödeme istekliliği bireylerin hastalık durumunda meydana gelebilecek doğrudan ve dolaylı maliyetlerden kaçınmak için razı ol-

dukları değeri yansıtmaktadır.<sup>19</sup> Bireylerin olası bir COVID-19 hastalığında ortaya çıkacak doğrudan ve dolaylı maliyetlerden kaçınmak için aşıya ne kadar ödeme yapma eğiliminde olduklarının tespit edilmesi sağlık politikaları açısından önemlidir.

Bu gerekçeler ışığında bu çalışmada farklı ülkelerde yapılan çalışmalara dayalı olarak yetişkinlerin COVID-19 aşısı için ödeme istekliliğini incelemiştir. Çalışmada bireylerin COVID-19 aşısı için ödeme yapmaya istekli oldukları eşik değerini belirlemek ve ödeme yapma istekliliğini etkileyen etmenleri ortaya koyarak sağlık politikalarının oluşturulmasında katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

## YÖNTEM

Bu çalışmada COVID-19 aşısı için yetişkinlerin ödeme istekliliğini incelemek amacıyla Haziran 2021 tarihinde PubMed, Web of Science (WOS), Scopus ve Google Akademik isimli bilgisayar destekli arama motorlarından İngilizce “COVID-19 Vaccine”, “SARS-COV-2 Vaccine”, “Willingness to Pay”, “WTP”, “COVID-19 Vaccine AND Willingness to Pay”, Türkçe “COVID-19 Aşı”, “SARS-COV-2 Aşı” ve “Ödeme İstekliliği” anahtar kelimeler kullanılarak tarama yapılmıştır. Yapılan taramalar neticesinde çalışmanın anahtar kelimelerine uygun olacak şekilde PubMed’den 19 adet araştırmaya WOS’tan 10 adet araştırmaya (WOS’ta bulunup PubMed’de bulunmayan), Scopus’tan 2 adet araştırmaya (Scopus’ta bulunup WOS ve PubMed’de bulunmayan) ve son olarak Google Akademik’ten 8 adet araştırmaya (Google Akademik’te bulunup Scopus, WOS ve PubMed’de bulunmayan) ulaşılmıştır. Araştırmanın süreci Şekil 2’de gösterilmektedir.



Şekil 2. Araştırma Süreci

Şekilde görüldüğü üzere tarama sonucu elde edilen araştırmalar çalışma konusu ve amacına uygun olacak şekilde ikinci bir değerlendirmeye alınmıştır. Araştırmalardan tam metnine ulaşamadığı için (n=4), ödeme istekliliği ile ilgili olmadığı ya da aşı etkinliği ve koruması farklı olan iki farklı aşı için ödeme istekliliği amacıyla tasarlanmış çalışma olduğu için (n=17); ve tam metninin dili İngilizce veya Türkçe olmadığı için (n=2) olmak üzere toplam 23 çalışma değerlendirme dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak kesitsel türde toplumdaki tüm yetişkinleri temsil edecek şekilde tasarlanmış ve bu çalışma amacı ile anahtar kelimelerine uygun tam metnine ulaşılan İngilizce veya Türkçe yayınlanmış olan 16 araştırma kalitatif senteze dahil edilmiştir.

## BULGULAR

Bu çalışma konusu ile ilgili yapılan araştırmalar Asya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika gibi dünyanın farklı kıtalarında bulunan ülkelerde yürütülmüştür. Türkiye’de COVID-19 aşısı için ödeme istekliliği konusunda herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Kalitatif senteze dahil olan araştırmalar ve araştırma yapılan ülkelerin ekonomik ve demografik yapıları Tablo 1’de özetlenmektedir. Ülkelerin ekonomik ve demografik bilgileri Dünya Bankası’nın internet sitesinden elde edilmiştir.<sup>20</sup> İncelenen çalışmalarda COVID-19 aşısı için ödeme istekliliğinin en düşük 6,81 USD ile Hindistan’da, en yüksek ise 291 USD ile ABD’de olduğu görülmektedir.

Malezya’da COVID 19 aşısını alma niyeti ve ödeme istekliliği 1.159 katılımcı ile gerçekleştirilen kesitsel bir araştırma ile incelenmiştir. Araştırma bulgularına göre katılımcıların %94,3’ü (n=1.093) aşığı almak için niyet bildirmiştir. Genel katılımcıların bir COVID-19 aşısı için ödemeye razı oldukları tutar  $30,66 \pm 18,12$  USD’dir. Araştırma bulgularına göre hane başına geliri 457 dolardan küçük olan katılımcılar bir COVID-19 aşısı için 22,5 USD, hane başı geliri 1.830 dolar olan katılımcılar ise 37,2 USD ödemeye istekli oldukları miktardır.<sup>21</sup>

Harapan ve arkadaşları 1.359 katılımcı ile gerçekleştirdikleri kesitsel araştırmada Endonezya’da COVID-19 aşısı ödeme istekliliğini değerlendirmek ve sosyo-demografik veriler, aylık gelir ve SARS-CoV-2 ile enfekte olma riski gibi potansiyel belirleyicileri toplamak için bir dizi soru geliştirilmiştir. Katılımcılara ilk olarak COVID-19 aşısını kabul edip etmeyeceklerinin sorulduğu çalışmada 1.359 katılımcıdan 91’i (%6,6) ücretsiz olarak sağlansa bile aşığı reddedeceğini, 203’ü (%14,9) aşının ücretsiz sağlanması halinde aşı olmak istediğini, 1.065 (%78,3)’i ise COVID-19 aşısı için ödeme yapma istekliliğini belirtmiştir. Daha sonra aşı için ödeme istekliliği olan 1.065 kişiye aşı fiyatının 15,47 USD, 30,94 USD, 61,88 USD ve 123,76 olduğu 4 farklı senaryo için aşığı alıp almayacağı noktasında ödemeye razı oldukları tutar belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada ödeme istekliliğini beyan eden katılımcıların aşı için ortalama 57,20 USD ödemede bulunacağı sonuçlar arasında yer almıştır. Ayrıca toplam katılımcıların %78,4’ü aşı fiyatının 15,47 dolar, %55,4’ü 30,94 dolar, %34,4’ü 61,88 dolar ve %21,8 aşı fiyatının 123,76 dolar olduğu durumda ödemeye istekli olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Düzeltilmiş lineer regresyon modeli sonuçlarına göre aşığı ödeme istekliliğinin en güçlü belirleyicisinin aylık gelir olduğu sonucu bulgular arasında yer almaktadır.<sup>22</sup>

Çin’de COVID-19 aşı talebini ve tereddüdünü anlamak için 3.541 katılımcı ile bir kesitsel araştırma gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların 1.018’i (%28,7) kesinlikle, 1.933’ü (%54,6) ise muhtemelen aşı edineceklerini beyan etmiştir.

**Tablo 1.** Kalitatif Senteze Dahil Edilen Araştırmalar

	Araştırmanın Yapıldığı Ülke	Araştırmanın Katılımcı Sayısı	Ülke Nüfusu*	Kişi Başı GSYH	Toplam Sağlık Harcamasının GSYH Oranı**	Ödeme İstekliliği Tutarı
Wong et al., 2020	Malezya	1.159	32 Milyon	11.414\$	%3,75	30,66 USD
Harapan et al., 2020	Endonezya	1.359	270 Milyon	4.135\$	%2,87	57,20 USD
Lin et al.,2020	Çin	3.541	1,3 Milyar	10.216\$	%5,35	28 USD
Cerda & García, 2021	Şili	531	19 Milyon	14.896\$	%9,14	232 USD
García & Cerda, 2020	Şili	566	19 Milyon	14.896\$	%9,14	184,72 USD
Catma & Reindl, 2021	ABD	584	328 Milyon	65.297\$	%16,8	228–291 USD
Ilesanmi, Afolabi & Uchendu, 2021	Nijerya	440	200 Milyon	2.229\$	%3,89	13,16 USD
Kabir et al., 2021	Bangladeş	697	163 Milyon	1.855\$	%2,34	7,08 USD
Han et al., 2020	Çin	2.126	1,3 Milyar	10.216\$	%5,35	46 USD
Qin, Wang, & Ni, 2021	Çin	1.188	1,3 Milyar	10.216\$	%5,35	21 USD
Muqattash, Ni-anakara & Traoret, 2020	Birleşik Arap Emirlikleri	1.109	9 Milyon	43.103\$	%4,22	Ortalama Değer Yok
Vo et al., 2021	Vietnam	495	96 Milyon	2.715\$	%5,91	85,92 USD
Goruntla et al., 2021	Hindistan	2.541	1,3 Milyar	2.099\$	%3,54	6,81-13,62 USD
Wang et al., 2021	Çin	2.058	1,3 Milyar	10.216\$	%5,35	36,8 USD
Zhang, Luo & Ma, 2021	Çin	1.179	1,3 Milyar	10.216\$	%5,35	75-149 USD
Berghea et al., 2020	Romanya	203	19 Milyon	12.913\$	%5,57	20-200 EURO
*2019 Yılı verileri						
**2018 Yılı Verileri						

Bulgular değerlendirildiğinde katılımcıların COVID-19 aşısı için razı oldukları ödeme tutarının medyanı 28 USD'dir. COVID-19 aşısı için marjinal ödeme istekliliği ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli regresyonu sonuçları hane gelirinde meydana gelen bir artışla birlikte marjinal ödeme istekliliğinde de benzer artışın yaşandığını göstermektedir.<sup>6</sup>

Cerda ve García (2021) Şili'de ağırlıklı olarak orta ve yüksek gelirli sosyoekonomik gruplarda bulunan 531 katılımcı ile COVID-19 aşısı için ödeme yapmaya istekliğinin araştırmışlardır. COVID-19 aşısı için ödeme istekliliği değeri-

ni tahmin etmeyi amaçlayan bu çalışma sonuçlarına göre katılımcıların %17'si (91 kişi) bir aşı için ödeme yapmayı reddettiğini ifade etmiştir. Aşı için ödeme isteği bildiren katılımcılar için ödeme isteği değeri 232 USD olarak bulunmuştur. Gelir, eğitim seviyesi ve COVID-19'lu aile üyelerine sahip olmak, kişilerin aşı için ödeme yapma olasılığını artırdığı da çalışma sonuçlarında yer almaktadır.<sup>23</sup> García ve Cerda (2020) bireyin COVID-19 aşısı için ödeme istekliliğini tahmin etmek ve aynı zamanda bu değerlemeyi belirleyen ana faktörleri bulmayı amaçladıkları çalışmayı Şili'de 566 katılımcıdan anket yoluyla veri toplayarak gerçekleştirmiştir. Katılımcıların 53'ü (%9,4) bir

aşı için ödeme yapmaya istekli olmayı redderken, 513 kişi (%90,6) ödeme yapmaya istekli olduklarını belirtmiştir. Analiz neticesinde kişinin bir aşı için ödeme istekliliğinin 184,72 USD olduğu sonucuna varılmıştır. Kronik hastalıkların önceden varlığı, çalışma durumu, gelir ve COVID-19 bilgisi ödeme yapma istekliliğini olumlu etkileyen faktörler olarak belirtilmektedir. Ayrıca, COVID-19 geçirip iyileşenlerin, hastalığa karşı daha fazla bağışıklık kazandığı ve ölme veya kötüleşme risklerinin daha az olduğuna inanmaları nedeniyle aşı için para ödemeye daha az istekli olacakları ifade edilmektedir.<sup>24</sup>

Catma ve Reindl (2021) ABD'de 584 katılımcıdan topladıkları verilerle ABD'deki yetişkinlerin kendileri ve çocukları için COVID 19 aşısına ödeme yapma istekliliğini araştırmıştır. Sonuçlar ebeveynlerin, kendileri adına bir aşı için 228–291 USD ve çocukları için 243–321 USD ödemeye razı olacakları ayrıca gelirin yetişkinlerin kendileri ve çocukları için bir COVID-19 aşısına ödeme yapma isteği ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, COVID-19 aşısı hükümet tarafından tam olarak sübvansede edilmemiş olsaydı, iki doz için 80 USD fiyatla Amerikalıların %76'sının kendilerini ve çocuklarını aşılama istekli olacağı çalışma bulguları arasında yer almaktadır.<sup>25</sup>

Ilesanmi, Afolabi ve Uchendu (2021) Nijerya'da 440 katılımcı ile COVID 19 aşısı için ödeme istekliliği ve algısını belirlemek amacıyla yürüttükleri çalışmada 440 katılımcıdan 81'i (%18,40) COVID 19 aşısı için ödeme yapma istekliliği belirtmiştir. Ödeme istekliliğini belirten 81 kişiden 36'sı 13,16 USD'den daha az bir tutara ödeme istekliliği gösterirken, 45'i en az 13,16 USD ödemeye isteklidir. Yine çalışma sonuçlarına göre farklı gelir dilimlerinde bulunan bireylerin COVID 19 aşısı için ödeme istekliliği anlamlı şekilde farklılaşmıştır. Özellikle mensup oldukları gelir dilimleri yükseldikçe ödeme istekliliğinin arttığı çalışma bulguları arasında yer almıştır. Yaş, eğitim seviyesi, meslek, medeni hâl ve aylık gelir de COVID 19 aşısına ödeme yapma istekliliği ile ilişkili iken etnik köken ve cinsiyetin ödeme istekliliği ile ilişkili olmadığı yürütülmüş olan bu

çalışmanın diğer bulgularıdır.<sup>7</sup>

Bangladeş'te 697 katılımcı ile anket yöntemine dayalı olarak yürütülen çalışmada COVID-19 aşısına yönelik ödeme isteği araştırılmıştır. Araştırma sonuçları katılımcıların %68,4'ünün COVID-19 aşısı için ödeme yapmaya istekli olduğunu göstermektedir. Ödemek istedikleri medyan tutarı 7,08 USD'dir. Sonuçlar ayrıca katılımcıların yarısından fazlası için (%52,2) aşının menşe ülkesinin önemli olduğunu göstermektedir. Katılımcıların üçte biri (%32,9) ise devletin sunduğu ücretsiz aşığı almaktansa özel sektörün mevcut alternatiflerinden aşı almayı tercih edeceğini belirtmiştir.<sup>26</sup>

Çin Şanghay'daki göçmenlerin COVID 19 aşısı için ödeme istekliliğinin araştırıldığı çalışmaya analiz için 2.126 katılımcı dahil edilmiştir. Analize dâhil edilen katılımcıların 1.894'ü (%89,09) başarıyla geliştirilip onay alan bir aşığı kabul edeceklerini bildirmişlerdir. COVID-19 aşısı için olumsuz görüş bildiren katılımcıların (n=232) en önemli gerekçeleri aşı güvenliği veya etkinliği ile ilgili endişeler ve aşı hakkındaki eksik bilgi olduğu bulgular arasındadır. Aşının fiyatının 31 USD olması durumunda ankete katılanların %80,81'i aşılama kabul ederken, aşının fiyatının 62 USD'ye çıkması durumunda katılımcıların yalnızca %48,37'sinin aşılama kabul ettiği sonucuna ulaşmışlardır. Söz konusu çalışmada katılımcıların COVID-19 aşısı için ödemeye hazır oldukları medyan tutar 46 USD'dir.<sup>27</sup>

Qin, Wnag ve Ni (2021); Çinli tüketicilerin COVID-19 aşısı satın alma ve bunun için ödeme yapma istekliliği araştırdıkları çalışmalarında Çin'de rastgele seçilen 1.188 katılımcıya anket uygulamışlardır. Ankete katılanların %79,41'inin aşı olmaya istekli olduğu ve bir COVID-19 aşısı için ödemeye razı oldukları ortalama tutarın 130,45 yuan (~21 USD) olduğu tespit edilmiştir. Analiz sonuçlarında yer alan diğer bulgu ise yaşlıların aşığı yaptırma konusunda daha az istekli ve aşı için fazla para ödemeye istekli olmadıklarıdır.<sup>28</sup>

Birleşik Arap Emirlikleri'nde COVID-19 aşısı için tercihine yönelik yürütülen çalışmada 1.109 katılımcıdan 279'unun (%25,16) aşısı satın almaya istekli olmadığını ifade etmiştir. Bunun yanı sıra katılımcıların %40,04'ü aşısı fiyatı 0-36,75 USD aralığında olduğunda, %13,17'si aşısı fiyatı 36,75-73,50 USD aralığında olduğunda ve %7,84'ü aşısı fiyatı 73,50-110,25 USD aralığında olduğunda ödemeye istekli olduklarını belirtmişlerdir.<sup>29</sup>

Güney Vietnam'da 495 yetişkinin COVID-19 aşısı için ödeme yapma isteklerini tahmin etmek için yürütülen çalışmada, katılımcıların COVID-19 aşısı için 85,92 ± 69,01 USD ödemeye istekli olduğu sonucuna ulaşmıştır. Erkek katılımcılar kadınlar göre daha az ödemeye istekli görünürken, kentte yaşayanlar kırdaki yaşayanlara göre daha fazla ödemeye istekli olduğu çalışmanın bir diğer bulgusudur.<sup>30</sup>

Hindistan halkı arasında COVID-19 aşısı için kabul ve ödeme istekliliğinin tahmin edicilerini belirlemek ve gelecekteki talep tahminleri ile fiyatlandırma hususları için öngörü sağlamak amacıyla 2.451 katılımcıya anket uygulanmıştır. 2.451 katılımcının %89,3'ünün COVID-19 aşısını satın almayı düşündüğü görülürken, katılımcıların %88,21'inin bir doz COVID-19 aşısı için 6,81-13,62 USD ödemeye istekli olduğu çalışma bulgularında yer almaktadır. Yine çalışmadaki regresyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde 50 ila 59 yaşları arasında, evli, kadın, orta düzeyde eğitim geçmişine sahip, aile geliri > 552,17 USD olan ve sağlık durumu makul veya kötü olarak algılanan katılımcılar, aşısı için ödeme yapma istekliliği açısından önemli ölçüde yüksek bir marjinalite göstermiştir.<sup>31</sup>

Çin'de COVID-19 aşısı için ödeme istekliliği ve finansman tercihlerinin incelendiği çalışmada toplam 2.058 katılımcının 1.879'unun (%91,3) COVID-19 aşısını satın almaya istekli oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Katılımcıların %15,7'si bireylerin COVID-19 aşısı için ceplerinden ödeme yapmamasını belirtmiştir. Ayrıca, katılımcıların %12,9'u hükümetlerin COVID-19 aşısı için ödeme yap-

ması gerektiğini belirtmektedir. Sonuç olarak katılımcıların çoğunun COVID-19 pandemisini kontrol etmek için aşısı maliyetlerinin bir kısmını ödemeye istekli olduğu saptanmıştır. COVID-19 aşısı için ödeme istekliliğinin ortalama cepten 36,8 USD (medyan 14,5 USD) olduğu sonucuna varılmıştır. Bir diğer sonuç ise yıllık aile geliri daha yüksek olan katılımcıların, COVID-19 aşısı için önemli ölçüde daha fazla ödemeye istekli bulunmasıdır.<sup>32</sup>

Çin'de, COVID-19 aşısını kabul etme ve ödeme yapma isteğini 1.179 katılımcıya anket uygulayarak araştıran çalışmaya göre katılımcıların %81,1'i aşısı için ödeme yapmaya isteklidir. COVID-19 aşısının kabul edilebilir fiyat aralığının 75-149 USD olduğu ifade edilmektedir.<sup>33</sup>

Romanya'da COVID-19 aşısı için ödeme istekliliğini 203 yetişkinin katılımı ile araştırmıştır. Westendorp fiyat duyarlılığı yöntemini kullanarak gerçekleştirdikleri araştırma ile ankete yanıt verenlerin %16,7'sinin, para harcamalarının sıkı kontrolünü ortadan kaldırmalarına izin verecek kadar büyük bir gelir beyan ettiği ve %3,9'unun temel ihtiyaçları bile karşılayamayacak derecede düşük gelir beyan ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca ankete katılan tüm gruplar içinde olası bir aşısı fiyatının 20-200 avro aralığında olması kabul edilebilir fiyat olarak gözlenmiştir. COVID-19 aşısı için kabul edilen ödeme aralığının, Romanya'da HIV enfeksiyonunda aşılama odaklanan WTP çalışmalarına (220-820 avro) kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın bulgularına göre Romanya'da COVID-19, HIV enfeksiyonu veya kanserden daha az önemli olarak kabul edilmektedir.<sup>34</sup>

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma için yapılan incelemeler neticesinde 16 farklı araştırmada COVID-19 aşısı ödeme istekliliği konusunun çalışıldığı sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan bu araştırmalar demografik, ekonomik ve sosyoekonomik durumları farklı ülkelerde yapılan çalışmalardır.

Araştırmaların katılımcıları yüksek oranda aşılama ni-

yetini bildirirken, daha azı COVID-19 aşısı için ödeme istekliliğini bildirmiştir. Ülkelere göre farklılık gösterse de aşılama niyetini genel anlamda; algılanan duyarlılık, algılanan önem ve algılanan fayda etkilemektedir. Aşının yan etkileri, etkinliği ve koruması hakkındaki endişeler aşılama niyetini olumsuz etkileyen faktörler olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle aşının COVID-19'a yakalanma riskini azaltması algısının aşılama üzerinde güçlü ve olumlu etkisinin olduğu yapılan araştırmalarda önemli bir bulgu olarak yer almaktadır. Ayrıca, COVID-19 bilgisi, COVID-19 deneyimi (yakalanma ya da kurtulma), aile bireylerinde COVID-19 vakasının olması gibi etmenler de aşı için ödeme istekliliği ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Kalitatif senteze dahil edilen araştırmalarda her ne kadar aşı için ödeme istekliliğinde bulunmayan katılımcılar olsa da katılımcıların önemli bir kısmının COVID-19 aşısı satın almaya istekli olduğu görülmektedir. Değerlendirmeler yapılırken, araştırmaların yapıldığı ülkelerin ekonomik, demografik, sosyoekonomik, sağlık hizmetleri sunum ve finansmanı bakımından farklılık gösterdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak incelenen çalışmalarda ortak bulgu aylık gelir veya hane gelirinin ödeme istekliliğini yordayan en önemli faktör olduğudur. Bu durum ödeme istekliliği ile ödeme gücü arasında korelasyonun olduğunu yansıtmaktadır. Bireylerin aşı maliyetlerine gelirleri ölçüsünde katkı sağlaması, kamu sağlık harcamaları üzerindeki yükü azaltabilmektedir. Bununla birlikte, yeterince yüksek bir aşı kapsamı elde etmek için aşılama sübvansesi gerekmektedir. Düşük gelirli ve kırsalda yaşayan nüfusun fazla olduğu ülkelerde aşı için ödemeye istekli olunan tutarın görece daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu açıdan kaynakları daha sınırlı olan ülkelerin COVID-19 aşısı için daha fazla kamu desteği sağlaması gerektiği söylenebilir. Kamu sübvansiyonu olmadan toplum bağışıklığının sağlanmasının çok uzun zaman alacağı düşünülmektedir.

Bu çalışma için tarama yapıldığında Türkiye'de COVID-19 aşısı için ödeme istekliliği bağlamında herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Türkiye'de koruyucu sağlık

hizmetleri kapsamında aşı tedariki ve finansmanı Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmektedir. Bağışıklık oluşması için 18 yaş üstü tüm bireylerin aşılmasının hedeflendiği Türkiye'de aşılama niyetinden herhangi bir ücret alınmamaktadır. Yani COVID-19 aşısı tamamen kamu tarafından sübvansesi edilmektedir. Bu durum herkese eşit sağlık hizmeti sunmakla birlikte kamuya ciddi yük getirmektedir. Türkiye'de COVID-19 aşısı için bireylerin ödemeye razı olduğu rakamın belirlenmesi için COVID-19 aşısı ödeme istekliliğinin araştırılması önerilmektedir.



### Kaynaklar

1. World Health Organization, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, Erişim Tarihi:13/05/2021, Erişim Adresi: <https://covid19.who.int/>
2. World Health Organization, Coronavirus Disease, Erişim Tarihi:13/05/2021, Erişim Adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/coronavirus-disease-answers?query=world+statistics+on+covid19&referrerPageUrl=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Femergencies%2Fdiseases%2Fnovel-coronavirus-2019%2Fcoronavirus-disease-answers>
3. Bedford J, Enria D, Giesecke J, Heymann DL, Ihekweazu C, Kobinger G, et al. COVID-19: towards controlling of a pandemic. *The Lancet* 2020; 395 (10229): 1015-1018.
4. Demiray EK, Çeviker SA. COVID-19: Aşı ve Toplumsal Korunma. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research* 2020; 1 (Özel Sayı):37-44.
5. World Health Organization, COVID-19 vaccines, Erişim Tarihi:11/01/2021, Erişim Adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
6. Lin Y, Hu Z, Zhao Q, Alias H, Danaee M, Wong LP. Understanding COVID-19 vaccine demand and hesitancy: A nationwide online survey in China. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14(12):1-22.
7. Ilesanmi O, Afolabi A, Uehendu O. The prospective COVID-19 vaccine: willingness to pay and perception of community members in Ibadan, Nigeria. *PeerJ* 2021; <https://doi.org/10.7717/peerj.11153>
8. Breidert C. Estimation of willingness-to-pay: Theory, measurement, application. 1. Baskı. Wiesbaden: Springer Science & Business Media; 2006. s:37-42.
9. Çelik Y. Sağlık Ekonomisi. 2. Baskı. Ankara: Siyasal Kitabevi; 2013. s:294.
10. Çalışkan Z. Sağlık Hizmetlerinde Önceliklerin Belirlenmesinde Ekonomik Değerlendirme Yöntemi Olarak Maliyet-Etklilik Analizi. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2009; 14(2): 311-332.
11. Drouin O, Sharifi M, Gerber M, Horan C, Orav EJ, Marshall R, Taveras EM. Parents' Willingness to Pay for Pediatric Weight Management Programs. *Acad. Pediatr.* 2019; 19(7): 764-772.
12. Ko CM, Koh CK, Kwon S. Willingness to pay for family education and counselling services provided by critical care advanced practice nurses. *Int. J. Nurs. Pract.* 2019; 25(6): 1-9.
13. Oga ASS, Attia-konan AR, Vehi F, Kouame J, Koffi K. Diabetic and cardiovascular patients' willingness to pay for upcoming national health insurance scheme in Cote d'Ivoire. *Health Econ. Rev.* 2019; 9(1):1-8.
14. Stefanidou M, Evangelou G, Kontodimopoulos N, Koumaki D, Krueger-Krasagakis SE, Yospovitch G, Krasagakis K. Willingness to pay and quality of life in patients with pruritic skin disorders. *Arch. Dermatol* 2019; 311(3): 221-230.
15. Bock JO, Heider D, Matschinger H, Brenner H, Saum KU, Haefeli WE, König HH. Willingness to pay for health insurance among the elderly population in Germany. *Eur J Health Econ* 2016; 17(2):149-158.
16. Bala MV, Wood LL, Zarkin GA, Norton EC, Gafni A, O'Brien B. Valuing Outcomes in Health Care. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51(8): 667-676.
17. Li S, Chen H, Huang X, Long R. Who Has Higher Willingness to Pay for Occupational Safety and Health?—Views from Groups with Different Public Identities and Differences in Attention. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018; 15(8):1-21.
18. Sarasty O, Carpio CE, Hudson D, Guerrero-Ochoa PA, Borja I. The demand for a COVID-19 vaccine in Ecuador. *Vaccine* 2020; 38(51): 8090-8098.
19. Cropper ML, Haile M, Lampietti J, Poulos C, Whittington D. The demand for a malaria vaccine: evidence from Ethiopia. *J. Dev. Econ.* 2004; 75(1): 303-318.
20. World Bank. Erişim Tarihi: 01/06/2021, Erişim Adresi: <https://data.worldbank.org/>
21. Wong LP, Alias H, Wong PF, Lee HY, AbuBakar S. The use of the health belief model to assess predictors of intent to receive the COVID-19 vaccine and willingness to pay. *Hum. Vaccines Immunother.* 2020; 16(9): 2204-2214.
22. Harapan H, Wagner AL, Yufika A, Winardi W, Anwar S, Gan AK, et al. Willingness-to-pay for a COVID-19 vaccine and its associated determinants in Indonesia. *Hum. Vaccines Immunother.* 2020; 16(12): 3074-3080.
23. Cerda AA, Garcia LY. Willingness to Pay for a COVID-19 Vaccine. *Appl. Health Econ. Health Policy* 2021; 19(3): 343-351.
24. Garcia LY, Cerda AA. Contingent assessment of the COVID-19 vaccine. *Vaccine* 2020; 38(34): 5424-5429.
25. Catma S, Reindl D. Parents' willingness to pay for a COVID-19 vaccine for themselves and their children in the United States. *Hum. Vaccines Immunother* 2021;17(9): 2919-2925.
26. Kabir R, Mahmud I, Chowdhury MTH, Vinnakota D, Jahan SS, Siddika N, et al. COVID-19 Vaccination Intent and Willingness to Pay in Bangladesh: A Cross-Sectional Study. *Vaccines* 2021; 9:1-14.
27. Han K, Francis MR, Zhang R, Wang Q, Xia A, Lu L, et al. Confidence, Acceptance and Willingness to Pay for the COVID-19 Vaccine among Migrants in Shanghai, China: A Cross-Sectional Study. *Vaccines* 2021; 9:1-11.
28. Qin W, Wang E, Ni Z. Chinese consumers' willingness to get a COVID-19 vaccine and willingness to pay for it. *PLoS ONE* 2021;16(5): 1-9.
29. Muqattash R, Niankara J, Traoret RI. Survey data for COVID-19 vaccine preference analysis in the United Arab Emirates. *Data Br.* 2020; 33(106446): 1-9.
30. Vo NX, Huyen Nguyen TT, Van Nguyen P, Tran QV, Vo TQ. Using Contingent Valuation Method to Estimate Adults' Willingness to Pay for a Future Coronavirus 2019 Vaccination. *Value Health Reg. Issues.* 2021; 24: 240-246.
31. Goruntla N, Chintamani SH, Bhanu P, Samyuktha S, Veerabhadrapa KV, Bhupalam P, et al. Predictors of acceptance and willingness to pay for the COVID-19 vaccine in the general public of India: A health belief model approach. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2021; 14(4): 165-175.
32. Wang J, Lyu Y, Zhang H, Jing R, Lai X, Feng H, et al. Willingness to pay and financing preferences for COVID-19 vaccination in China. *Vaccine* 2021; 39(14): 1968-1976.
33. Zhang Y, Luo X, Ma ZF. Willingness of the general population to accept and pay for COVID-19 vaccination during the early stages of COVID-19 pandemic: a nationally representative survey in mainland China. *Hum. Vaccines Immunother* 2021; 17(6): 1622-1627.
34. Berghea F, Berghea CE, Abobului M, Vlad VM. Willingness to Pay for a Potential Vaccine Against SARS-CoV-2 / COVID-19 Among Adult Persons. *Research Square* 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-32595/v1>

# Does Oxidative Stress Promote The Effect of The Paraoxonase Enzyme Family (PON) On Cancer? A Review Study To Clarify This Relationship by PONs

Oksidatif Stres Paraoksonaz Enzim Ailesinin (PON) Kanser Üzerindeki Etkisini Arttırır Mı? PON Ailesinin Oksidatif Stres ve Kanser İlişkisinin İncelenmesini Amaçlayan Bir Derleme

**Tuğba Kevser Uysal, Muhammet Örnek, Özen Özensoy Güler**

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Ozen Ozensoy Güler**

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara

T: +90 312 906 20 00 E-mail: [oozensoy@hotmail.com](mailto:oozensoy@hotmail.com), [ooguler@ybu.edu.tr](mailto:ooguler@ybu.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received : **04.10.2022**

Kabul Tarihi / Accepted: **17.11.2022**

Çevrimiçi / Online: **28.12.2022**

Orcid ve Mailler:

**Tugba Kevser Uysal** <https://orcid.org/0000-0002-5684-6641> [tugbakevser\\_arkan@hotmail.com](mailto:tugbakevser_arkan@hotmail.com)

**Muhammet Örnek** <https://orcid.org/0000-0002-3141-4797> [muhammetornek@gmail.com](mailto:muhammetornek@gmail.com)

**Özen Özensoy Güler** <https://orcid.org/0000-0003-0389-9624> [oozensoy@hotmail.com](mailto:oozensoy@hotmail.com)

Cite this article/Atıf: Cite this article: Uysal TK, Örnek M, Güler ÖÖ. Does oxidative stress promote the effect of the paraoxonase enzyme family (PON) on cancer? A review study to clarify this relationship by PONs Sakarya Tıp Dergisi 2022, 12(4):756-765 DOI: 10.31832/smj.1199508

Öz

Kanser gelişimi ve ilerlemesi oksidatif stres ile ilişkilidir. Yüksek seviyelerde reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikaller, fizyolojik bir durum olan oksidatif strese neden olmaktadır. Oksidatif strese karşı geliştirilen antioksidan metabolizması çok önemlidir. Antioksidan seviyelerindeki azalma, koroner kalp hastalıklarının risk faktörleri arasında sayılabilir. Paraoksonaz enzimi (PON), kan dolaşımındaki lipoproteinlerin yanı sıra hücre içindeki lipid peroksidlerini parçalayarak antioksidan metabolizmanın devreye girmesine sebep olmakta ve düşük seviyelerdeki antioksidanlar koroner kalp hastalığında etkili bir risk faktörü haline gelebilmektedir. Bu derleme, önemli bir antioksidan enzim olan PON'un; DNA hasarı, çeşitli kanser türlerinin progresyonu ve sinyal yollarındaki değişiklikler ve lipoproteinler ile ilişkisi üzerindeki rollerine odaklanmaktadır.

**Anahtar kelimeler** PON; kanser, antioksidan; oksidatif stres; hipoksi

Abstract

Cancer development and progression are associated with oxidative stress. Oxidative stress can favor high concentrations of reactive oxygen species (ROS), and free radicals are associated with antioxidant metabolism. The human enzyme paraoxonase (PON) contributes to antioxidant metabolism and decreased antioxidant levels. This leads to a high-risk factor for coronary heart disease. This review focuses on specific changes that affect the DNA molecule, and signaling pathways, and regulate the various cancers through the attraction of PON, an enzyme for degrading lipid peroxides within the cell as well as lipoproteins in the bloodstream.

**Keywords** PON; cancer; antioxidant; oxidative stress; hypoxia



## INTRODUCTION

### ROS and Cytochrome (CYP) P450

The cytochrome (CYP) P450 system is involved in the detoxification of xenobiotics, cellular metabolism, and homeostasis.<sup>1</sup>

Reactive oxygen species (ROS) acts a pivotal role in cancer cell viability and controls signal transduction pathways, paraoxonase (PON) 2 belongs to the PON gene family consisting of PON1, PON2, and PON3.<sup>2</sup>

### Paraoxonase enzyme Family (PON1, PON2, PON3)

Human paraoxonases (PON) are encoded by three, PON1, PON2, and PON3, different genes on chromosome 7. In mammals, the PON genes have a common sequence of 79-95% at the amino acid level and 81-95% homology at the nucleotide level between species. PON2 is the oldest member of the family, and PON3 and PON1 are responsible for gene duplication.<sup>2</sup>

The human body has biological redox systems to control the damage caused by increased oxidative stress during life. One of them is indicated with the PON enzymes. The well-known enzyme is PON1, which is associated with high-density lipoprotein (HDL) and has paraoxonase, arylesterase, and lactonase activities. Based on these properties, the PON1 enzyme has been associated with the development of neurodegenerative diseases. Here, we update the knowledge about the association of PON enzymes and their role in cancer.<sup>3</sup>

All three PONs have common properties such as PON1 is associated with HDL, and PON2 and PON3 are intracellular membrane proteins.<sup>4,5</sup>

Polymorphisms of PON have been related to a variety of diseases ranging from atherosclerotic diseases to a variety of cancers. Polymorphisms of the PON1 gene appear to be associated with a high risk of cancer-related to toxic materials and environmental chemicals.<sup>6</sup> The overexpression of PON2 and PON3 has been observed in cancer cells,

and it has been proposed that both enzymes may be involved in tumor survival and stress resistance. Also, lower serum PON1 activity levels have been observed in cancer patients.<sup>2</sup>

ROS are also involved in the regulation of transcription factors such as activator protein 1 (AP-1), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), hypoxia-inducible transcription factor 1a (HIF-1a), p53, and nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Alterations in enzyme activities involved in oxidative damage, such as superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in tumor cells, have recently been studied. Antioxidant enzymes include the PON family with PON1, PON2, and PON3. PON enzymes play a physical-pathological role that has been mainly studied in cardiovascular and neurodegenerative diseases. PON1 has been more extensively studied than PON2 and PON3. Alterations in PON status such as genotype, activity, and/or expression have been detected in cancer patients as well as in most cancer cells in vitro. Cells undergo neoplastic transformation through a series of different events, one of which is impaired regulation of the cell death program and resistance to apoptosis. Evidence suggests that the PON2 and PON3 enzymes act a crucial role in cancer cell survival due to the antioxidant and anti-apoptotic activities of these enzymes. Acting a pivotal role in drug resistance and cancer cell survival has also been attributed to PON2 and PON3.<sup>2</sup>

This review discusses aspects and issues related to the role of intracellular ROS formation and nutrition with its link to disease and its problematic therapeutic issues related to cancer and PON isoenzymes.

### PON1

ROS detoxification is mediated by scavengers such as vitamins C and E and various antioxidant enzymes that reflect ROS to reduce the harmless components. The PON1 enzyme is a hydrophilic esterase enzyme that plays a role in peroxidation products<sup>6</sup>. Regarding the physiological

role, Mackness et al<sup>7</sup> suggested that isolated PON1 and HDL-associated PON1 have a protective effect against lipid peroxidation of low-density lipoprotein (LDL). The oxidative status of LDL by ROS or cellular enzymes is indicated the atherogenesis that plays a role at the beginning of atherogenesis. PON1 also protects HDL and biological membranes from lipid peroxidation to some research articles in the literature. Mice deficient in PON1 are more susceptible to lipoprotein oxidation and inflammation, whereas mice overexpressing human PON1 are closest to inflammation and atherosclerosis.<sup>2</sup>

Higher oxidative stress is defined with low PON1 activity. Rosenblat et al<sup>8</sup> reported that the hydrolysis of oxidized lipids by PON1 is promoting the lactonizing formation and lactonase (lactone hydrolysis) activities of this enzyme. The antioxidant role of PON1 is also related to its peroxidase activity to prevent the neutralization of fatty acid, hydroperoxides, cholesteryl ester hydroperoxides, and hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Oxidative stress and higher concentrations of lipid peroxidation products stimulate the synthesis of pro-inflammatory molecules. 4-Hydroxynonenal, which is formed by lipid peroxidation, is capable of oxidizing LDL (ox-LDL). This results in promoting the development of oxidative stress-induced cancers.<sup>2</sup>

### PON2

The PON2 isoform is highly expressed in different types of human cells and tissues, such as macrophages and hepatocytes, the lower respiratory tract of the lung, the brain, the heart, and the gastrointestinal system. It is found in association with the endoplasmic reticulum (ER) and mitochondria, particularly in association with the inner mitochondrial membrane complex III. PON2 deficiency contributes to mitochondrial function by decreasing mitochondrial complex I and III activity and total ATP levels and stimulating mitochondrial oxidative stress by increasing mitochondrial superoxide production, increasing lipid peroxidation, and decreasing levels of reduced glutathione.<sup>2</sup> PON2 is not found in plasma.<sup>3</sup>

PON2 has a calcium-dependent hydrolytic activity for lactones, esters, and aryl esters and also functions as an antioxidant enzyme. Overexpression of PON2 is also responsible for the oxidative state of cells such as preventing the cell-mediated oxidative modification of LDL and therefore blocks the ability of lightly oxidized LDL to induce monocyte chemotaxis. The redox function reduces the number of ROS and thus has an anti-apoptotic effect. However, the most important thing is to understand the effects of molecular damage to ROS and oxidative stress. This is an aspect that should be defined in the future.<sup>9</sup>

The PON2 isoform is highly expressed in various types of human cells and tissues, especially macrophages and hepatocytes, a lower respiratory tract of the lung, brain, heart, and gastrointestinal tract. It is found in association with the ER and mitochondria, particularly in association with the inner mitochondrial membrane complex III. PON2 deficiency alters mitochondrial function by decreasing mitochondrial complex I and III activity and total ATP levels and alters mitochondrial oxidative stress by increasing mitochondrial superoxide production, increasing lipid peroxidation, and decreasing levels of reduced glutathione. Studies in animal models have shown that increased PON2 expression can protect against atherosclerotic plaque formation by modulating intracellular oxidative stress.

PON2 deficiency is defined as atherosclerosis. Since the overexpression of PON2 is attached to a low level of intracellular oxidative stress caused by hydrogen peroxide. In brain tissue, PON2 is an antioxidant intracellular enzyme against oxidative stress. In the CNS, PON2 expression has been detected in the nucleus accumbens, striatum, and substantia nigra. The lack of PON2 expression in both cells negatively affects the cells' ability to prevent oxidative damage.<sup>3</sup>

### PON3

PON2 is a highly expressed intracellular protein that has

an interesting act bound to HDL and PON1. All of them have antioxidant properties.<sup>10</sup>

PON3 is acting as an antioxidant hydrolase enzyme that is synthesized in the liver. In plasma, PON3 is bound to HDL and apolipoprotein-AI and has potent antioxidant properties, but its concentration is about two orders of magnitude lower than that of PON1. PON3 is also expressed at low levels in the kidney. PON3 was the last enzyme of the PON family genetic cluster to be described.<sup>3</sup> Currently, very little is known about its function and physiological properties in humans. The PON3 and PON1 enzymes share some similarities in structure and hydrolase activity. Regarding structure, both enzymes have three highly conserved cysteine (Cys) residues at positions -41; -283, and -351 in the protein chain. In terms of enzyme activity, PON3 can rapidly hydrolyze cyclic carbonate esters and lactones, especially drugs such as statin-lactones. The arylesterase activity of PON3 is almost undetectable compared to PON1. PON3, like PONs 1 and 2, is involved in homeostasis to prevent oxidative stress. In vitro, PON3 hydrolyzes some oxidation products such as oxidized phospholipids and lipid (hydro)peroxides. A low level of PON3 has been found in HDL particles from patients with systemic lupus erythematosus and type 1 diabetes, which is associated with subclinical atherosclerosis. In addition, recent studies have described the increased expression of PON3 in various types of tumor cells. Currently, six SNPs have been described in the promoter region of the PON3 gene: C-567T, A-665G, C-746T, G-4105A, T-4970G, and A-4984G. These polymorphisms have little or no effect on PON3 levels.<sup>3</sup>

The physiological function of PON3 is not well-known. PON3 appears to be more effective than PON1 in protecting LDL from oxidative changes in vitro, although the serum PON3 concentration is about two orders of magnitude lower than that of PON1.<sup>11</sup> Moreover, unlike PON1, PON3 expression in the liver is not affected by oxidized phospholipids (HepG2 cells) or by a high-fat diet (mouse liver). Circulating PON3 levels have been examined in a

variety of human oxidative stress-related diseases to determine whether disease states are associated with changes in PON3 levels, as is the case with PON1. Indeed, significant increases in PON3 levels have been found in chronic liver disease, HIV infection, and coronary and peripheral artery disease. However, a recent study in patients with autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus and type 1 diabetes) has shown a significant depletion of PON3 protein in the HDL of patients with autoimmune diseases and subclinical atherosclerosis. Of note, the technique used to measure PON3 was different in these studies (internal serum ELISA in the former studies versus HDL LC-MS/MS in the latter study). Interestingly, in the HIV study, the authors also investigated possible changes in the distribution of PON3 in lipoproteins in disease. Lipoproteins were fractionated by FPLC. They found that in uninfected participants, PON3 was detected exclusively in HDLs, whereas in HIV-infected individuals, a substantial amount of PON3 was measured in the smallest HDL and LDL particles. HDLs measured in patients with autoimmune diseases with and without subclinical atherosclerosis were separated by ultracentrifugation, and the presence of PON3 in LDLs was not examined. All in all, PON3 could be a useful analytical biomarker for oxidative stress-related diseases in humans.<sup>11</sup>

#### Cell redox status of enzymes

The cellular redox environment is so crucial to understanding the aspects of diseases in the metabolism. Several antioxidant enzymes have been investigated in vitro and/or in animal models to assess their potential therapeutic effects in the conditions linked to oxidative stress related to redox imbalance.<sup>12,13</sup>

Their results offer the importance of understanding the relationship between redox homeostasis and the status of ROS-related disease.

In human metabolism, redox balance is so crucial. Because the explanation of this balance is all about the defense sys-

tem to prevent effects not stimulate tumorigenesis. Prooxidant molecules modulate genes related to differentiation and cell growth and can cause structural DNA changes that trigger carcinogenic processes. Therefore, oxidants may play a critical role in both the development and progression of cancer. An important indicator of oxidative stress is malondialdehyde (MDA), the end product of lipid peroxidation.<sup>14</sup>

### Aging and PON

Aging is so open the organ dysfunction.<sup>9</sup> And this process also maintains lipid peroxidation and tissue damage within the chronic inflammatory processes. The production of ROS and free radicals is stimulating this triple. All three PON proteins prevent oxidative stress.<sup>9</sup> The main objective of this section is to highlight the importance of the role of the PON2 enzyme in the aging process. Associated with high ROS stimulates cancer, cardiovascular disease, neurodegeneration, and diabetes. The highlighting of antioxidant control of ROS, mitochondria, and the ER are major sources of oxidative stress. The predominant localization of PON2 in these organelles supports its role in preventing oxidative damage at the mitochondrial level. Several studies have shown that PON2 protects cells and tissues from oxidative stress, human and rat intestine, human vascular endothelial cells, epithelial lung carcinoma cells, Caco-2/cells, and mouse macrophages. In macrophages, PON2 is thought to protect against triglyceride accumulation and oxidative stress. In the gastrointestinal tract, PON2 defends oxidative and inflammatory processes. Among the three PON enzymes, PON2 is the only one expressed in nervous tissues. The high concentration of PON2 in the brain (about three times higher in women than in men) protects neurons and astrocytes from oxidative stress, toxicity, and lipid peroxidation. PON2 also protects against acute myocardial ischemia-reperfusion injury by reducing mitochondrial dysfunction and oxidative stress in cardiomyocytes via activation of the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  pathway RISK.<sup>9</sup>

PON2 has attracted much attention in the last decade because it has been related such as atherosclerosis, cancer, insulin sensitivity, and neurodegeneration.<sup>2</sup>

This is consistent with previous but still current, studies showing that deregulated redox regulation in PON2 deficiency leads to vascular inflammation and blood coagulation abnormalities.<sup>9</sup>

### Oxidative stress and metabolic pathways

Tumor growth and metastasis depend on several factors, but at least one link between inflammation, oxidative stress, and cancer has been detailed.<sup>9</sup> Cancer cells stimulate specific metabolic pathways, alterations in mitochondrial and peroxisome functions, increased cellular receptor signaling, the eased function of inflammatory cytokines, and activation of oncogenes. In the initiation phase, ROS may contribute to oxidative changes and impairment of biomolecules such as DNA, polyunsaturated fatty acids of lipid membranes, and proteins. Oxidative changes in proteins can lead to loss of enzyme activity and make proteins more susceptible to proteolytic degradation. ROS can also contribute to abnormal gene expression, impaired intercellular communication, and alterations in signaling pathways. In particular, ROS activate stress-responsive survival pathways and can maintain cellular proliferation and differentiation. Several enzymes are detailed in signaling pathways activated by ROS, such as p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), protein kinase C (PKC), extracellular signal-regulated kinase (ERK)1/2, Jun N-terminal kinase (JNK), and phosphoinositide 3-kinase/serine-threonine kinase (PI3K/Akt).<sup>9</sup>

### Cancer relation and PON enzyme family

An imbalance between oxidants and antioxidants is involved in the development of various diseases, including cardiovascular disease, liver disease, kidney disease, cancer, and diabetes mellitus.<sup>15</sup> Antioxidant enzymes play a key role in establishing a balance between oxidants and antioxidants.<sup>15</sup> Moreover, PON1 is an antioxidant enzyme

that associates with HDL in the bloodstream, and the antioxidant and antiatherogenic properties of this lipoprotein are closely related to PON1.<sup>15</sup>

The antioxidant and antiapoptotic activities of PON2 suggest a role in promoting cancer cell survival and resistance to chemotherapeutic agents. Despite the established and predominant role of PONs in cardiovascular disease and relevant parameters, recent studies have uncovered a novel link between PONs and cancer. Microarray studies have found overexpression of PON2 in some solid tumors such as hepatocellular carcinomas, and prostate carcinomas, and some others such as skin neoplasms, gastric cancer, and breast cancer.<sup>9</sup>

PON1 is an antioxidant enzyme bound to HDL in the membranes of most cells and also in the bloodstream.<sup>16</sup> The original function attributed to PON1 was that of a lactonase (LAC) since its primary substrates are lipophilic lactones.<sup>17</sup> This catalytic ability enables PON1 to degrade lipid peroxides both within the cell and in circulating lipoproteins.<sup>18</sup> In addition, PON1 possesses esterase activity that degrades organophosphate xenobiotics and nerve toxins.<sup>16</sup> PON1 is synthesized mainly in the liver and to a lesser extent in the kidney and colon and is subsequently transported into the bloodstream bound to HDL.<sup>19</sup> PON1 plays an important role in lipid metabolism as an antioxidant molecule for preventing inflammation. PON1 enzyme activity is affected by inflammatory processes and oxidized LDL levels. PON1 has been shown to protect against oxidative stress by hydrolyzing active oxidized phospholipids, destroying lipid hydroperoxides (carcinogenic lipid-soluble radicals from lipid peroxidation) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (via its peroxidase-like activity), maintaining the integrity and function of HDL, and preventing LDL oxidation.<sup>20</sup>

Cancer is a disease characterized by cell mutation, proliferation, and abnormal cell growth and is usually defined by at least three stages—initiation, promotion, and progression—generally associated with oxidative stress. The first

stage of cancer (initiation) is defined as a stable, heritable change. This stage is irreversible and results from a mutational event induced by physical agents, chemicals, and ROS. In addition, triggering agents result in genetic changes, including mutations, DNA damage, and structural changes. The second stage of carcinogenesis (promotion) is triggered by endogenous or exogenous stimuli of cell growth. ROS can alter gene expression in this stage and cause modification of second messenger systems, thereby increasing cell proliferation or inhibiting apoptosis and clonal expansion of initiated cells, resulting in a preneoplastic lesion. Finally, the third stage (progression) involves the transformation of benign preneoplastic lesions into neoplastic cancer. The role of antioxidant protective mechanisms based on enzymatic and non-enzymatic antioxidant molecules in the context of chronic inflammation and cancer is well established.<sup>21</sup>

In human cells, several genes and their products are involved in pro- and antioxidant functions to maintain a balance in the oxidative homeostasis of a cell. The most potent enzymatic antioxidants include SOD, CAT, GPx, and glutathione reductase (GRx). Recently, the antioxidant enzyme PON1 has attracted much interest as the protein responsible for most of the antioxidant properties of HDL. Studies have shown that PON1 prevents the formation of oxidized LDL and inactivates oxidized phospholipids from LDL once formed. In addition, PON1 also delays the oxidation of phospholipids into HDL. In addition, PON1 also scavenges carcinogenic lipid-soluble radicals. This antioxidant enzyme also maintains the balance between antioxidants and oxidants, which are generally believed to contribute to cancer development.<sup>21</sup>

Several studies have shown the link between oxidative stress and the development of human diseases, including cancers. Recently, many studies have focused on the relationship between PON1 and cancer. In this regard, some studies have reported low expression and activity of PON1 (PONase, AREase, LACase) in patients with various can-

cers, such as cancer blindness, gastrointestinal cancer, breast cancer, prostate cancer, lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and central nervous system tumors. Using these results, Huang et al. demonstrated the variability of PON1 activity, which is very large. Low PON1 activity affects oxidative stress and leads to poorer prognosis in cancer patients. Huang et al<sup>22</sup> suggested that serum PON1 level could be used as a biomarker for microvascular invasion. They found that PON1 expression was inversely associated with the degree of vascular invasion in hepatocarcinoma cells.

From the studies, PON1 plays an important role in cancer. However, it is also important to consider cancer type, ethnicity, gene interactions, and various factors contributing to cancer development. In addition, the signal transduction pathways involved in the modulation of PON1 and the relationship between PKC and MAPK/ERK pathways activated by growth factors to regulate cell growth and differentiation, apoptosis, and angiogenesis are of great importance.<sup>21</sup>

PON1 is a glycoprotein composed of 355 amino acids and has a total weight of 43-45 kDa. It consists of six cylindrical  $\beta$ -propeller structures with four  $\beta$ -strands connected by a disulfide bridge, stabilizing the structure of the enzyme. PON1 contains three cysteine residues at positions 42, 284, and 353; the residue at position 284 has a free sulfhydryl group, which is thought to be responsible for the protective action of the enzyme. Apoprotein A-I is a protein that stabilizes PON1 in HDL molecules and selectively enhances the lactonase activity of this enzyme. Its effect on organophosphatase and arylesterase activities is minimal. The presence of PON1 mRNA has been detected in organs such as the liver, lung, heart, brain, small intestine, and kidney. In humans, PON1 is mainly produced in the liver and then secreted into the blood, where it binds with HDL.<sup>23</sup>

The functions and regulations of the PON2 isoform are less

well-known than those of PON1. It is known that PON2 is involved in the defense against inflammatory responses in the body; it also has antioxidant properties that may prevent the development of atherosclerosis. PON2 is not a plasma enzyme, nor is it associated with HDL or LDL molecules. However, it is localized intracellularly and bound to the plasma membrane. It has been detected in almost all human tissues, particularly in the liver, where it is produced, as well as in the lung, placenta, testis, and heart.<sup>23</sup>

PON3 exhibits antioxidant and antiatherosclerotic activities. It has been detected in small amounts in the kidney and liver, the site of its synthesis. It is excreted into the blood, where it binds to the HDL fraction. Some research supports the hypothesis that PON3 acts primarily intracellularly and is not physiologically excreted into the blood, and that its presence in serum is the result of pathological processes<sup>23</sup>. PON2 is possibly the oldest member of the family, followed by PON3 and PON1, which is most likely chromosome duplication. PON1 is better studied than PON2 and PON3. Expression of PON3 is markedly up-regulated in several different human cells, including cancer cells. PON3 is upregulated in lung adenocarcinomas and pancreatic carcinomas and downregulated clear cell sarcomas of the kidney, hepatocellular carcinomas, serous papillary carcinomas of the ovary, cervical carcinomas, papillary thyroid carcinomas, prostate carcinomas, and leukemias. PON3 is also reported to increase in early-stage cancer and decrease in late-stage cancer. PON3 is located at ER and predominantly in mitochondrial membranes, and increased PON3 expression leads to apoptotic resistance in tumor cells.<sup>24</sup>

PON1 is an extremely versatile enzyme that can hydrolyze a variety of substrates, including lactones, thiolactones, organophosphorus triester pesticides, and nerve gasses (paraoxon, diazoxon, sarin, and soman, to name a few), aryl esters, estrogen esters, cyclic carbamates, and glucuronide drugs. Because of these diverse enzymatic activities, the role of PON1 in the detoxification of organophosphate



compounds, drug metabolism, cardiovascular disease, and other diseases has been extensively studied. These activities may explain the diverse physiological functions of this enzyme. PON1 is closely related to the reduction of oxidative stress and inflammation, which may significantly influence the development of atherosclerotic plaques and cardiovascular events. Experiments using PON1 knockout mice have shown that the absence of PON1 leads to an increase in endothelial adhesion molecules and oxidative stress, confirming the role of this enzyme in preventing the occurrence of atherosclerosis.<sup>25</sup>

Detailed structure/function studies have revealed that the natural substrates for PON1 are lactones, with lipophilic lactones being the primary substrates. The aromatic nature of the amino acids in the active site of PON1 may explain why the enzyme prefers lipophilic substrates. PON1 is capable of hydrolyzing a wide range of lactones. The PON family shares this property as lactonases, albeit with different substrate specificities.<sup>25</sup>

In recent years, attention has focused on  $\delta$ -lactone eicosanoids as PON substrates. These compounds are metabolites of arachidonic acid and mediate several metabolic processes in vivo. 5-Hydroxy-eicosatetraenoic acid-1,5-lactone (5 HL) is a substrate for all three PONs. PON1 has the greatest hydrolytic activity, followed by PON3, whereas PON2 has low activity toward this substrate. PON3 has by far the highest activity toward two other eicosanoids, cycloepoxycyclopentenone (cyclo- EC) and 5,6-dihydroxy-eicosatrienoic acid lactone (5,6-DHTL), again followed by PON1, while PON2 has little or no activity toward these substrates. Interestingly, this order of hydrolytic activity also applies to the hydrolysis of estrogen esters by the PON family. Lactonase activity in the endothelium may influence vasodilation.<sup>26</sup>

Genetic information provides a means of identifying people who have an increased risk of cancer, thus this knowledge of cancer genetics helps to identify the ability to char-

acterize malignancies leading to the development of new therapeutic approaches. Because of this reason, Ozensoy et al investigated the role of human serum PON1 enzyme activity and phenotypic distribution in 32 breast cancer (BC) patients (age range 28–82) and 3 cancer-free (CF) control groups (age range 21–67).<sup>27</sup>

Another study is also designed by the same group of Ozensoy et al. to assess the activities of carbonic anhydrase (CA), CAT, PON1, and xanthine oxidase (XO) activities in 89 head and neck cancer (HNC) patients and 115 healthy volunteers. In this study, PON1 activity was found lower in HNC. So they confirmed PON1 levels could be a candidate as an oxidative marker in HNC patients.<sup>28</sup>

## CONCLUSIONS

ROS are important signaling molecules that play an important role in the progression of inflammatory diseases.<sup>29</sup> ROS generation is unfortunately poorly understood. ROS are generated as by-products of cellular metabolism through the electron transport chain (ETC) in mitochondria as well as via the cytochrome P450. To prevent the harmful effects of oxidants, cellular metabolism has antioxidant defense systems whose function is to remove ROS. The antioxidant enzymes SOD (dismutase of O<sub>2</sub> to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), CAT, GPx (converts H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> to H<sub>2</sub>O), peroxiredoxins, and Trxs are classified as ROS scavengers.

Although caspase activation and enhanced formation of ROS is central to the mechanism of apoptosis, there are reports of apoptosis, reports suggesting no significant role of ROS in the progression of apoptosis, and showing that reduced ROS generation stimulates apoptosis<sup>30,31</sup>. This is surprising, as the efficacy of pharmacological antioxidants such as GSH, NAC, deferoxamine, and antioxidant enzymes such as CAT or GPx in preventing apoptosis has been demonstrated by several groups. However, other studies have failed to demonstrate the role of antioxidants in preventing apoptosis.<sup>30,31</sup>

While it is clear that ROS plays an important role in the development of inflammation and tissue.<sup>32</sup> Cancers have a direct response to chronic tissue injury, where the resulting cell death increases the tumorigenic potential of neighboring cells. So the main problem is how tissue injury promotes tumorigenesis. There are so many key factors to clarify this situation by understanding the enzyme's chemical reactions.<sup>33</sup> But in fact, inflammation is associated with a decrease in extracellular pH. Therefore PON enzyme family is capable of detoxifying organophosphate compounds but their role in the physiological role is still so enigmatic for cancer. Further large-scale studies are needed for new clinical strategies for the prevention and treatment of cancer by the enzyme family PON.

Oxidative stress is so crucial and it is implicated in the development of inflammatory diseases including atherosclerosis and cancer, these recent studies on PON2 and PON3 proteins may provide a mechanism for the scores of epidemiological studies that show a link between PON genes and numerous inflammatory diseases.<sup>34</sup> Despite the role of PON proteins in important cellular functions and associated pathologies, the physiological substrates and molecular mechanisms by which PON proteins act as anti-inflammatory proteins are still largely unknown. Understanding such mechanisms will provide novel strategies in the treatment of diseases associated with pro-inflammatory oxidative stress where also cancer can have a place in this relation.

#### **Conflict of Interest**

None

#### **Funding**

None

## Kaynaklar

- Shakunthala N. New cytochrome P450 mechanisms: implications of understanding the molecular basis for drug toxicity at the level of the cytochrome. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2010; 6(1): 1-15.
- Bacchetti T, Ferretti G, Sahebkar A. The role of paraoxonase in cancer. *Seminars in Cancer Biology*; 2019: Elsevier; 2019. p. 72-86.
- Reichert CO, Levy D, Bydlowski SP. Paraoxonase Role in Human Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants* 2021; 10(1): 11.
- Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, Ng C, Hama S, Gangopadhyay A, et al. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2001; 21(4): 542-7.
- Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine* 2005; 38(2): 153-63.
- Demirel T, Yaylim I, Ergen HA, Gunay MK, Tekant Y, Isbir T. Association of paraoxonase (PON1) polymorphisms and activity with colorectal cancer predisposition. *Biotechnology Biotechnological Equipment* 2021; 35(1): 232-8.
- Mackness B, Mackness M. Anti-inflammatory properties of paraoxonase-1 in atherosclerosis. *Paraoxonases in Inflammation, Infection, and Toxicology*; Springer; 2010: 143-51.
- Rosenblat M, Gaidukov L, Kheronsky O, Vaya J, Oren R, Tawfik DS, et al. The catalytic histidine dyad of high-density lipoprotein-associated serum paraoxonase-1 (PON1) is essential for PON1-mediated inhibition of low-density lipoprotein oxidation and stimulation of macrophage cholesterol efflux. *Journal of Biological Chemistry* 2006; 281(11): 7657-65.
- Manco G, Porzio E, Carusone TM. Human Paraoxonase-2 (PON2): Protein Functions and Modulation. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(2).
- Grđic Rajkovic M, Rumora L, Barisic K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. *Biochimica medica*: *Biochimica medica* 2011; 21(2): 122-30.
- Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, Costa LG. Paraoxonases-1,-2 and-3: what are their functions? *Chemical-biological interactions* 2016; 259: 51-62.
- Milani P, Ambrosi G, Gammoh O, Blandini F, Cereda C. SOD1 and DJ-1 converge at Nrf2 pathway: a clue for antioxidant therapeutic potential in neurodegeneration. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2013; 2013.
- Saeidnia S, Abdollahi M. Toxicological and pharmacological concerns on oxidative stress and related diseases. *Toxicology and applied pharmacology* 2013; 273(3): 442-55.
- Bozan N, Demir H, Gürsoy T, Özkan H, Düzenli U, Sarıkaya E, et al. Alterations in oxidative stress markers in laryngeal carcinoma patients. *Journal of the Chinese Medical Association* 2018; 81(9): 811-5.
- Shokri Y, Variji A, Nosrati M, Khonakdar-Tarsi A, Kianmehr A, Kashi Z, et al. Importance of paraoxonase 1 (PON1) as an antioxidant and antiatherogenic enzyme in the cardiovascular complications of type 2 diabetes: Genotypic and phenotypic evaluation. *Diabetes research clinical practice* 2020; 161: 108067.
- Camps J, Marsillach J, Joven J. The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2009; 46(2): 83-106.
- Kheronsky O, Tawfik DS. Structure-reactivity studies of serum paraoxonase PON1 suggest that its native activity is lactonase. *Biochemistry* 2005; 44(16): 6371-82.
- Ponce-Ruiz N, Murillo-González F, Rojas-García A, Mackness M, Bernal-Hernández Y, Barrón-Vivanco B, et al. Transcriptional regulation of human paraoxonase 1 by nuclear receptors. *Chemical-biological interactions* 2017; 268: 77-84.
- Mackness M, Mackness B. Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. *Gene* 2015; 567(1): 12-21.
- Arenas M, Rodríguez E, Sahebkar A, Sabater S, Rizo D, Pallisé O, et al. Paraoxonase-1 activity in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology* 2018; 127: 6-14.
- Medina-Díaz IM, Ponce-Ruiz N, Rojas-García AE, Zambrano-Zargoza JF, Bernal-Hernández YY, González-Arias CA, et al. The Relationship between Cancer and Paraoxonase 1. *Antioxidants* 2022; 11(4): 697.
- Huang C, Wang Y, Liu S, Ding G, Liu W, Zhou J, et al. Quantitative proteomic analysis identified paraoxonase 1 as a novel serum biomarker for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Journal of proteome research* 2013; 12(4): 1838-46.
- Kowalska K, Socha E, Milnerowicz H. The role of paraoxonase in cardiovascular diseases. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2015; 45(2): 226-33.
- Zhu L, Shen Y, Sun W. Paraoxonase 3 promotes cell proliferation and metastasis by PI3K/Akt in oral squamous cell carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017; 85: 712-7.
- Mackness M, Sozmen EY. A critical review on human serum Paraoxonase-1 in the literature: truths and misconceptions. *Turkish Journal of Biochemistry* 2021; 46(1): 3-8.
- Gilad D, Atiya S, Mozes-Autmazgin Z, Ben-Shushan RS, Ben-David R, Amram E, et al. Paraoxonase 1 in endothelial cells impairs vasodilation induced by arachidonic acid lactone metabolite. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2019; 1864(3): 386-93.
- Kaya MO, Sinan S, Güler ÖO, Arslan O. Is there a relationship between genetic susceptibility with cancer? A study about paraoxonase (PON1) enzyme activity in breast cancer cases. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2016; 31(6): 1349-55.
- Mutlu M, Korkmaz MH, Simsek E, Terzi E, Oz Bedir BE, Uysal TK, et al. Do CO2 and oxidative stress induce cancer?: a brief study about the evaluation of PON 1, CAT, CA and XO enzyme levels on head and neck cancer patients. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2019; 34(1): 459-64.
- Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling* 2014; 20(7): 1126-67.
- Franco R, Panayiotidis MI, Cidowski JA. Glutathione depletion is necessary for apoptosis in lymphoid cells independent of reactive oxygen species formation. *Journal of biological chemistry* 2007; 282(42): 30452-65.
- Aronis A, Melendez JAS, Golan O, Shilo S, Dicter N, Tirosh O. Potentiation of Fas-mediated apoptosis by attenuated production of mitochondria-derived reactive oxygen species. *Cell Death & Differentiation* 2003; 10(3): 335-44.
- Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free radical biology medicine* 2010; 49(11): 1603-16.
- Ozensoy O, Kockar F, Arslan O, Isik S, Supuran CT, Lyon M. An evaluation of cytosolic erythrocyte carbonic anhydrase and catalase in carcinoma patients: An elevation of carbonic anhydrase activity. *Clinical biochemistry* 2006; 39(8): 804-9.
- Litvinov D, Mahini H, Garelnabi M. Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases. *North American journal of medical sciences* 2012; 4(11): 523.