

**KAHRAMANMARAŞ
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

Cilt / Volume: 18
Sayı / Number: 1
e-ISNN: 2547-9598

2023

KSU MEDICAL JOURNAL



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ksutfd/board>

6 Şubat 2023 tarihinde yaşadığımız deprem felaketi hepimizde derin yaralar açtı. Kırk bin'in üzerinde vatandaşımızı; öpmeye kıyamadığımız göz bebeğimiz masum çocuklarımızı, annelerimizi, kardeşlerimizi, çalışma arkadaşlarımızı kaybettiğimiz bu felaketten kimilerimiz sağ çıktık. Aslında hepimiz öldük ama bazılarımızı gömdüler. Ne yazık ki bilimden uzaklaşmanın bedelini ödüyoruz. Ancak felaket anında dahi görevimizi yerine getirmek zorunda olduğumuzun bilincindeyiz. Keşke herkes işini aynı hassasiyetle, layıkıyla yapsaydı da bu binalar canlarımıza mal olmasaydı düşüncesi aklımızı kemirmekteyken aklımızda yapmamız gereken görevlerimiz vardı. Bir yandan acil serviste yaralılara müdahale ederken, hastanenin her koridorunda, her servisinde, her yoğun bakımında afetzede vatandaşlarımıza yardım etmeye çalışırken bir yandan da KSÜ Tıp Dergisi Editör kurulu olarak dergimizin Mart sayısını yayınlatabilmek için canla başla çalıştık. Bu sayımızı sevgili ailesiyle birlikte kaybettiğimiz İç Hastalıkları AD araştırma görevlimiz Ali Kahya, sevgili eşi Betül Kahya, çocukları Elif ve Ece Kahya; Dahiliye Hemşirelerimiz Bergüzar Göl, Beyza Kaya, Hacer Yel; hemşirelerimiz Gülperi Karabulut, Elife Karpuz, Fatma Bozgeyik, Tuba Tecirli, Ebe Ebru Alperen Çardaklı; Sekreterlerimiz Sevda Kolca, Meltem Çetindoğan; Araştırma görevlimiz Kader Kılıç'ın ablası hemşire Şule Kılıç Öfkeli, Araştırma görevlimiz Tuba Demirbanka'nın ablası ve annesi Merve ve Hikmet Demirbanka, Personelimiz Turgay Bodur ve burada adını anamadığımız tüm personelimiz ile Kahramanmaraş, Hatay, Adıyaman, Malatya, Adana, Diyarbakır, Elazığ, Osmaniye, Şanlıurfa, Gaziantep, Kilis'te depremde kaybettiğimiz tüm vatandaşlarımıza ithaf ediyoruz. Ruhları şad, mekanları cennet olsun.

Prof. Dr. Orçun ALTINÖREN

KSÜ Tıp Dergisi Başeditörü

KSÜ Tıp Dergisi Editör Kurulu adına



*Depremi bizden kopardığı
doktorumuz Ali Kahya, sevgili eşi Dr. Betül Kahya,
melekleri Elif Kahya, Ece Kahya ve Alya Kahya.
Sizi kalbimize gömdük. Ruhunuz şad mekanınız cennet olsun.*

Dergi Sahibi
Prof. Dr. Niyazi CAN

Yayın Kurulu
Baş Editör
Prof. Dr. Orçun ALTUNÖREN
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Editörler
Doç. Dr. Selçuk NAZİK
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Mahmut ARSLAN
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Ash YAYLALI
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Raziye Şule GÜMÜŞTAKIM
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Prof. Dr. Nurhan ATILLA
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Selma URFALIOĞLU
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Dr. Öğretim Üyesi Sezgin TOPUZ
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Dr. Öğretim Üyesi Burcu AKKÖK
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Yabancı Dil Editörü
Doç. Dr. Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

İstatistik Editörü
Doç. Dr. Adem DOĞANER
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Sekreter
Mustafa TÜRKER

Yazışma Adresi
KSÜ Tıp Fakültesi
Dekanlık Dergi Editörlüğü
46100 Kahramanmaraş

Mail
orcunaltunoren@hotmail.com
Tel: 0344 300 34 08
Faks: 0344 300 34 09

DERGİ DANIŞMA Kurulu

Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Perihan ÖZTÜRK	(Kahramanmaraş)
Sena ULU	(İstanbul)
İsmail KOÇYİĞİT	(Kayseri)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Özgür ÖZMEN	(Erzurum)
Behice KURTARAN	(Adana)
Mehmet BOŞNAK	(Kahramanmaraş)
Şeyda ÇANKAYA	(Alanya)
Cengiz DİLBER	(Kahramanmaraş)
Mehmet Muhittin YALÇIN	(Ankara)
Salih TAŞKIN	(Ankara)
Kenan TOPAL	(Adana)
Mehmet BEKEREÇİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Alanya)
Erhan TATAR	(İzmir)
Deniz Cemgil ARIKAN	(Kahramanmaraş)
Sibel EYİĞÖR	(İzmir)
Fatih TEMİZ	(Kahramanmaraş)
Fatma Özlem ORHAN	(Kahramanmaraş)
Osman CELBİŞ	(Malatya)
Juan Jesus CARRERO	(İsveç)
Jamal MUSAYEV	(Azerbaycan)
Prem CHARLES	(Hindistan)
Anar İBRAHİMOV	(Azerbaycan)
Müşfiq ORUCOV	(Azerbaycan)
Evren KOCABAŞ ARGON	(ABD)
Nazan GURU NAİDU	(İngiltere)
Subramaniam GURU NAİDU	(İngiltere)
Soe Moe AUNG	(Nijerya)
Morsi ABDALLAH	(Danimarka)

AMAÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup, tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar

KAPSAM

Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup, ulusal ve uluslar arası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Derginin yayın prensipleri, bağımsız, ön yargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine dayanmaktadır. Yayın Kurulu, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE) ve Yayın Etik İlkeleri Komisyonu (COPE) ilkeleri çerçevesinde çalışır.

Yayın aşamasında ve kabul sonrasında yazarlardan hiçbir ücret talep edilmemektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir (Mart, Temmuz, Kasım) bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

AIM

KSU Medical Journal is a scientific journal which aims to publish original articles, case reports and reviews on different fields of medicine.

SCOPE

KSU Medical Journal is the official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine and aims to reach all national and international medical institutions and staff. It has the highest ethical and scientific standards and has no commercial concerns in publishing manuscript. The publication principles of the journal are based on the principles of independent, peer-review and double-blinded refereeing. Editorial Board of the KSU Medical Journal complies with the criteria of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), and Committee on Publication Ethics (COPE).

No fee is requested from the authors at the publishing stage and after acceptance. Journal is published every 4 months (March, July, December), 3 times a year. The publication language of the journal is Turkish and English.

YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygunluk (Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

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

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

PUBLICATION GUIDELINES

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving “Human beings” conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Material And Methods section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that Informed Consent was obtained from each participant.

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) and indicating approval by the institutional ethical review board. If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org/dergi adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

YAYIN HAKKI

1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

STATISTICAL EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts

EVALUATION OF THE WRITING LANGUAGE

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules

FOR SUBMITTING AN ARTICLE

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial Office <http://dergipark.gov.tr/ksutfd>. Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

Orijinal Araştırma: Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

Yapısı:

Özet: Ortalama 200-250 kelimeden oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

Derleme:

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

Yapısı:

Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

Olgu Sunumu: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

Özet (ortalama 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

Giriş

Olgu Sunumu

Tartışma

Kaynaklar

CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content:

Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

Review Articles: The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content:

Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Titles on related topics

References

Case Reports: A unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content:

Abstract (average 200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Introduction

Case report

Discussion

References

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

KISALTMALAR

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özette ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) 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.

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in computers with Microsoft Word.

ABBREVIATIONS

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH...)

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 (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

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.

BAŞLIK SAYFASI

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

ÖZETLER

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER

- En az 3 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MeSH)”e uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından “<http://www.bilimterimleri.com/>” adresini ziyaret edebilirler.

TEŞEKKÜR

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/ Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda “ve ark.” eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no’su belirtilmelidir.

Örnek: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. Ultrasound Q. 2019;35(2):169-172.

TITLE PAGE

A concise, informative title and short title (English and Turkish), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

ABSTRACT

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

KEYWORDS

- They should be minimally three, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

ACKNOWLEDGEMENTS

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

REFERENCES

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, doublespaced, 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 (please look at: www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (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: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. Ultrasound Q. 2019;35(2):169-172.

Kitap için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için;

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2003. p.9-16.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için; Yazar(-lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için;

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

İletişim:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

Format for books;

Initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Format for books of which the editor and author are the same person; Initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Communication:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

İÇİNDEKİLER

Contents

Yıl / Year: 2023
Cilt / Volume: 18
Sayı / Number: 1

Araştırma Makaleleri (Research Articles)

- 1.**
Sayfa
Our Radiotherapy Results in Patients with Primary Non-Small Cell Lung Cancer with Brain Metastases
Primeri Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olan Beyin Metastazlı Hastalarda Radyoterapi Sonuçlarımız
Feryal KARACA, Selahattin MENTES, Ali ARSLAN, Mustafa Emre SARAC, Sıddık KESKIN, Timucin CIL
- 9.**
Sayfa
Retrograd İntramedüller Çivileme ile Femur Distal Nonunion Tedavisinde Ototreft Gerekli mi?
Is Autograft Necessary in the Treatment of Femur Distal Nonunion with Retrograde Intramedullary Nailing?
Sefa KEY, Şükrü DEMİR, Murat GÜRGER, Erhan YILMAZ
- 15.**
Sayfa
Adverse Events After Receipt of an Inactive Coronavirus Disease-19 Vaccine in Healthcare Professionals: A Cross-Sectional Study
Sağlık Çalışanlarında İnaktif Bir Koronavirüs-19 Aşısının Alınmasından Sonra
Advers Olaylar: Kesitsel Bir Çalışma
Tansel BEKIROGLU ERGUN, Yusuf ERGUN
- 22.**
Sayfa
Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae* Türlerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının İki Farklı Panelle (Phoenix BD) Karşılaştırılması
Comparison of Antibiotic Susceptibility of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Species with Two Different Panels (Phoenix BD)
Hacer UĞURLU, Burak KÜÇÜK, Filiz ORAK, Murat ARAL
- 28.**
Sayfa
Esansiyel Hipertansiyon Tanılı Hastaların Üstbilişler, Bilişsel Dikkat Kilitlenmesi ve Anksiyete Belirtilerinin İncelenmesi: Vaka-Kontrol Çalışması
Investigation of Metacognitions, Cognitive Attentional and Anxiety Symptoms in Patients Diagnosed with Essential Hypertension: A Case-Control Study
Pınar DEMİR GÜNDOĞMUŞ, İbrahim GÜNDOĞMUŞ
- 35.**
Sayfa
Low-and High-Voltage Electrical Burns in Children: Ten Years of Experience
Çocuklarda Düşük ve Yüksek Voltajlı Elektriksel Yanıklar: On Yıllık Deneyim
Yasemin Demir YIGIT, Tulin OZTAS

41.

Sayfa

Determination of Knowledge Levels and Attitudes of Healthcare Workers on Coronavirus Disease-19 Vaccines

Sağlık Çalışanlarının Koronavirüs-19 Aşıları Hakkındaki Bilgi Düzeyi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi

Emine TURKOGLU YILMAZ,
Emine Kubra DINDAR DEMIRAY,
Dilek YILMAZ, Sevil ALKAN,
Hatice ONTURK AKYUZ, Osman DEMIR

51.

Sayfa

Sağlık Bilimleri Öğrencilerinin Koronavirüs-19'a Yönelik Bilgi Düzeyleri ve Sağlık Davranışlarına Etkisinin İncelenmesi

Investigation of Health Sciences Students' Knowledge Levels of Coronavirus-19 and Its Effect on Health Behaviors

Seher TANRIVERDİ,
Hülya KESKİN,
Gülçen ÇİFTÇİOĞLU

59.

Sayfa

Hepatit B ve Aşı Konusunda Çukurova Üniversitesi Öğrencilerinin Bilgi, Tutum ve Davranışının Araştırılması

Investigation of Knowledge, Attitude and Behavior of Cukurova University Students on Hepatitis B and Vaccination

Tunga BARÇIN, Yeşim TAŞOVA

67.

Sayfa

Eşzamanlı Kemoradyoterapi ile Tedavi Edilen Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda NQO1'in Prognostik Önemi

Prognostic Impact of NQO1 in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Concomitant Chemoradiotherapy

Celalettin EROĞLU, Esin KİRAZ,
Olgun KONTAŞ, Ahmet ÖZTÜRK

73.

Sayfa

Factors Affecting Survival on Biologic Treatments in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Single-Center Study From Turkey

Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Biyolojik İlaç Sağlıkını Etkileyen Faktörler: Türkiye'den Tek Merkezli Bir Çalışma

Beliz KARATAS, Barış YILMAZER

85.

Sayfa

Erciyes Üniversitesi Öğrencilerinde Sigara İçme Durumunun 1985-2019 Yılları Arasındaki Değişimi

Change of Smoking Prevalence Among Erciyes University Students Between 1985-2019

Raşit DURSUN, Hasan DURMUŞ,
Elçin BALCI, Yunus DENİZ,
Nihat KÖYLÜCE, Osman GÜNAY

93.

Sayfa

Diyabetik Nefropati, Retinopati ve Nöropatili Hastalarda Oksidatif Stres ve Serum Prolidaz Aktivitesi İlişkisi

The Relationship Between Oxidative Stress and Serum Prolidase Activity in Patients with Diabetic Nephropathy, Retinopathy and Neuropathy

Tuğba YILMAZ, Dilek TÜZÜN,
Murat ŞAHİN, Metin KILINÇ

102.

Sayfa

Yüzme Egzersizi Yaptırılan Farelere Alfa-Lipoik Asit Uygulamasının Lipid Peroksidasyon, Kreatin Kinaz ve Laktat Düzeyleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Investigations of The Alpha-Lipoic Acid Administration on Lipid Peroxidation, Creatin Kinase and Lactate Levels of Mice Exposed to Swimming Exercise

Mürşit Ceyhan BİRİNCİ, Ali KARADENİZ

108.

Sayfa

Skabies İnsidansında Artış: Üçüncü Basamak, Retrospektif, Tek Merkez Çalışması

Increase in Scabies Incidence: Tertiary, Retrospective, Single Center Study

Neşe GÖÇER GÜROK

115.

Sayfa

Bölgemizde Uygulanan Biontech ve Sinovac Aşılarına Karşı Gelişen Antikor Yanıtının Değerlendirilmesi

Evaluation of Antibody Response to Biontech and Sinovac Vaccines Applied in Our Region

Kaan ÇEYLAN, Tekin KARSLIĞİL,
Feyza Nur AŞKIN, Gülsüm KAYA ÖZEN

120.

Sayfa

Comparative Analysis of the Acute Appendicitis Management in Children before and During the Coronavirus Disease-19 Pandemic

Koronavirüs-19 Pandemisi Öncesi ve Sırasında Çocuklarda Akut Apandisit Yönetiminin Karşılaştırmalı Analizi

Dilan ALTINTAS URAL,
Ali Erdal KARAKAYA,
Ahmet Gokhan GULER,
Hatice Sonay YALCIN COMERT,
Mustafa TUSAT

126.

Sayfa

Maraş Otunun Reaksiyon Zamanı Üzerine Etkisi

The Effect of Maras Powder on Reaction Time

Nurten SERİNGEÇ AKKEÇECİ,
Nazlıcan İĞCİ, Mehmet BOŞNAK,
Ali KARADENİZ, Selma YAMAN

131.

Sayfa

Yirmi dört Aydan Küçük Çocukların Ek Gıdaya Geçişlerinin İncelenmesi: Doktor Annelerde Yapılan Bir Çalışma

Investigation the Transitions to Solid Food in Children Under 24 Months: A Study Among Physician Mothers

Erhan KAYA, Burak KURT,
Hüseyin ÜÇER,
Ayşe Gül ÇOBAN KÖÇE,
Ayşegül ERDOĞAN

140.

Sayfa

Role of Immature Granulocyte Count and Percentage in The Differential Diagnosis of Appendicitis

Apandisit Ayırıcı Tanısında İmmatür Granülosit Sayısının ve Yüzdesinin Rolü

Ilknur BANLI CESUR, Zerrin OZCELIK,
Salcuk MATYAR, Gunay EKBERLI

145.

Sayfa

Evaluation of Factors Associated With Mortality in Catheter-Related Urinary Tract Infections: A 5-Year Retrospective Study

Katater İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Mortalite ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi: 5 Yıllık Retrospektif Çalışma

Ilker ODEMIS, Ayfer IMRE

153.

Sayfa

Evaluation to Treatment Adherence, Rational Drug Use in Hemodialysis Patients and Predictive Factors on Dialysis Adequacy

Hemodializ Hastalarında Tedavi Uyumu, Akılcı İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi ve Diyaliz Yeterliliğini Öngörücü Faktörler

Jale AKGOL, Elif DİZEN KAZAN,
Sinan KAZAN, Onur TUNCA

163.

Sayfa

The Fear of Coronavirus Disease-19 in Adults with Chronic Disease

Kronik Hastalığı Olan Erişkinlerin Koronavirüs-19 Korkuları

Sema ALACAHAN YIGIT, Celal KUS,
Raziye Sule GUMUSTAKIM, Veysel DOGRU,
Mustafa Emre ERYILMAZ

171.

Sayfa

Kişilik Özelliklerinin İnfertil Kadınlarda Anksiyete ve Depresyon Gelişimi Üzerine Olan Etkileri

The Effects of Personality Traits on The Development of Anxiety and Depression in Infertile Women

Merve ŞAHİN,
Mehmet Fatih KARAASLAN,
Hamza ŞAHİN

177.

Sayfa

Meningomyelose ve Ensefalose Onarımı İçin Anestezi Yönetimi: 58 Olgunun Gözden Geçirilmesi

Anesthesia management for surgical correction of meningomyelocele and encephalocele: a review of 58 Cases

Gökçe GİŞİ

Derleme (Review)

- 183.** | **Cerrahi Süreçte Hasta Beslenmesinde Güncel Yaklaşımlar**
Sayfa | *Current Approaches in Patient Nutrition During The Surgical Process*
Elife KETTAŞ DÖLEK, Sevilay ERDEN
- 191.** | **Monosodyum Glumatın Fizyolojik Etkileri**
Sayfa | *Physiological Effects of Monosodium Glutamate*
Ayper BOGA PEKMEZEKMEK
- 199.** | **Altmış Beş Yaş ve Üzeri Erişkinlerde Pnömonokok Bağışıklaması ve Ülkemizdeki Pnömonokok Aşı Uygulamaları: Derleme**
Sayfa | *Pneumococcal Immunization in Adults Aged 65 and Over and Pneumococcal Vaccine Applications in Our Country: Review*
Fatma ÖZARSLAN,
F. Nur Baran AKSAKAL

Olgu Sunumu (Case Report)

- 206.** | **Disfaji ile Prezente Olan Plummer-Vinson Sendromu**
Sayfa | *Plummer-Vinson Syndrome Presenting with Dysphagia*
Ali GÖKÇE, Burcu GÖKÇE,
Ahmet UYANIKOĞLU,
- 209.** | **Nadir Bir Hemolitik Üremik Sendrom Nedeni: Salmonella Typhii**
Sayfa | *A Rare Cause of Hemolytic Uremic Syndrome: Salmonella Typhii*
İlyas ÖZTÜRK, Serdal GÖK,
Hatice Kübra GÜN, Ertuğrul ERKEN,
Orçun ALTUNÖREN, Özkan GÜNGÖR
- 212.** | **A Rare Case; Focal Acral Hyperkeratosis**
Sayfa | *Nadir Bir Olgu; Fokal Akral Hiperkeratoz*
Nese GOCER GUROK, Savas OZTURK,
Ahmet KILICARSLAN

Our Radiotherapy Results in Patients with Primary Non-Small Cell Lung Cancer with Brain Metastases

Primeri Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olan Beyin Metastazlı Hastalarda Radyoterapi Sonuçlarımız

Feryal KARACA¹, Selahattin MENTES¹, Ali ARSLAN², Mustafa Emre SARAC², Sıddık KESKİN³, Timucin CİL⁴

¹ Adana City Training and Research Hospital, Department of Radiation Oncology, Adana, Turkey

² Adana City Training and Research Hospital, Department of Neurosurgery, Adana, Turkey

³ Van Yuzuncu Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Van, Turkey

⁴ Adana City Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology, Adana, Turkey

Özet

Amaç: Akciğer kanseri, dünya çapında en sık görülen kanserdir ve kanser ölümlerinin önde gelen nedenleri arasındadır. Bu çalışmada amaç; beyin metastazları nedeniyle radyoterapi alan, primeri küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda radyoterapi etkilerini, sağkalımları ve sağkalımı etkileyebilecek faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya primer küçük hücreli dışı akciğer kanserli 99 hasta dâhil edildi. Beyin metastazı olan tüm hastalara radyoterapi uygulandı. Hastalar, beyin metastazı sayısı, beyin metastazı için ameliyat yapıp yapılmadığı, cinsiyet, patoloji ve primer odak evresi, visceral organ tutulumu ve beyin metastazı sonrası ECOG performans durumuna göre gruplara ayrıldı ve gruplar kendi içinde karşılaştırıldı.

Bulgular: Tanı anındaki beyin metastaz sayısına göre sağkalım oranındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Hastaların tanı anındaki evresine göre sağkalım karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Benzer şekilde ECOG/PS durumuna göre sağ kalım oranındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Visceral organ metastazı olan hastalar kendi aralarında yaşayanlar ve yaşamayanlar olarak iki gruba ayrıldığında yaşamayan hasta sayısının yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.001$).

Sonuç: Beyin metastazı gelişmiş hastalarda; yaş, cinsiyet, beyin metastaz sayısı, cerrahi, ECOG/PS, kemoterapi, radyoterapi ve visceral organ metastazının sağkalımı etkileyen faktörler olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, Beyin metastazı, Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, Radyoterapi

Abstract

Objective: Lung cancer is the most common cancer worldwide and is among the leading causes of cancer death. The aim of this study is to examine the survival of patients who received radiotherapy for the brain metastases, whose primary is non-small cell lung cancer, and also determine the factors that are like to affect the survival and to examine the results of radiotherapy in these patients as well.

Materials and Methods: This study included 99 patients with primary non-small cell lung cancer. All patients with brain metastases received radiotherapy. The patients were grouped and compared according to the number of brain metastases, whether surgery was performed for brain metastasis, gender, pathology and stage of the primary focus, visceral organ involvement, and ECOG performance status after brain metastasis developed.

Results: The change in survival rate according to the number of brain metastases at the time of diagnosis was found statistically significant ($p<0.01$). When the stages and survival of the patients at the time of diagnosis were compared, it was statistically significant ($p<0.01$). Similarly, the differences among the ECOG/PS status was also statistically significant ($p<0.01$). When patients with visceral organ metastases were divided into two groups as to groups as dead and alive, it was observed that the number of exitus that most of the patients were lost to their metastatic state ($p<0.001$).

Conclusion: Age, gender, the number of brain metastases the number of brain metastases brain metastasis, surgery, ECOG/PS, chemotherapy, radiotherapy and visceral organ metastasis were found to be factors affecting survival in patients with brain metastases.

Keywords: Brain metastasis, Lung cancer, Non-small cell lung cancer, Radiotherapy

Yazışma Adresi: Feryal KARACA, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Adana, Türkiye

Telefon: +905054071993 **e-mail:** feryalkaraca@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1474-1382, 0000-0002-1371-7356, 0000-0002-7457-5283, 0000-0001-8423-4266, 0000-0001-9355-6558, 0000-0002-5033-1479

Geliş tarihi: 05.08.2021

Kabul tarihi: 03.03.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.978809

INTRODUCTION

Lung cancer (LC) is the most common cancer worldwide and is among the leading causes of cancer death. Non-small cell LC (NSCLC) is also the most common one among all LCs. It constitutes approximately 85% of LCs and 30% of patients are metastatic at the time of diagnosis (1). Hellman and Weichselbaum (1990) stated that the tumor cell can produce single or limited distant organ metastasis regarding with the biology of the tumor cell (2). Patients are likely to have diverse treatment response depending on the location and number of brain metastases and their performance status. They are treated with local radiotherapy (RT) and surgery (3,4).

Despite significant advances in the treatment of NSCLC, the prognosis would be poor in case of uncontrolled systemic disease. Progression in patients with NSCLC usually results in 20-40% brain metastasis (BM) (5). Currently, surgical resection, RT, stereotactic radiosurgery (SRS) or combined treatment approaches are applied to patients with BM. Davey *et al.* stated that external RT can extend the median survivors of patients with BM up to approximately 4.2 months. In the same study, they stated that the effectiveness of external RT depends on the age of the patient, the number of BM and the location of metastases (6,7). Palliative treatments are recommended for patients with metastatic NSCLC. Metastasis treatments have little contribution to overall survival (OS). Although all treatment modalities are applied to these patients, their survival changes only 8-11 months (8). Survival of patients who are not treated for BM is only 1 month (9). The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG); stated that three prognostic factors are important in the survival of patients with BM, age, Karnofsky performance score, and disease extent (10).

Whole brain RT is preferred in many patients with multiple BM. Radiotherapy given to patients who cannot be reached surgically or cannot be operated due to other reasons causes a regression in the neurological symptoms of the patient and provides a better life quality (11,12). After surgical resection or SRS, by whole brain RT application to the patient, an improvement in local control of brain metastasis and decrease in neurological deaths are achieved (13).

Even though local tumor control is achieved in some patients, it is lost due to extra cranial disease. The remaining patients are lost due to cranial disease recurrence (12,13).

The aim of this study is to assess the survival of patients who received RT for the BM, whose primary is NSCLC, and also determine the factors that might be affecting the study.

MATERIALS AND METHODS

This study included 99 patients with primary NSCLC and receiving RT with the diagnosis of BM between April 2016 and August 2019 in Radiation Oncology Department at Adana City Training and Research Hospital. The study was conducted retrospectively. The beginning of the study, ethics committee approval was received from the ethics committee of Cukurova University Faculty of Medicine prior to the study (91/39-4.9.2019).

Radiotherapy

Palliative external RT was given to the whole brain with a total dose of 30 Gy in 10 fractions with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) treatment method in 95 (95.9%) patients who had multiple BM and all of whom undergone cranial metastasectomy.

Four (4.1%) inoperable patients who had only one metastasis received palliative external stereotactic radiosurgery (SRS) between 1x15-24 Gy depending on the volume of the tumor.

Symptomatic management

The management of the symptoms was accomplished by the usage of corticosteroids (e.g., dexamethasone or methylprednisolone) and anticonvulsants.

Statistical analysis

Descriptive statistics were expressed as count and percentages for categorical variables and mean and standard deviation for continuous variables. Chi-square test was used to determine the relationship between categorical variables. Kaplan-Meier method was used to determine the mean and median survival time of the patients. Statistical significance level was considered as 5% and SPSS (version: 13) statistical package program was used for all statistical calculations.

RESULTS

Seventy-six (76.7%) male and 23 (23.2%) female patients were included in the study. The mean age (year) of the patients was 61.33 (min: 42- max: 78), mean weight (kg) 63.48 (min: 58- max: 89) and mean height was 164.65 cm (min: 155- max: 176). While RT was given to 21 (21.2%) patients after cranial metastasectomy, 78 (78.7%) patients with the remaining cranial multiple metastases were administered RT after cranial magnetic resonance imaging (MRI). There were 26 (26.2%) patients with a BM number ≤ 5 , and 73 (73.7%) patients with a BM count of >5 . All patients were staged according to "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) 7th Edition tumor, nodes, metastasis (TNM) staging system was used (14). Of all patients, 18 (18.1%) patients were stage IIB, 15 (15.1%) patients were stage IIIA, 40 (40.4%) patients were stage IIIB, and 26 (26.2%) patients were stage IV.

According to the performance status of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG/PS), there were 19 (19.2%) patients with ECOG/PS-2, 59 (59.6%) patients with ECOG/PS-3, 21 (21.2%) patients with ECOG/PS-4. There were 64 (64.64%) patients whose primary pathology was adeno-cancer, 35 (35.36%) patients with squamous cancer (Table 1). Forty seven (47.5%) patients who received RT for BM were given palliative RT with the diagnosis of vena cava superior, while 52 (52.5%) patients were given palliative RT due to bone metastases. The survival of the patients was reported in months. Changes in the hemogram and biochemistry of BM patients with chronic diseases appear in Table 2.

Distribution of patients with BM according to their survival status is given in Table 3. The survival rate in male patients was found 17.1%, while it was 30.4% in

female patients. Although the survival rate was approximately 13% higher in female patients, the difference was not statistically significant.

Similarly, the survival rate was found to be 23.8% in patients with surgery, while it was 17.9% in patients without surgery.

On the other hand, when survival and BM number were compared; the survival rate was found 38.5% in patients with a BM number ≤ 5 while it was 13.7% in patients with a BM number >5 . In patients with a BM number of >5 , a difference of approximately 25% was found between the two groups, and it was statistically significant ($p < 0.01$).

The change in survival rate according to the stage at the time of diagnosis was also found to be statistically significant ($p < 0.01$). While 55.6% survival was observed in patients with stage IIB at the time of diagnosis, this rate decreased to 20% in patients with stage IIIA and 17.5% in patients with stage IIIB. When observing the patients with stage IV, the survival rate was found 0%.

Similarly, the change in survival rate according to ECOG/PS status was found to be statistically significant ($p < 0.01$). While survival was 52.6% in patients with ECOG/PS 2, this rate decreased to 16.9% in patients with ECOG/PS 3 and was 0% in patients with ECOG/PS 4.

When the pathology diagnosis and survival of the patients were compared, it was not found statistically significant ($p = 0.792$).

Visceral organ metastasis was a statistically significant characteristic for patient survival as it has found that most of the patients were lost (dead) ($p < 0.01$).

Patients who were undergone cranial metastasectomy had higher mortality rate. Their low survival rate was statistically significant ($p < 0.01$).

Median survival was 34 ± 1.65 months (95% CI: 30.78-37.23) while the mean survival time of patients diagnosed with BM after primary diagnosis (disease-free survival) was 32.24 ± 1.08 months (95% CI: 30.12-34.36). Graph showing the survival of patients diagnosed with BM after LC diagnosis.

Median survival was 40 ± 0.54 months (95% CI: 38.98-41.05), while the mean survival time of patients diagnosed with BM after primary diagnosis was 36.46 ± 1.21 months (95% CI: 34.08-38.84). The mean survival time of patients diagnosed with BM after primary diagnosis was 7.930 ± 0.07 months (95% CI: 7.79-8.07).

Table 1. Descriptive statistics for characteristics of patients with BM

	n (%)
Gender	
Male	76 (76.7)
Female	23 (23.2)
Number of brain metastasis	
≤ 5	26 (26.2)
> 5	73 (73.7)
Initial stage at diagnosis	
Stage IIB	18 (18.1)
Stage IIIA	15 (15.1)
Stage IIIB	40 (40.4)
Stage IV	26 (26.2)
ECOG/PS	
2	19 (19.2)
3	59 (59.6)
4	21 (21.2)
Pathology	
Adenocarcinoma	64 (64.64)
Squamous Cell Carcinoma	35 (35.36)
Mode of surgery	
Cranial metastasectomy	21 (21.2)
Mode of radiologic diagnosis	
MRI	99 (100)

ECOG/PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

MRI: Magnetic resonance imaging

BM: Brain Metastases

Table 2. Descriptive statistics of hemogram and biochemical properties of patients with BM

	Mean	SD	Minimum	Maximum
Basophil(μ l)	10.913	1.121	8.0	13.7
LY(μ l)	0.056	0.051	0.00	0.20
LY%	1.221	0.538	0.60	3.60
NE(μ l)	13.559	7.392	2.2	26.8
NE%	8.0278	7.001	2.80	28.30
PLT(μ l)	66.071	14.289	54.2	92.2
WBC(μ l)	266.621	74.947	141	433
HCT%	10.279	5.240	4.50	30.70
Urea(mg/dL)	36.312	3.863	29.0	42.7
K (mmol/L)	29.904	7.783	20.71	53.72
Na (mmol/L)	4.224	0.568	3.56	4.92
ALT (U/L)	137.815	2.868	132.0	142.0
LDH (U/L)	46.953	41.949	8.2	123.6
AST (U/L)	247.11	90.587	190	562
Alkaline phosphatase(u/L)	48.645	31.806	9.8	96.3
Ca(mg/dL)	195.011	154.433	12	494
Creatinine(mg/dL)	8.698	0.655	6.9	9.9
Basophil(μ l)	0.612	0.072	0.50	0.72

Hb: Hemoglobin, LY: Lymphocyte, LY%: Lymphocyte percent, NE: Neutrophil, NE%: Neutrophil percent, PLT: Platelets, WBC: White blood cells, HCT: Hematocrit, K: Serum Potassium level, Na: Serum Sodium level, ALT: Alanine transaminase, LDH: Lactate dehydrogenase, AST: Aspartat Transaminase, Ca: Calcium

Table 3. Distribution of patients with BM according to their status

	Alive n (%)	Dead n (%)	p
Sex			
Male	13 (17.1)	63 (82.9)	0.163
Female	7 (30.4)	16 (69.6)	
Metastasectomy			
Yes	5 (23.8)	16 (76.2)	0.563
No	14 (17.9)	64 (82.1)	
Number of brain metastasis			
≤ 5	10 (38.5)	16 (61.5)	0.007
$5 >$	10 (13.7)	63 (86.3)	
Initial stage at diagnosis			
Stage IIB	10 (55.6)	8 (44.4)	0.001
Stage IIIA	3 (20)	12 (80)	
Stage IIIB	7 (17.5)	33 (82.5)	
Stage IV	0 (0)	26 (100)	
ECOG/PS			
2	10 (52.6)	9 (47.4)	0.001
3	10 (16.9)	49 (83.1)	
4	0 (0)	21 (100)	
Pathology			
Adeno	15 (23.4)	49 (76.6)	0.792
Squamous	8 (22.9)	27 (77.1)	
Visceral organ metastasis	4 (8.9)	41 (91.1)	0.001
Cranial metastasectomy	5 (23.8)	16 (76.2)	0.001

ECOG/PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

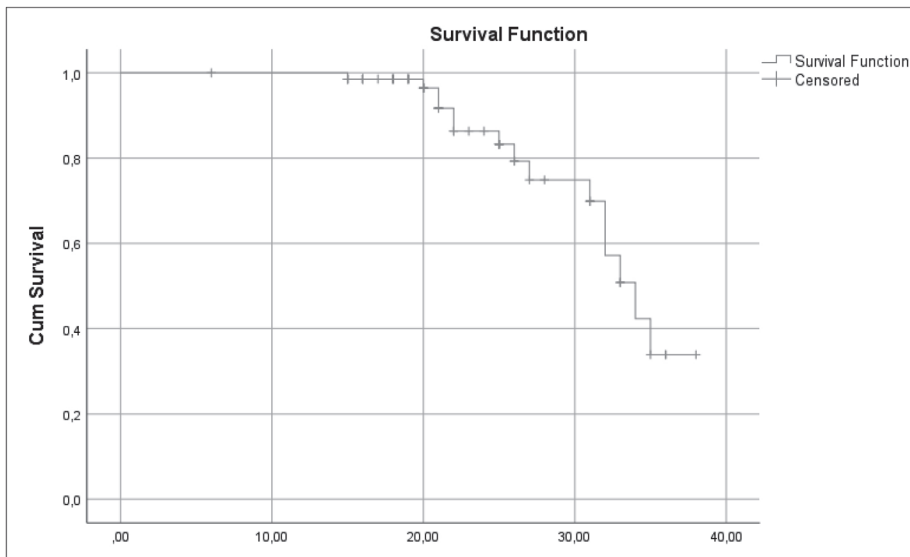


Figure 1. Cumulative disease free survival of patients following LC diagnosis in patients with brain metastasis (additional information is shown in the discussion)

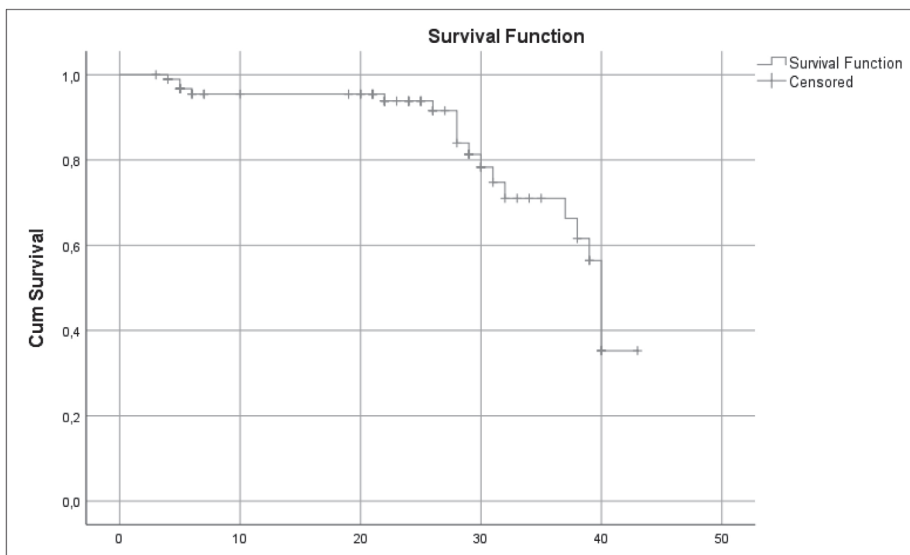


Figure 2. Cumulative survival of patients diagnosed with brain metastasis after Lung Cancer diagnosis (additional information is shown in the discussion)

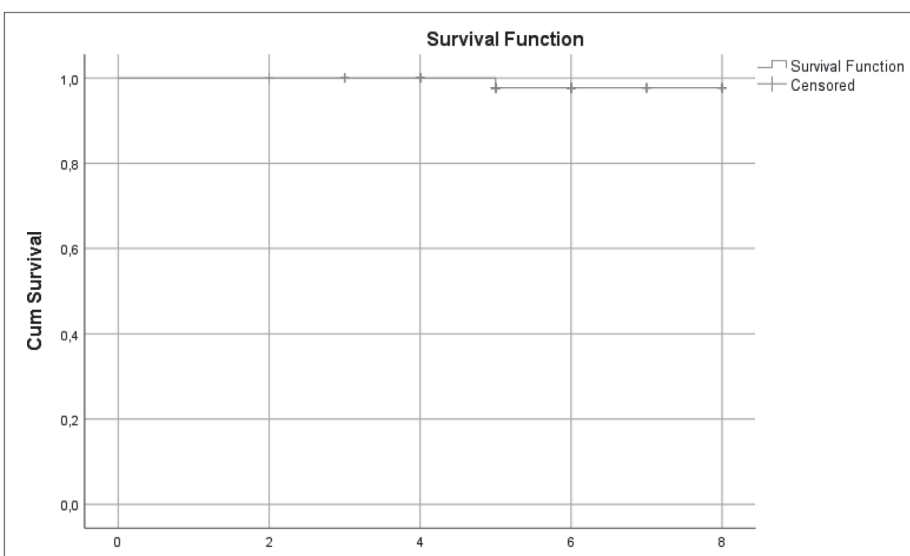


Figure 3. Cumulative survival of patients following brain metastasis diagnosis (additional information is shown in the discussion)

DISCUSSION

LC is the most common cancer worldwide, and it is also the most common cause of cancer-related death (15). Every year over 1 million new LC diagnoses are made and over one million patients die from LC. The BM is the most common cause of death in NSCLC (16). In our study, the general characteristics of the patients, the stage of the primary at the time of diagnosis and the ECOG/PS at the time of the diagnosis of BM. It can be stated that male LC patients are more common than female LC patients. As reported in the previous studies on LC in our country (17,18), the result of this study indicated that the incidence of getting LC was higher in men.

Adenocancer pathology is the most common in LC (19), and adeno cancer pathology was also more common in patients who were included in our study (Table 1). In the study conducted by Yin J *et al.*, the mean age of the patients was 61.8. In our study the average age of the patients was found 61.33 years (42-78) (20). MRI gives us the best information regarding the localization, number of metastases in patients with BM and whether they can undergo surgery (21,22). In our study, all patients were diagnosed with BM by MRI.

In the study conducted by Dong K *et al.*, it was reported that the survivors of female and male patients receiving RT from the BM were close to each other (23). Rotta JM *et al.* showed that male patients with BM live less than ($p < 0.01$) female patients (24). In our study, it is also observed that male patients with BM live less than female patients.

Tumor excision performed to BM provides local control of cancer and increases progression-free survival. In addition, it can be effective on the symptoms and course of the disease. Patchel *et al.* reported that BM patients had an average survival of 16 months after surgery, and that patient who received RT alone had a survival of 6 months (24). In the same study, it was shown that adjuvant RT reduces the local recurrence of patients and increases their quality of life. In our study, operated patients live approximately 5% longer than those who do not (24). After several studies combining resection of a single BM with RT, evaluating the role of surgery, adjuvant RT has become the standard (25-29). When the survivors of the surgical group and the non-surgical group were compared, there was no statistically significant result in our study. We attributed this to small sample size of the groups.

In patients with BM, the number of metastases is also very important. Nieder *et al.* divided the BM number into two groups as 1-3, 4 and above. When these

two groups of patients were compared, they showed that patients with BM of 4 or more lived a median of 3.6 months, while patients with BM of 1-3 lived a median of 4.2 months (30). In the study conducted by Rotta JM *et al.*, it was shown that patients with multiple BM lived 16.85 months, and patients with a single BM lived 16.76 months. However, in this study, no statistically significant difference was found between the two groups of patients in terms of survival (25). He ZY *et al.*, divided the patients into two groups according to the number of BM and gave RT together with chemotherapy (CT). They found that patients with a BM number of 3 lived 18 months and patients with a BM number > 3 lived 12.5 months ($p < 0.05$) (31). In our study, it was observed that the survivors of patients with a BM number of 5 were 25% better than patients with a BM number of > 5 , which was statistically significant ($p < 0.01$).

Ji *et al.* followed the development of BM in NSCLC stage IIIA-stage IIIB patients. The data they obtained from their study were parallel to our study. The risk of developing BM increases due to the increase in the stages of the patients at the time of diagnosis (32). In our study, when the stages of the patients at the time of diagnosis were compared with the survival of the BM patients, it was found statistically significant.

Doi *et al.* stated that patients with BM with LC showed better survival than those with 0-1 according to the Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG/PS) (33). In our study, it is seen that the survivors of the patients with poor performance are also poor according to the ECOG/PS examined before RT. In parallel with this, statistically significant results were obtained when ECOG/PS and survival were compared.

In previous studies, no connection was found between the pathologies of patients with LC and BM (34-36). In our study, there was no statistically significant result between the primary pathologies of the patients and BM.

The prognosis and survival of BM patients with visceral organ metastasis is poor. Since resistance to CT develops in these patients during the treatment period, primary tumors grow in size (37,38). Distant organ metastasis is shown as the cause of death in many cancer patients (39,40).

Gandara DR *et al.* found the median disease-free survival of patients with LC and BM as 16 months and their survival as 26 months (41). In our study, the average disease-free survival time was 32.24 months, while the average survival time was 36.4 months. In previous studies, it was reported that the survival of patients who received

RT for the BM could only be 4.2 months (6,7). Ali et al. found the Median overall survival of these patients as 7.8 months (42). In our study, it was found that patients with BM lived an average of 7.9 months. BM is common in patients with LC. neurological symptoms as their initial complaints, their primary diagnosis is LC (1,5).

Due to the insufficient number of patients treated with SRS in our study, the analysis of survival and other parameters could not be examined separately in this group of patients.

In patients with developed BM; age, gender, BM number, surgery, ECOG/PS, CT, RT, and visceral organ metastasis are the factors affecting survival. Although we evaluated these factors in our study, we could not reach the results we wanted in some groups due to the limited number of BM patients.

CONCLUSION

Treatment decision should be made depending on the number, size and location of metastases in BM patients with LC. The number and location of metastases, and the patient's performance status determines the radiation treatment modality. Surgery or SRS treatment should be preferred depending on the location and number of metastases in patients with BM. In BM patients with very short survival, personalized treatments should be given to increase the quality of life and survival of the patient.

Treatment modalities should be chosen according to the number, size, and location of metastases in LC patients with BM. The number and location of BM, and the patient's performance status are the key factors for applying RT treatment. Surgery or SRS treatment are the treatment modalities which can be performed for the LC patients with BM. In BM patients with short survival, personalized treatment modalities should be performed to increase the quality of life of the patients.

In the patients who underwent EBRT treatment to BM, we obtained OS similar to the previous studies in the literature. The number of BM, the stage of primary disease, the presence of visceral organ metastases with BM, and ECOG performance status are the major factors that affect OS of these patients. The survival of the patients who underwent whole brain RT treatment were also found similar to the previous studies in the literature (Table 1,2,3-Figure 1,2,3).

Conflict of Interest and Financial Status: The authors of the current paper declare no conflict of interest.

Ethical Approval: Ethical approval for this study was obtained from the Ethics Committee Cukurova University Faculty of Medicine. We started the study

after the approval of the Ethics Committee (Date 04.9.2019, Decision number: 39).

Research Contribution Rate Statement Summary: Writing – original draft, review & editing, Conceptualization:FK. Conceptualization: SM, AA, MES,TÇ. Formal analysis:SK.

REFERENCES

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SE, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/
2. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13:8–10.
3. Plönes T, Dango S, Brugger W, Ludwig C, Stoelben E. Potentially curative surgical therapy in oligometastatic non-small cell lung cancer. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139(11):538–542.
4. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer.* 2013;82:197–203.
5. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22:2865–2872.
6. Welsh JW, Komaki R, Amini A, Munsell MF, Unger W, Allen PK et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:895–902.
7. Davey P, Hoegler D, Ennis M, Smith J. A phase III study of accelerated versus conventional hypofractionated whole brain irradiation in patients of good performance status with brain metastases not suitable for surgical excision. *Radiother Oncol.* 2008;88:173–176.
8. Grossi F, Kubota K, Cappuzzo F, d Mrinis F, Gridelli C, Aita M et al. Future scenarios for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: Focus on taxane-containing regimens. *Oncologist.* 2010;15:1102–1112.
9. Sundstrom JT, Minn H, Lertola KK, Nordman E. Prognosis of patients treated for intracranial metastase with whole-brain irradiation. *Ann Med.* 1998;30:296–299.
10. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:745–754.
11. Patchell RA, Regine WF. The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. *Technol Cancer Res Treat.* 2003;2:111–115.
12. Arbit E, Wronski M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases: A retrospective analysis of 109 patients with non-small cell lung cancer. *Cancer.* 1995;76:765–773.
13. Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology (Huntingt).* 1999;13:941.
14. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL. *AJCC Cancer Staging AJCC Cancer Staging Manual*, 7th. Edition. New York: Springer; 2010.
15. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1367–1380.
16. Gouvinhas C, De Mello RA, Oliveira D, Castro-Lopes JM, Castelo-Branco P, dSantos RS et al. Lung cancer: a brief review of epidemiology and screening. *Future Oncol.* 2018;14(6):567–575.

17. Canda T, Canda MŞ, Akkoçlu A, Akpınar O, Koyuncuoğlu M. Akciğerin small cell karsinomunda prognostik faktörlerin araştırılması. *Ege Tıp Dergisi*. 1991;30:192-197.
18. Özbay B, Dereli MŞ, Akın M, Ceylan S. Primer akciğer kanserli 173 olguda tedavi ve prognoz. *Ege Tıp Dergisi*. 1991;30:458-460.
19. Sevgi E, Akkurt İ, Özşahin S, Ardiç S, Altınörs M, Dayıcan B et al. A retrospective Analysis of 189 patients with lung cancer. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 1997;17:191-199.
20. Yin J, Li Y, Zhao H, Qin Q, Li X, Huang J et al. Copy-number variation of MCL1 predicts overall survival of non-small-cell lung cancer in a Southern Chinese population. *Cancer Medicine* May. 2016;10.1002.
21. Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013;4(Suppl 4):209-219.
22. Tong, McCullagh KL, Iv M. Advanced imaging of brain metastases: From augmenting visualization and improving diagnosis to evaluating treatment response. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:1-14.
23. Dong K, Liang W, Zhao S, Guo M, He Q, Li C et al. EGFR-TKI plus brain radiotherapy versus EGFR-TKI alone in the management of EGFR-mutated NSCLC patients with brain metastases. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(3):268-279.
24. Patchell R.A, Tibbs P.A, Walsh J.W, Dempsey R, Maruyama Y, Kryscio R.J et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New Engl. J. Med*. 1990;322:494-500.
25. Rotta JM, Rodrigues DB, Diniz JM, Abreu BM, Kamimura F, Sousa UO et al. Analysis of survival in patients with brain metastases treated surgically: Impact of age, gender, oncologic status, chemotherapy, radiotherapy, number and localization of lesions, and primary cancer site. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(8):717-722.
26. Shen Q, Sahin AA, Hess KR, Suki D, Aldape KD, Sawaya R et al. Breast cancer with brain metastases: clinicopathologic features, survival, and paired biomarker analysis. *Oncologist*. 2015;20(5):466-473.
27. Arita H, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Shibui S. Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: re-evaluation of the indications for and role of surgery. *J Neurooncol*. 2014;116(1):145-152.
28. Gorovets D, Rava P, Ebner DK, Tybor DJ, Cielo D, Puthawala Y et al. Predictors for long-term survival free from whole brain radiation therapy in patients treated with radiosurgery for limited brain metastases. *Front Oncol*. 2015;5:110.8.
29. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra F.H et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1994;29:711-717.
30. Nieder C, Andratschke N, Grosu AL, Molls M. Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases. *Strahlenther Onkol*. 2003;179:16-20.
31. He ZY, CLi MF, Lin JH, Lin D, Lin RJ. Comparing the efficacy of concurrent EGFR-TKI and whole-brain radiotherapy vs EGFR-TKI alone as a first-line therapy for advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer with brain metastases: a retrospective cohort study. *Cancer Management and Research*. 2019;11:2129-2138.
32. Ji Z, Bi N, Wang J, Hui Z, Xiao Z, Feng Q et al. Risk factors for brain metastases in locally advanced non-small cell lung cancer with definitive chest radiation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2014;89/2:330-337.
33. Doi H, Nakamatsu K, Anami S, Fukuda K, Inada M, Tatebe H et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio predicts survival after whole-brain radiotherapy in non-small cell lung cancer. *In Vivo*. 2019;33:195-201.
34. Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A, Schipani S, Passoni P et al. Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. *Cancer*. 2002;95:605-612.
35. Dimitropoulos C, Hillas G, Nikolakopoulou S, Nikolakopoulou S, Kostara L, Sagris K et al. Prophylactic cranial irradiation in non-small cell lung cancer patients: Who might be the candidates? *Cancer Manag Res*. 2011;3:287-294.
36. Keith B, Vincent M, Stitt L, Tomiak A, Malhaner R, Yu E et al. Subsets more likely to benefit from surgery or prophylactic cranial irradiation after chemoradiation for localized non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:583-587.
37. McWilliams RR, Rao RD, Brown PD, Link MJ, Buckner JC. Treatment options for brain metastases from melanoma. *Exp Rev Anticancer Ther*. 2005;5:809-820.
38. Sawaya R, Bindal R, Lang FF. Metastatic brain tumors. In: Kaye AH, Laws EE, editors. *Brain tumors*. New York: Churchill-Livingstone; 2001. p:99-1026.
39. Langlely RR, Fidler IJ. Tumor cell-organ microenvironment interactions in the pathogenesis of cancer metastasis. *Endocr Rev*. 2007;28:297-321.
40. Kakiuchi S, Daigo Y, Tsunoda T, Yano S, Sone S, Nakamura Y. Genome-wide analysis of organ-preferential metastasis of human small cell lung cancer in mice. *Mol Cancer Res*. 2003;1:485-499.
41. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Gaspar LE, Lara Jn PR, Kelly K et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: A Phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clinical Lung Cancer*. 2006;8(2):116-121.
42. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol*. 2013;20:300-306.

Retrograd İntramedüller Çivileme ile Femur Distal Nonunion Tedavisinde Otogreft Gerekli mi?

Is Autograft Necessary in the Treatment of Femur Distal Nonunion with Retrograde Intramedullary Nailing?

Sefa KEY¹, Şükrü DEMİR², Murat GÜRGER², Erhan YILMAZ²

¹ Bingöl Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Bingöl, Türkiye

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: Distal femur kırıklarında günümüzde sık kullanılan kilitli plaklar sonrasında gelişen nonunion tedavisi için retrograde intramedüller çiviler ile tedavi edilen hastalarda otogreft kullanımının kaynama süresi ve diz fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada reamerize intramedüller çivi ile tedavi edilmiş distal femur kaynaması olmayan 18 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya femur 1/3 distalinde nonunion olan ve aktif enfeksiyon bulgusu olmayan tüm hastalar dahil edildi. Dokuz ay sonunda kaynama bulgusu olmayan ve implant yetmezliği görülen reamerize intramedüller çivi ile tedavi edilmiş hastalar incelendi. Kaynama değerlendirmesi ve diz fonksiyonları değerlendirildi. Sürekli değişkenler Student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama takip süresi 24.7 (12-36) ay idi. Üç hastada varus deformitesi komplikasyon olarak izlendi. Hastaların Mize skoru esas alınarak 12'sinde iyi sonuç 3 hastada mükemmel, 3 hastada makul sonuç elde edildi. Ortalama kaynama sürelerine bakıldığında 5.2 (4-7) ay idi. Operasyon öncesi maksimum 91.7 (10-120) derece olan diz fleksiyonu, operasyon sonrası ortalama maksimum diz fleksiyonu 106 (70-120) derece bulundu. Otogreft kullanımında kaynama süresi bakımından anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Distal femur nonunionlarda tedavi seçeneği olarak retrograde intramedüller çiviler ile başarılı sonuçlar alınabilir. Otogreft kullanımı kaynama süresi açısından sonucu etkilemese de bu konuda daha fazla çalışma yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Femur distal nonunion, Femur distal plak, Retrograde intramedüller çivi

Abstract

Objective: To evaluate the effect of auto graft use on union time and knee functions in patients treated with retrograde intramedullary nails for the treatment of nonunion after locking plates, which are commonly used today in distal femur fractures.

Materials and Methods: A retrospective study of 18 manufacturers with no intramedullary internal localization and no femoral union was studied. All people with nonunion in the 1/3 distal and without active signs are taken care of. At the end of 9 months, no sign of union and grown with intramedullary civilian after implant training were examined. Evaluation and value of union were evaluated. Continuous concordances Student's t-test compared. P value <0.05 was considered significant.

Results: The mean follow-up period of the patients was 24.7 (12-36) months. Varus deformity was observed as a complication in 3 patients. Based on the Mize score of the patients, good results were obtained in 12 patients, excellent results in 3 patients, and reasonable results in 3 patients. Considering the mean union times, it was 5.2 (4-7) months. The mean maximum knee flexion was 91.7 (10-120) degrees preoperatively and 106 (70-120) degrees postoperatively. No significant difference was observed in terms of union time in auto graft use.

Conclusions: Successful results can be obtained with retrograde intramedullary nails as a treatment option in distal femoral nonunions. Although the use of auto graft does not affect the result in terms of union time, more studies on this subject would be beneficial.

Keywords: Femur distal nonunion, Femur distal plate, Retrograde intramedullary nail

Yazışma Adresi: Sefa KEY, Bingöl Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, 12000, Bingöl, Türkiye

Telefon: 05372227396 **e-mail:** sefa_key@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-3620-936X, 0000-0002-1709-3851, 0000-0002-7510-7203, 0000-0003-1066-3337

Geliş tarihi: 22.11.2021

Kabul tarihi: 22.11.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.1027239

GİRİŞ

Distal femur kırıklarının tüm kırıkların %1'inden azını ve tüm femur kırıklarının %4-6'sını oluşturur (1). Suprakondiler femur kırıkları, yüksek enerjili kazalar sonucu genç hastalar ve osteoporotik olan yaşlı hastalarda yaygın olarak görülür. Ayrıca total diz artroplastisi veya total kalça artroplastisi sonrasında distal femurun periprostetik kırıklarında bir artış tanımlanmıştır (2). Distal femur kırıkları için operatif tedavi standart iken, cerrahi olmayan tedavi sınırlı durumlar için tercih edilmektedir. Cerrahi fiksasyonda kilitli plaklar dinamik kondiler vidalar ve çiviler kullanılabilir (3). Biyolojiyi korumak amaçlı son yıllarda minimal invaziv tekniklerin kullanımı giderek artmaktadır (4). Kilitli bir kondiler plak, bu kırıkların başarılı tedavisinde anahtar faktörlerden biri olan daha stabil fiksasyon sağlar. Kilitli implantlar tipik olarak osteoporozlu hastalarda, medial korteksin restore edilemediği hastalarda endikedir (5). Komplikasyonlar arasında yer alan nonunion (kaynamama) için birçok faktör vardır. Hasta ile ilişkili olabileceği gibi implant uygulama tekniği nonunion ile ilişkili faktörler arasındadır. Tütün kullanımı, vasküler hastalıklar, diyabet, maligniteler gibi komorbid durumlar nonunion için risk faktörleridir. Açık kırıklar, geniş kırık alanı, ciddi yumuşak doku hasarı riski arttıran diğer durumlardır (6). Femur distal kırıklarında kilitli plaklar için %20'ye yaklaşan kaynamama oranları bildirilmiştir (7). Parçalı distal femur kırıklarında köprüleme tekniği kullanılarak minimal invaziv teknikle plaklı osteosentez yapılabilir. Kırık alanı kallus dokusuyla dolar ve kaynama gerçekleşir. Yeterli stabilite olduğu durumlarda cerrahi dışı bazı yöntemler de kullanılabilir (8). Fakat cerrahi dışı yöntemler lokal sorunlara ve diz sertliği gibi komplikasyonlara neden olurlar. Cerrahi tedavi seçimiyle özellikle kilitli plak uygulaması sonrasında meydana gelen kaynamamalarda rekanalizasyon uygun bir yöntemdir. Özellikle retrograd uygulanan femur çivileri sklerotik medullayı rekanalize etmekte ve bu bölgenin kaynamama tedavilerinde kullanılan bir cerrahi tekniktir (9). Distal femur kaynamamalarını tedavi ederken, nihai hedef aynı anda yeterli kan akışını korurken stabil redüksiyon elde etmektir. Çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur ve bunlar bir şekilde distal femur kırığının başlangıç tedavisine bağlıdır (3). Distal femur kaynamamaları, birden fazla tedavi yönteminin olduğu bir komplikasyondur. Sabit açılı plak ve otogreft kullanılarak açık redüksiyon internal fiksasyon (ORIF) ile tedavinin iyi sonuçları verdiği; kemik grefti kullanılan veya kullanılmayan intramedüller çivileme (IMN) ve eksternal fiksasyon ortopedik cerrahlar için makul alternatifler olmaya devam etmektedir (10). Distal femur kaynamama tedavisinde otogreft kullanımı başarılı sonuçlar vermektedir (11). Bununla beraber yine femur distal kırıkların tedavisinde, kemik grefti uygulanmayan ve dinamik olarak kilitlenen, oyulmuş bir çivileme

ile başarılı sonuçlar alındığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (12). Bu çalışmanın amacı distal femur kırıklarında günümüzde sık kullanılan kilitli plaklar sonrasında gelişen nonunion tedavisi için retrograde intramedüller çivilerin tedavi etkinliğini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

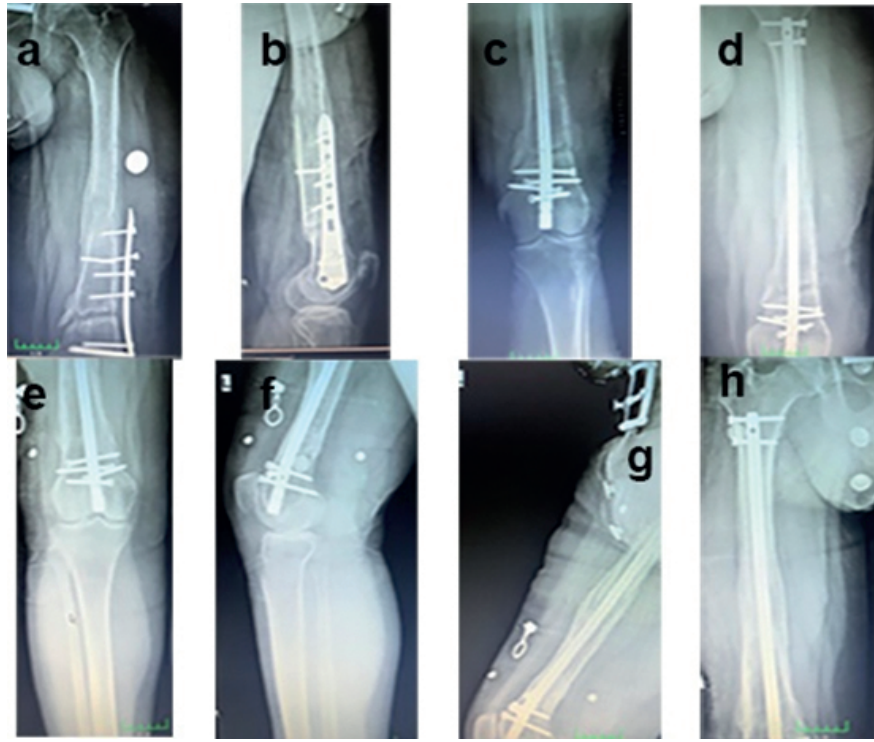
Çalışmaya Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 04.02.2021 tarihli oturumu 2021/02 -32 karar no'lu onayının ardından başlandı. Çalışmada 2010-2020 tarihleri arasında reamerize intramedüller çivi ile tedavi edilmiş distal femur kaynaması olmayan 18 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların kaynama sürelerine, kaynama durumlarına bakıldı. Diz fonksiyonları modifiye Mize skoru kullanılarak değerlendirildi (13). Diz fleksiyon kaybı <10 derece, ağrısız yürüyüş, varus-valgus olmaması olanlar mükemmel sonuç olarak değerlendirilken; >20 derece fleksiyon kaybı, >10 derece ekstansiyon kaybı, 5 derece varus-valgus deformitesi, minimal ağrı kriterlerinden birinden fazlasını taşımayanlar iyi sonuç olarak değerlendirildi (14).

Ekleme ve Hariç Tutma Ölçütleri

Çalışmaya femur 1/3 distalinde nonunion olan ve aktif enfeksiyon bulgusu olmayan, AO Tip 3A sınıfı olan ve ek hastalığı bulunmayan tüm hastalar dahil edildi. Dokuz ay sonunda kaynama bulgusu olmayan ve implant yetmezliği görülen reamerize intramedüller çivi ile tedavi edilmiş hastalar incelendi. Tüm hastalara radyolusen bir masada benzer cerrahi teknik uygulandı. Tüm hastalar tek merkezde ve aynı cerrahi ekip tarafından opere edildi. Daha önce revizyon geçiren ve kaynama elde edilemeyen 4 hastada otogreft kullanıldı.

Kırık Tipleri ve Takibi

Kırıklar AO sınıflama sistemi kullanılarak sınıflandırıldı; AO Tip A3 sınıfı olan hastalar değerlendirilmeye alındı. Kaynama değerlendirmesi 3 veya 4 kortekste solid kaynama dokusu ve yürürken ağrı olamaması olarak esas alındı (15,16). Ağrısız ağırlık taşıma ve köprü kallus oluşumu, kırık kaynamasının klinik ve radyografik kanıtıdır. Bu nedenle kaynamama tanısı için tipik kriterler, yük taşımada kırık bölgesinde ağrı ve kırıktan itibaren en az altı ay süreyle kaynamanın gerçekleşmemesi ve üç ay boyunca gözle görülür progresif radyolojik iyileşme kanıtı olmaması nonunion olarak kabul edildi (7). Radyolojik değerlendirmede anteroposterior (AP), yan grafiler postoperatif, 2. 4. ve 6. ay grafileri değerlendirildi (**Resim 1**). Ağrı değerlendirmesi için Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı.



Resim 1. 54 yaşında erkek hasta Tip A3 femur distal nonunion tedavi olgusu; kesin tedaviden altı ay sonra, hastanın ağırlık taşıma ve aktivitede ağrısı yok a) Distal femur kırığı nonunion tedavi öncesi AP grafi, b) Distal femur kırığı nonunion tedavi öncesi yan grafi c) Retrograde intramedüller çivi ile nonunion tedavisi sonrası AP grafi, d) Postoperatif 2. ay AP grafi, e) Postoperatif 4. ay AP grafi, f) Postoperatif 4. ay yan grafi, g) Postoperatif 6. ay yan grafi, h) Postoperatif 6. ay AP grafi

Cerrahi Teknik ve Postoperatif Bakım

Hastalar supin pozisyonda masaya alınmış, önceki implantların çıkarılması için gerekli açılımlar yapılmış ve tüm implantlar çıkarılmıştır. Diz anteriorundan 3cm'lik longitudinal bir insizyonun ardından patellar tendon split ayrılarak femur trohlear oluk tanımlandı. Diz 45 derece fleksiyonda iken giriş deliği açıldı ve kılavuz teli distalden proksimale doğru gönderildi. Ardından reamerizasyon ve sonrasında retrograd femoral kilitli çivi (Russell-Taylor kilitli çivi; Smith&Nephew, Memphis [TN], ABD) uygulandı. Dört hastada iliak otogreft ile augmentasyon yapıldı. Redüksiyon ve implant konumlandırmaya yardımcı olmak için C-kollu floroskopi kullanıldı. Greftleme için kemik anterior iliak krestten alındı ve uygulandı. Hastalara profilaktik antibiyotik ve aktif mobilizasyona kadar venöz tromboemboli profilaksisi uygulandı. Postoperatif hastalara ilk gün pasif eklem hareket açıklığı (ROM) egzersizlerine izin verildi. İlk 3 hafta kontrollü yüklenmeye sonrasında tam yüklenmeye geçildi. Tüm hastalara 2. haftadan itibaren aktif diz hareketleri başlandı.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 20 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler ka-

tegorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum-maksimum değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Student t-testi kullanılmıştır. Operasyon öncesi ve sonrası maksimum açı arasındaki fark bağımlı gruplarda t testi ile gösterilmiştir. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Hastalar incelendiğinde 13 erkek 5 kadın hasta şeklinde dağılım gösteriyordu. Çalışmada kadınların yaşı (59 ± 22.5) erkeklerin yaşından (38.5 ± 15.7) yüksek bulunmuştur ($p=0.042$). Hastaların ortalama takip süresi 24.7 (12-36) ay idi. Üç hastada varus deformitesi komplikasyon olarak izlendi. Hastaların Mize skoru esas alınarak 12'sinde iyi sonuç 3 hastada mükemmel, 3 hastada makul sonuç elde edildi. Hastaların ilk yaralanmaları ile son operasyonları arasında geçen ortalama zaman 13.4 (10-24) ay idi. Ortalama kaynama sürelerine bakıldığında 5.2 (4-7) ay idi. Operasyon öncesi maksimum 91.7 (10-120) derece, operasyon sonrası ortalama maksimum diz fleksiyonu 106 (70-120) derece idi ($p=0.007$)(**Tablo 1**).

Tablo 1. Hasta verileri, sonuçlar ve otogreft-kaynama süresi ilişkisi

	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Yaş	44.2	19.5	41.0	22.0	85.0
İlk Yaralanma ile Son Operasyon Arasındaki Süre (Ay)	13.4	3.2	12.5	10.0	24.0
Önceki Cerrahi Sayıları	1.5	0.6	1.0	1.0	3.0
Kaynama Süresi (Ay)	5.2	0.9	5.0	4.0	7.0
Operasyon Öncesi Maksimum Diz Fleksiyonu	91.7	34.3	100.0	10.0	120.0
Operasyon Sonrası Maksimum Diz Fleksiyonu	106.1	16.5	110.0	70.0	120.0
Takip (ay)	24.7	6.5	24.0	12.0	36.0
Otogreft -kaynama süresi ilişkisi					
Kaynama Süresi (Ay)					
Otogreft (p=0.158)	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Kullanılan	5.8	0.5	6.0	5.0	6.0
Kullanılmayan	5.0	1.0	5.0	4.0	7.0

SD: Standart deviasyon

Otogreft kullanılan ve kullanılmayan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası maksimum diz fleksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Otogreft kullanılmış olan hastaların cerrahi sonra-

sında kaynama zamanlarına bakıldığında 5.8 (SD:0.5; Min-Max 5-6) ay iken otogreft kullanılmamış olan hastaların 5 (SD:1.0; Min-Max: 4-7) ay olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma verileri ve ölçümler

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Otogreft	İlk yaralanma ile son operasyon arasındaki süre (ay)	Önceki cerrahi sayıları	Kaynama süresi (ay)	Operasyon öncesi maksimum diz fleksiyonu	Operasyon sonrası maksimum diz fleksiyonu	Takip süresi (ay)
1	55	Erkek	Kullanılmadı	11	1	6	90	110	24
2	22	Erkek	Kullanıldı	24	3	5	100	100	24
3	71	Kadın	Kullanılmadı	12	1	6	20	80	36
4	85	Kadın	Kullanılmadı	14	1	7	10	70	36
5	22	Erkek	Kullanılmadı	13	1	4	110	120	24
6	70	Erkek	Kullanıldı	12	3	6	110	110	24
7	54	Erkek	Kullanılmadı	15	1	6	110	110	24
8	23	Erkek	Kullanılmadı	10	1	5	100	110	24
9	68	Kadın	Kullanılmadı	14	1	5	100	120	24
10	27	Erkek	Kullanılmadı	10	1	4	110	110	12
11	33	Kadın	Kullanılmadı	11	1	4	90	100	24
12	27	Erkek	Kullanılmadı	12	1	4	100	120	12
13	51	Erkek	Kullanılmadı	14	1	5	120	120	24
14	44	Erkek	Kullanıldı	16	2	6	30	70	36
15	38	Kadın	Kullanılmadı	13	1	5	120	120	24
16	31	Erkek	Kullanılmadı	12	1	4	110	110	24
17	46	Erkek	Kullanıldı	16	2	6	120	120	24
18	29	Erkek	Kullanılmadı	12	1	5	100	110	24

TARTIŞMA

Femur distal kaynamamaları sık görülmezler; ancak karşılaştığında hastanın yaşam kalitesi üzerine ciddi etkileri vardır. Tedavisinde birçok zorlukla karşılaşılabilir (16). Çoğunlukla ağrı ve diz fonksiyonlarında azalma ile bulgu verirler. Ayrıca kaynamamalara genelde kemik kaybı, düşük kemik kalitesi, geniş yumuşak doku skarları eşlik eder. Distal femur kaynamamalarının optimal tedavisi hakkında fikir birliğinin olmadığı ve kemik grefti olan veya olmayan çeşitli implantların kullanımını içeren tedavi yöntemleri mevcuttur (10). Distal femur kaynamamalarında sıklıkla metafizer parçalanmalar olduğu izlenmektedir (16). Çalışmamızda yer alan hastaların bu grup içerisinde yer aldığı görülmektedir. Retrograde intramedüller çiviler ve kilitli plak osteosentezi, distal femur kırıkları için kullanılan iki ana tedavi tekniğidir. Kırık paterninin belirlenmesi ve preoperatif planlama, her iki yöntem için de gereklidir. Hierholzer ve ark. çalışmalarında kırık iyileşmesi, kaynamama oranı için iki implant tipi arasında sonuçlarda fark olmadığını gösterdiler (17). Distal femur kilitli plakları özellikle düşük kemik kalitesi olan parçalı kırıklarda iyi sonuçlar verdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (20). Ancak kilitli plakların aşırı rijit fiksasyonun kırık bölgesinde hareketi azaltabildiğini ve bunun da kallus oluşumunu baskılayabildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (19). Bizim çalışmamızda kaynamama olan hastaların başlangıç tedavisi kilitli plak olarak görülmekteydi. Retrograde çivileme, uygun stabilitesi sağlar ve alt ekstremitenin bilateral veya çok segmentli kırıklarında başarıyla implante edilebilir. Retrograd femoral çivi sistemlerinin avantajları arasında küçük insizyon nedeniyle yumuşak doku koruması, sınırlı kan kaybı ve artan stabilite sayılabilir. Ayrıca biyomekanik olarak yük paylaşımı avantajı da vardır. Yine yapılan bir çalışmada femur distal primer kırıklarında kilitli retrograd çivi, kilitli olmayan retrograd çivi ve plak tespiti arasında radyografik, kemik dansitometrisi ve klinik sonuçlar için anlamlı fark olmadığı gösterildi (20). Çalışmamızda femur distal nonunion tedavisinde retrograde intramedüller çivi ile tedavi edilen hastalar değerlendirildi. Kaynamama tedavisinin amacı, kemik oluşumuna elverişli mekanik stabilite ve biyolojik koşulların sağlanması ve sürdürülmesi aynı zamanda bu ortamı sağlamaktır. Distal femur kırıklarında kaynama kemik grefti eklenerek veya eklenmeden çok çeşitli tespit türleri ile gerçekleştirilebilir. Tekniğin seçimi, kaynamama tipine ve fragmanların hizalanmasının yeterli olup olmadığına bağlıdır (21). Otojen kemik grefti, kemik iyileşmesini arttırmada altın standart olarak kabul edilmiştir; hastanın kemik çerçevesini sağlayarak osteogenezi, osteoindüksiyonu ve osteokondüksiyonu kolaylaştırır. Ancak otojen kemik grefti uygulanan ve yüksek kaynama

oranları sağlanamayan çalışmalar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda femur distal kaynamaması olan ve retrograde intramedüller çivi ile tedavi edilen hastalarda otojen greft kullanımının kaynama zamanı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği gözlemlendi. Distal femur kaynamamalarının tedavisinden sonraki fonksiyonel sonuçlarla ilgili yayınlanmış az sayıda rapor vardır. Gardner ve ark. çalışmalarında postoperatif diz fonksiyonlarında belirgin iyileşme olduğunu bildirdiler (16). Çalışmamızda operasyon öncesi ve operasyon sonrası ortalama maksimum diz fleksiyonu değerlendirildiğinde anlamlı artış olduğu görüldü ve hastaların Mize skoru esas alınarak 12'sinde iyi sonuç 3 hastada mükemmel, 3 hastada makul sonuç elde edildi. Distal femur kaynamamaları, birden fazla tedavi yönteminin mevcut olduğu komplikasyonlardır. Otogreft kullanılarak ORIF ile tedavinin en iyi sonuçları verdiğini göstermektedir. Kemik grefti olan veya olmayan retrograde intramedüller çivi ile tedavi günümüzde iyi sonuçlar alınabilecek tedavi seçeneklerinden biridir. Çalışmanın daha büyük vaka serileri ile yapılması, kaynama zamanı ile birlikte kaynama derecelerinin değerlendirilmesi çalışmanın eksik yönleri olarak değerlendirilebilir. Aynı zamanda radyolojik değerlendirmede rutin BT (bilgisayarlı tomografi) değerlendirmesi benzer çalışmalar için faydalı olabilir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 04.02.2021 tarihli oturumu 2021/02 -32 karar no'lu onayı alınarak ve 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Fikir / Konsept: Ş.D, Tasarım: S.K / Veri Toplama: S.K / Analiz: M:G / Literatür inceleme: Makalenin yazılması: S.K

KAYNAKLAR

1. Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury*. 2006;37(8):691-697.
2. Jahangir AA, Cross WW, Schmidt AH. Current management of distal femoral fractures. *Current Orthopaedic Practice*. 2010;21(4):193-197.
3. Chan DB, Jeffcoat DM, Lorich DG, Helfet DL. Nonunions around the knee joint. *Int Orthop*. 2010;34(2):271-281.
4. Gwathmey FW Jr, Jones-Quaidoo SM, Kahler D, Hurwitz S, Cui Q. Distal femoral fractures: Current concepts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;18(10):597-607.
5. Gautier E, Sommer C. Guidelines for the clinical application of the LCP. *Injury*. 2003;34Suppl 2:63-76.
6. Calori GM, Albisetti W, Agus A, Iori S, Tagliabue L. Risk factors contributing to fracture non-unions [published correction appears in *Injury*. 2007;38(10):1224.

7. Henderson CE, Lujan TJ, Kuhl LL, Bottlang M, Fitzpatrick DC, Marsh JL. 2010 mid-America Orthopaedic Association Physician in Training Award: Healing complications are common after locked plating for distal femur fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(6):1757-1765.
8. Hannouche D, Petite H, Sedel L. Current trends in the enhancement of fracture healing. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83(2):157-164.
9. Wu CC. Retrograde dynamic locked nailing for femoral supracondylar nonunions after plating. *J Trauma.* 2009;66(1):195-199.
10. Ebraheim NA, Martin A, Sochacki KR, Liu J. Nonunion of distal femoral fractures: A systematic review. *Orthop Surg.* 2013;5(1):46-50.
11. Wang JW, Weng LH. Treatment of distal femoral nonunion with internal fixation, cortical allograft struts, and autogenous bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(3):436-440.
12. Oh JK, Bae JH, Oh CW, Biswal S, Hur CR. Treatment of femoral and tibial diaphyseal nonunions using reamed intramedullary nailing without bone graft. *Injury.* 2008;39(8):952-959.
13. Mize RD, Buchholz RW, Grogan DP. Surgical treatment of displaced, comminuted fractures of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64(6):871-879.
14. Sabharwal S, Kumar A. Methods for assessing leg length discrepancy. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(12):2910-2922.
15. Kempf I, Grosse A, Beck G. Closed locked intramedullary nailing. Its application to comminuted fractures of the femur. *J Bone Joint Surg Am.* 1985;67(5):709-720.
16. Gardner MJ, Toro-Arbelaez JB, Harrison M, Hierholzer C, Loric DG, Helfet DL et al. Open reduction and internal fixation of distal femoral nonunions: Long-term functional outcomes following a treatment protocol. *J Trauma.* 2008, 64:434-438.
17. Hierholzer C, Von Ruden C, Potzel T, Woltmann A, Bühren V. Outcome analysis of retrograde nailing and less invasive stabilization system in distal femoral fractures: A retrospective analysis. *Indian J Orthop.* 2011;45:243-250.
18. Scolaro J, Ahn J. Locked plating in practice: Indications and current concepts. *Univ Pa Orthop J.* 2011,21:18-22.
19. Zhang J, Yin W, Qiu Y, Shen Y, Cao S, Wang J. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2018;32(1):36-39.
20. Meccariello L, Bisaccia M, Ronga M, et al. Locking retrograde nail, non-locking retrograde nail and plate fixation in the treatment of distal third femoral shaft fractures: radiographic, bone densitometry and clinical outcomes. *J Orthop Traumatol.* 2021;22(1):33.
21. Megas P. Classification of non-union. *Injury.* 2005, 36 (Suppl 4):30-37.

Adverse Events After Receipt of an Inactive Coronavirus Disease-19 Vaccine in Healthcare Professionals: A Cross-Sectional Study

Sağlık Çalışanlarında İnaktif Bir Koronavirüs-19 Aşısının Alınmasından Sonra Advers Olaylar: Kesitsel Bir Çalışma

Tansel BEKİROĞLU ERGUN¹, Yusuf ERGUN²

¹ Kahramanmaraş Sıtcu İmam University, School of Health Sciences, Department of Midwifery, Kahramanmaraş, Turkey

² Kahramanmaraş Sıtcu İmam University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Clinical Pharmacology Unit, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Amaç: Sinovac tarafından üretilen aşı Türkiye’de acil kullanım onayı programına göre ruhsatlandırılmıştır. Doğal olarak bu ürünün güvenlik sorunlarıyla ilgili birçok eksikliği vardır. Amaç aşının potansiyel yan etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Kendi kendine uygulanan 24 maddelik bir anket aracılığıyla sağlık çalışanları üzerinde retrospektif kesitsel bir çalışma yapıldı.

Bulgular: Yüz otuz üç kişiden 51’i (%38) aşının ilk dozundan sonra yan etkiler yaşadı. En yaygın yan etkiler yorgunluk, baş ağrısı, ishal ve ateşi. Deneklerin yüzde doksan beşi (n=126) ikinci aşı dozunu aldı ve sadece 43 denek (%26) advers olaylar tanımladı. Bu olaylar, ilk dozdan sonra görülenlere benzerdi. Bir kişide, akut hipertansiyon yükselmesi ciddi bir yan etki olarak kabul edildi. Yan etkilerin sıklığına ilişkin bir kadın baskınlığı, yalnızca ilk doz uygulamasından sonra tespit edildi.

Sonuç: Aşıya yanıt olarak önemli miktarda yan etki olmasına rağmen, bunlar ciddi olaylar olarak tanımlanamaz. Bu nedenle, bu aşı 2019 koronavirüs hastalığı tehdidi altındakiler için yeterince güvenli görünüyor.

Anahtar kelimeler: Advers ilaç olayı, COVID-19 aşısı, Güvenlik, SARS-CoV-2 virüsü

Abstract

Objective: The vaccine manufactured by Sinovac has been licensed according to the emergency use authorization program in Turkey. Inherently, this product has many shortcomings regarding safety issues. The aim was to explore the potential adverse reactions of the vaccine.

Materials and Methods: A retrospective cross-sectional study via a 24-item self-administered questionnaire was conducted among healthcare professionals.

Results: Of 133 persons, 51 subjects (38%) experienced adverse events after the first dose of the vaccine. The most common adverse events were fatigue, headache, diarrhea, and fever. Ninety five percent of the subjects (n=126) had the second dose of the vaccine and only 43 subjects (26%) described adverse events. These events were similar to those seen after the first dose. In one person, acute hypertension elevation was considered to be a serious adverse event. A female dominance regarding the frequency of adverse events was, solely, detected after the first dose administration.

Conclusion: Although there is a significant amount of adverse events in response to the vaccine, these cannot be identified as serious events. Therefore, this vaccine seems to be safe enough for those under the threat of the coronavirus disease 2019.

Keywords: Adverse drug event, COVID-19 vaccine, Safety, SARS-CoV-2 virus

Yazışma Adresi: Yusuf ERGÜN, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Farmakoloji Bölümü, Klinik Farmakoloji Ünitesi, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +903443003357 **e-mail:** yusufergun@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-7773-071X, 0000-0002-6169-8911

Geliş tarihi: 16.12.2021

Kabul tarihi: 24.02.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1037370

INTRODUCTION

In December 2019, unexplained cases of pneumonia were reported in Wuhan, Hubei province, China (1). The isolated virus was temporarily named 2019 new coronavirus (2019-nCoV) by the World Health Organization (WHO) in January 2020 (2). Then, in February 2020, WHO named the disease caused by this virus as coronavirus disease 2019 (COVID-19) (2). The name of the virus was simultaneously updated as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by the “International Virus Taxonomy Committee” (2). Thereafter, the virus has quickly spread outside of China and unfortunately led to a pandemic. As a result, COVID-19 has become a threat to all human beings. In parallel with this evolution, many studies have been initiated in order to find novel treatment options for COVID-19. In the meantime, physicians have administered a few drugs to their patients under the name of “off-label use or emergency use authorization”. On the other hand, efforts on developing vaccines to stop the pandemic have begun immediately. Some of these studies had yielded affirmative results towards the end of 2020, and regulatory authorities began granting “license and marketing authorization” or “emergency use authorization” to various vaccines.

The first vaccine registered under the name of “emergency use authorization” in Turkey was the inactivated one manufactured by Sinovac and vaccination program was brought into action in healthcare professionals and hospital staff in January 2021. Although phase 1/2 clinical trials regarding safety, tolerability, and immunogenicity of this vaccine in healthy adults was published in February, 2021 (3), phase 3 clinical trial was absent at that point.

Even if phase 3 trials are over, efficacy and safety data should be added to those obtained in pre-marketing clinical studies through post-marketing surveillance studies. In addition, spontaneous reporting of adverse drug reactions, which has a central role within the pharmacovigilance system, may contribute to the safety data of any vaccine. In this regard, the World Health Organization (WHO) defines pharmacovigilance as “the activities and scientific studies carried out to detect, evaluate, understand and prevent adverse events and other potential drug-related problems” (4). However, the performance of Turkish healthcare professionals in terms of spontaneous reporting is very low as shown in a previous study (5). Thus, it would be unrealistic to expect acquiring adequate data regarding adverse events of the vaccine from the hospital staff by this mechanism. Instead, collecting data by directly contacting with the related staff could be more rational

to achieve the objectives. Hence, the aim of the present study was (i) to determine the prevalence of adverse events in the first one week post-vaccine period, (ii) to identify the profile of these adverse events, (iii) to determine the proportion of serious events among all adverse events.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Participants

This was an observational, retrospective, cross-sectional and questionnaire-based study conducted in a University Hospital in Turkey. After obtaining preliminary permission from COVID-19 Scientific Research Review Board of Turkish Ministry of Health, the Ethics Committee for Scientific Investigations on Human Subjects approved the study protocol (Approval number: 2021/68) and the study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (Fortaleza, Brazil, October 2013). The research population consisted of those who were working in the hospital (n=1652) and got vaccinated with CoronaVac (Sinovac Life Sciences, Beijing, China). In order to reach all the hospital staff, electronic contact details were obtained from the administration office of the hospital. Thereafter, the internet link of the questionnaire was sent to the whole staff via e-mail or mobile phone message. Those who filled and sent back the electronic questionnaires were accepted to give consent to participate in the study (n=133).

Questionnaire

The questionnaire was technically prepared by means of the internet resources and roughly consisted of four sections with 24 questions. We collected information regarding demographics (age, gender, profession) in the first section, individual history (habits, chronic disease, drugs, drug allergy, vaccine allergy, food allergy) in the second section, first vaccination (adverse event, serious adverse event) in the third section, and second vaccination (adverse event, serious adverse event) in the fourth section. Fourteen questions were designed as open-ended, five as “yes or no”, and five as multiple-choice. Regarding adverse events, solicited adverse events including fatigue, headache, diarrhea, fever >38°C, arthritis, COVID-19 infection, serious local reaction, vomiting, lymphadenopathy/lymphadenitis, neuropathy, loss of taste (ageusia), loss of smell (anosmia), acute allergic reaction, abscess, bell’s paralysis, and region paralysis were included in the related question in order to prevent under-estimation of the rate of adverse events. In addition, other adverse events option was added within the same question to help subjects define unsolicited events. Similarly, anaphylaxis, sepsis, and toxic shock syndrome

were the items placed within the serious adverse event question, wherein other events option was also present. These solicited items were selected from the official informative document of the Turkish Ministry of Health prepared for healthcare professionals.

Statistical Analysis

For categorical data, which were presented as numbers and percentage, the Pearson χ^2 test was performed for the comparisons between groups. All statistical analyses were done using SPSS 17.0 statistical package. P values less than 0.05 were accepted to be significant.

RESULTS

Table 1 shows the demographic and other characteristics of the subjects. With regard to the first aim of the present study, 51 subjects declared that they had experienced at least one adverse event after the first dose of the vaccine within the first one week period and the total prevalence of these reactions was 38%. The frequencies of the specific adverse events are presented in **Table 2** in accordance with the second aim of the study. The most common adverse events were fatigue, headache, diarrhea, and fever. In addition, other adverse events including myalgia, dizziness, etc. were also described (see **Table 2**). After the first dose of vaccination, there were no serious adverse events seen within the first week period at all.

Table 1. Demographic and other characteristics of subjects

Age (mean±SEM)	36±0.78
Gender (number (percentage))	
Male	56 (42)
Female	77 (58)
Professions (number (percentage))	
Doctor	96 (72)
Nurse	11 (8.0)
Other healthcare professionals	26 (20)
Habits (number (percentage))	
Cigarette	11 (18)
Alcohol	3 (5)
Coffee	44 (73)
Tea	2 (4)
Total	60 (100)

SEM: Standart error of means

Ninety five percent of the subjects (n=126) had the second dose of the vaccine within the recommended schedule. Two out of the seven subjects who didn't get the second dose didn't give any reasons for their non-adherence to the vaccination. The remainders' reasons were (i) steroid administration, (ii) long-lasting adverse events due to the first dose, (iii) individual decision that there is no need for a second dose, (iv) forgetting the second dose, (v) becoming Polymerase Chain Reaction (PCR) positive after the first dose. Only thirty three subjects (26%) described adverse events after the second dose and the prevalence was statistically significantly less than that of the first dose ($X^2=4.363$, $p=0.037$). These reactions were similar to those seen after the first dose (given in order of frequency): headache (n=17), fatigue (n=10), diarrhea (n=2), fever (n=1), hypertension (n=1), blurred vision (n=1), flu-like symptoms (n=1), triceps tenosynovitis (n=1), and mild acneiform lesions (n=1). In one person, acute hypertension elevation was considered to be a serious adverse event after the second dose.

To discover the potential effects of gender and presence of chronic disease on adverse events further analysis was performed (**Table 3**). A female dominance regarding the frequency of adverse events was, solely, detected after the first dose administration. On the other hand, presence of any chronic disease didn't show any contribution to the frequency of adverse events (**Table 3**). The chronic diseases stated by 35 participants out of 133 were as follows: hay fever, Hashimoto's Disease, Sjögren syndrome, coronary heart disease, peptic ulcer, hypertension, bronchitis, insulin resistance, asthma, varicose veins, epilepsy, metabolic syndrome, polycystic over syndrome, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, hypothyroidism, migraine, anxiety disorder, glaucoma, aortic failure, psoriasis, allergic rhinitis, and rectum cancer. The frequencies regarding drug, vaccine and food allergies were 4.5%, 0.0% and 3%, respectively. However, these potential covariates couldn't be analyzed for their relationship with adverse events due to the very limited number of data.

DISCUSSION

The present study showed that 38% and 26% of the participants described at least one adverse event after the first and second dose of the inactivated vaccine manufactured by Sinovac, respectively. Considering the non-serious profile of the adverse events identified, the vaccine seems to be safe enough to accept the product as a feasible weapon against the pandemic.

Table 2. Frequencies of adverse events after the first dose of the vaccine*

Adverse event	First Dose (n=133)	Second Dose (n=126)
	n (%)	n (%)
Fatigue	18 (14)	10 (8)
Headache	18 (14)	17 (13)
Diarrhea	4 (3)	2 (1.6)
Fever >38°C	2 (1.5)	1 (0.8)
Arthritis	1 (0.75)	0 (0)
COVID-19 infection	1 (0.75)	0 (0)
Serious local reaction	0 (0)	0 (0)
Vomiting	0 (0)	0 (0)
Lymphadenopathy/Lymphadenitis	0 (0)	0 (0)
Neuropathy	0 (0)	0 (0)
Ageusia	0 (0)	0 (0)
Anosmia	0 (0)	0 (0)
Acute allergic reaction	0 (0)	0 (0)
Abscess	0 (0)	0 (0)
Bell's paralysis	0 (0)	0 (0)
Region paralysis	0 (0)	0 (0)
Other adverse events**	0 (0)	0 (0)
Myalgia	3 (2.2)	0 (0)
Dizziness	2 (1.5)	0 (0)
Weakness	2 (1.5)	0 (0)
Ventricular extrasystole	1 (0.75)	0 (0)
Angina pectoris like pain	1 (0.75)	0 (0)
Arm pain and numbness	1 (0.75)	0 (0)
Hypertension	1 (0.75)	1 (0.8)
Triceps tenosynovitis	1 (0.75)	1 (0.8)
Arthralgia	1 (0.75)	0 (0)
Emesis	1 (0.75)	0 (0)
Blurred vision	0 (0)	1 (0.8)
Flu-like symptoms	0 (0)	1 (0.8)
Mild acneiform lesions	0 (0)	1 (0.8)
TOTAL	51 (38)	33 (26)

*These adverse events were identified in the official leaflet of Turkish Ministry of Health.

**Not identified in the official leaflet of Turkish Ministry of Health.

In the phase 1 trial of the vaccine CoronaVac, the overall incidences of adverse events were 29%, 38%, and 8% in the 3 µg, 6 µg, and placebo groups in the days 0 and 14 vaccination cohort whereas those of 0 and 28 vaccination cohort were 13%, 17%, and 13%, with no statistical significant difference seen among the three groups for both vaccination schedules (3). In the phase 2 trial of the same study, the overall incidences of adverse events of the 3 µg, 6 µg, and placebo groups were

33%, 35%, and 22% for the days 0 and 14, respectively (3). These values regarding the days 0 and 28 vaccination cohort were reported to be 19% in the 3 µg group, 19% in the 6 µg group, and 18% in placebo group, with no significant difference between the three groups for both schedules (3). Although the authors of the phase 1/2 study stated that the calculated p values presented in that study couldn't support any powerful statistical conclusions and should be interpreted with caution

Table 3. Further analyses of adverse events in relation with distinct parameters

After the first dose of vaccine			
Man	Woman	X²	p
16 out of 56 (29%)	35 out of 77 (45%)	3.909	0.048
Chronic disease (+)	Chronic disease (-)	X²	p
16 out of 35 (46%)	35 out of 98 (36%)	1.091	0.296
After the Second Dose of Vaccine			
Man	Woman	X²	p
10 out of 55 (18%)	23 out of 71 (32%)	3.238	0.072
Chronic disease (+)	Chronic disease (-)	X²	p
11 out of 34 (32%)	22 out of 92 (24%)	0.19	0.890

(3), non-significance from the placebo group may be explained by the fact that the placebo just contains the aluminium hydroxide diluent solution with no virus and this ingredient may be the major reason for the adverse events outlined. However, evidence on the safety profile of aluminium salts is not sufficient, in spite of their extensive and long-standing use as adjuvants (6). Nevertheless, no association with severe adverse events in young children or with induration in older children was found and any association with chronic outcomes seems to be unlikely (6). In addition, no evidence that aluminium salts cause any serious or long-lasting adverse events has been demonstrated (6).

Although the time period (28 days) selected to collect adverse events in phase 1/2 trial was quite longer than our one week period, which could lead to detect more adverse events, the frequency obtained in our study, i.e., 32% (calculated as the mean of the frequencies of the first and second doses), seem to be slightly higher than that obtained in the study mentioned above (25%: calculated as the mean of all sub-groups with any dose of vaccination). Similarly, the incidence of total adverse events in phase 3 trial conducted in Turkey was 18.9% (7). The higher frequency seen in our study in comparison with those studies could be explained by several ways. First, as we performed an observational, cross-sectional and questionnaire-based study on the subjects, the data were collected retrospectively and mainly depended on the memories of the participants. Such dependence may be associated with re-call bias, which may in turn lead to over-reporting of adverse events due to the tendency of people to more easily remember afflicting events that they have experienced. Second, very low participation of the hospital staff to the study (133 out of 1652) makes it probable that those who did not participate may have experienced much less and annoying adverse events. As a result, such a

participation bias may cause an over-estimation of the frequency of the adverse events. In contrast, the investigators of phase 1/2 and phase 3 studies performed an interventional study wherein the data were acquired prospectively and causality analysis was performed by the researchers (3,7). Thus, the lack of re-call bias and particularly of participation bias of these studies seems to be an advantage for the accurate detection of adverse events while artificial setting of interventional studies partially prevents the generalization of the data to the daily clinical routine facts. In this regard, the huge amount of exclusion criteria in the study protocol clenches the artificial atmosphere of the trial that lowers the credit of the safety data. Therefore, even after phase 3 trials post-marketing surveillance studies such as phase 4 and observational studies are still essential means to understand the real safety and efficacy profile of a given medicinal product. Without any exclusion criteria, all of the participants of the present study had chronic diseases, drug or food allergies etc. which would interfere with adverse events of the vaccine. Twenty six percent of them stated that they had at least one chronic disease before the start of the vaccination period. However, there was no statistical difference between those with and without a chronic disease regarding the frequencies of adverse events, weakening the hypothesis that those with chronic disease would be more vulnerable to adverse events. On the other hand, because of the small size of the data regarding each disease item, we couldn't analyze the potential effect of a given condition on the adverse events, leaving this mission to large-scale studies that might be conducted in the future.

The frequency of the adverse events after the second dose, i.e., 26%, was statistically significantly less than that of the first dose (38%) in the present study. In this regard, the frequencies of fatigue, diarrhea, and fever

were attenuated whereas arthritis, myalgia, dizziness, weakness, ventricular extrasystole, angina pectoris like pain, arm pain and numbness, arthralgia, and emesis totally disappeared. On the other hand, some subjects described new adverse events such as blurred vision, flu-like symptoms, and mild acneiform lesions which were lacking after the first dose. In one person, acute hypertension elevation was considered to be a serious adverse event after the second dose. However, we couldn't obtain the detailed information to understand if it was a real serious adverse event. In fact, the severity of adverse events is graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCA) from grade 1 to 5 (8). Briefly, severe or medically significant but not immediately life-threatening adverse events refer to as grade 3 whereas those accompanied with life-threatening consequences and/or indication for urgent intervention to as grade 4 (8). The worst is obviously grade 5 where the patient is lost (8). From a pharmacovigilance standpoint, serious adverse event is defined as "an adverse event or reaction that results in death, requires hospitalization or extension of hospital stay, results in persistent or significant disability or incapacity or is life-threatening", which greatly matches with grade 3-5 outlined above (8, 9). As for hypertension, systolic blood pressure equal or above 160 mm Hg or diastolic blood pressure equal or above 100 mm Hg indicate grade 3 adverse event while grade 4 accounts for life-threatening consequences and/or urgent intervention (8).

After the first step of the vaccination schedule, the most common adverse events identified by 51 subjects were fatigue, headache, diarrhea, and fever. These were already identified in the official informative document of the Turkish Ministry of Health prepared for health-care professionals and therefore could be accepted as anticipated adverse events. Although the most common adverse event in phase 1/2 trial was injection site pain, similar reactions including fatigue, diarrhea, fever etc. were identified as well (3). On the other hand, other adverse events including dizziness, weakness, ventricular extrasystole, angina pectoris like pain, arm pain and numbness, hypertension, and triceps tenosynovitis weren't defined in the document of the Turkish Ministry of Health, phase 1/2 trial, and phase 3 trial (3,7). In this regard, these could be accepted as early signals that would evolve to unanticipated adverse events. Fortunately, there were no serious adverse events seen within the first week period, an almost similar profile with that of phase 1/2 trial (Only one case of acute hypersensitivity that was successfully treated was detected in the latter study.) (3). Similar to our results (14% and 8% after the first and second doses of CoronaVac), the most

common systemic adverse event seen in the vaccine group was fatigue (8.2%) in the phase 3 Turkish trial of the vaccine and this was, in contrast to the phase 1/2 trial mentioned above, statistically significantly different from that observed in the placebo group (7%) (7).

Almost all subjects preferred to get the second dose of the vaccine which may show a positive attitude of the subjects towards the necessity, efficacy and safety of the product. In contrast, only seven of the participants rejected to utilize the second dose. Among the reasons expressed, steroid administration and long-lasting adverse events due to the first dose seem to be reasonable. The idea that steroid administration could halt the immunization achieved by the vaccine might be the reason for that individual to stop getting the second dose. Accordingly, immunosuppressive therapy (including steroids) within the past 6 months was one of the excluding criteria of participants enrolled in the phase 3 clinical trial of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) (7). The official package insert of the Turkish Ministry of Health regarding CoronaVac has stated that corticosteroids could prohibit the immune response to the vaccine and that postponing the administration of vaccine until the end of immunosuppressive therapy would be feasible. As for the latter reason, it is quite fair to one to abstain from the administration of a second dose and we can assume that the subject, as a nurse, may have done a rational judgment before deciding not to get the second dose. Becoming PCR positive after the first dose was another understandable reason for the avoidance of the second dose.

Since the adverse drug events experience in women has been found to be greater than men (10), we wondered if there was a difference between genders regarding the frequencies of adverse events. Analyzing the data after the first dose, a female dominance over males was determined which disappeared after the second dose. In fact, the difference between the genders regarding adverse drug reactions was attributed to the distinct pharmacokinetic profile of women when compared to that of men (10). However, the impact of the components of the pharmacokinetics on drugs cannot be transcribed to inactive vaccines as they are not subject to the standard procedures of pharmacokinetics. The role of biological mechanisms responsible for the sex differences regarding the responses to drugs and vaccines need to be investigated particularly in clinical research studies. The greater adverse events seen in the present study may simply be related to a higher propensity of the female subjects to report adverse events as it has been shown that women report more adverse drug reactions than men (11).

On the contrary, subjects with any chronic disease didn't show an increased frequency in comparison with those without any chronic disease after the both doses. In general, elderly people with chronic diseases are accepted to be more vulnerable to the adverse effects of medicinal products (12). This vulnerability especially results from multi-morbidity which can be defined as the co-occurrence of two or more medical or psychiatric condition in a given patient (12). Disease-related risk factors regarding adverse drug reaction in the elderly were as follows in a previous study: cardiovascular disease, diabetes mellitus, cancer, depression, impaired renal function, dementia, hyperlipidemia, elevated white blood cell count, and liver disease (13). Some of them (cardiovascular disease, diabetes mellitus, cancer, and hyperlipidemia) were present to some extent in our study population but it is not possible to figure out their impact on the adverse events occurred in response to vaccination because of the small size of the data regarding each disease item. As COVID-19 has been considered to be a systematic disease with plenty of unknown underlying pathophysiological mechanisms, special populations with distinct co-morbidities that would be more susceptible to the adverse reactions of different types of vaccines should be identified in delicately designed observational or interventional studies.

In conclusion, the inactivated vaccine administered to Turkish healthcare professionals seems to be safe enough in real-life conditions, advocating its favorable position in the battle against the pandemic. The very limited participation ratio of the hospital staff to the study shows that Turkish healthcare professionals of this hospital lack the vigilance capacity to comprehend the importance of the issue.

Ethics Committee Approval: The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and the study protocol was approved by the local ethics committee (Approval Date:2021/68).

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Author Contribution: All authors contributed equally to the article.

REFERENCES

- Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S et al. COVID-19 Outbreak: An Overview. *Chemotherapy*. 2019; 64(5-6):215-223.
- Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020; 92(6):548-551.
- Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(2):181-192.
- World Health Organization: Safety of medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions-why health professionals need to take action. Geneva 2002.
- Ergün Y, Ergün TB, Toket E, Ünal E, Akben M. Knowledge attitude and practice of Turkish health professionals towards pharmacovigilance in a university hospital. *Int Health*. 2019;11(3):177-184.
- Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(2):84-90.
- Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): Interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*. 2021;398(10296):213-222.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017 U.S. Department of Health and Human Services
- Uppsala Monitoring Center. Website: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/publications/glossary/> Access date: 08.09.2021
- Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):32-46.
- Watson S, Caster O, Rochon PA, den Ruijter H. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine*. 2019;17:100188.
- Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations-the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):796-807.
- Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2079-2086.

Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae* Türlerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının İki Farklı Pannelle (Phoenix BD) Karşılaştırılması

Comparison of Antibiotic Susceptibility of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Species with Two Different Panels (Phoenix BD)

Hacer UĞURLU¹, Burak KÜÇÜK¹, Filiz ORAK¹, Murat ARAL¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kahramanmaraş

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı; hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının iki farklı panelle karşılaştırılması ve CPO testinin performansının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: 01.01.2020-31.12.2020 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örnekler değerlendirilmiştir. Üremesi olan örnekler BD Phoenix 100 otomatize sistem BD Phoenix NMIC 433 paneline yüklenmiş olup, karbapenem dirençli olarak sonuçlanan 50 *Enterobacteriaceae* izolatı BD Phoenix NMIC 505 CPO paneliyle çalışılmıştır. Karbapenem dirençli 50 *Enterobacteriaceae* izolatı CPO paneliyle Ambler sınıfına göre A, B ve D'ye göre sınıflandırılmıştır.

Bulgular: İzolatların 28'i (%56) erkek hastalardan, 22'si (%44) kadın hastalardan izole edilmiştir. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının 43'ü (%86) *Klebsiella pneumoniae*, 4'ü (%8) *Escherichia coli* olarak saptanmıştır. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının CPO paneli ve NMIC 433 panelinin antibiyotik duyarlılık oranlarının değerlendirilmesi incelendiğinde; iki panelde de çalışılan 50 *Enterobacteriaceae* izolatının antibiyotik duyarlılık sonuçlarının aynı olduğu saptanmıştır. CPO panelinde çalışılabilen antibiyotikler incelendiğinde en etkili antibiyotiğin seftazidim-avibaktam olduğu gözlemlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde seftazidim-avibaktama 46 (%92) izolatın duyarlı olduğu gözlemlenmiştir. Sınıf B karbapenemaz üreten bakteri sayısı 4 (%8), sınıf D karbapenemaz üreten bakteri sayısı 42 (%84) olarak belirlenmiştir.

Sonuçlar: Seftazidim-avibaktamın karbapenem dirençli türlerde tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesi unutulmamalıdır. CPO paneli ile ilgili daha fazla çalışma yapılması, CPO panelinin rutin iş akışına katkısının belirlenmesine fayda sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal duyarlılık testi, CPO panel, *Enterobacteriaceae*, Karbapenemaz, Seftazidim-avibaktam

Abstract

Objective: The aim of this study is to compare the antibiotic susceptibility of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* strains isolated in the microbiology laboratory of our hospital with two different panels and to evaluate the performance of the CPO test.

Material and Methods: The samples sent to the microbiology laboratory of our hospital between 01.01.2020-31.12.2020 were evaluated. Specimens with growth were loaded into the BD Phoenix 100 automated system BD Phoenix NMIC 433 panel, and 50 isolates of *Enterobacteriaceae* that resulted in carbapenem resistant were studied with the BD Phoenix NMIC 505 CPO panel. 50 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates were classified according to Ambler class A, B, and D by the CPO panel.

Results: Of the isolates, 28 (56%) were isolated from male patients and 22 (44%) from female patients. Of the carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates, 43 (86%) were identified as *Klebsiella pneumoniae* and 4 (8%) were *Escherichia coli*. When the evaluation of antibiotic susceptibility rates of the CPO panel and NMIC 433 panel of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates were examined; Antibiotic susceptibility results of 50 *Enterobacteriaceae* isolates studied in both panels were found to be the same. When the antibiotics that can be studied in the CPO panel were examined, it was observed that the most effective antibiotic was ceftazidime-avibactam. When the results were examined, it was observed that 46 (92%) isolates were susceptible to ceftazidime-avibactam. The number of bacteria producing class B carbapenemase was 4 (8%) and the number of bacteria producing class D carbapenemase was 42 (84%).

Conclusions: It should be noted that ceftazidime-avibactam can be used as a treatment option in carbapenem-resistant species. Further work on the CPO panel will help identify the contribution of the CPO panel to the routine workflow.

Keywords: Antimicrobial susceptibility test, CPO panel, *Enterobacteriaceae*, Carbapenemase, Ceftazidime-avibactam

Yazışma Adresi: Burak KÜÇÜK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kahramanmaraş

Telefon: 0535 303 28 08 **e-mail:** dr.burakkucuk@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-6126-5502, 0000-0001-5596-3347, 0000-0001-5153-7391, 0000-0002-3576-4380

Geliş tarihi: 17.12.2021

Kabul tarihi: 30.03.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1037779

GİRİŞ

Enterobacteriaceae üyelerinde giderek artan direnç mekanizmaları ve dirençli suşların çok hızlı yayılması bu türlerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde klinisyenler için sorun oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisinde karbapenem grubu antibiyotikler ilk sırada tercih edilen antibiyotik gruplarından birisidir (1). Karbapenem grubu ilaçların fazla kullanılması özellikle *Enterobacteriaceae* ailesindeki türlerde karbapenemaz dirençli suşların oluşmasına yol açmıştır. *Enterobacteriaceae* ailesinde dünyada en yaygın olarak saptanan karbapenemaz enzimleri; Ambler A sınıfında bulunan KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), B sınıfında NDM-1 (New Delhi metallo-beta-laktamaz), VIM (Verona Imipenemase), IMP (Imipenemase) gibi metallo β -laktamazlar ve D sınıfında bulunan OXA-48 enzimleridir (2).

Son yıllarda tüm dünyada, hastanelerde yatmakta olan hastalarda antimikrobiyal direncin, anlamlı derecede artış gösterdiği gözlenmiştir (3). Direnç gelişiminin artması yeni ilaç geliştirme çalışmalarını hızlandırmıştır. Yakın zamanda seftazidim-avibaktam, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu olarak kullanıma girmiştir. Avibaktam, non-beta-laktam yapısında, yeni bir beta-laktamaz 2 inhibitörüdür. Klasik beta-laktamazlardan daha geniş aktivite spektrumuna sahiptirler ve Ambler sınıf A, sınıf C ve bazı sınıf D enzimlerine karşı aktivitesi olan inhibitördür. Ancak sınıf B metallo-beta-laktamazlara etkili değildir (4,5). AB'de komplike idrar yolu enfeksiyonları, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, ventilatör ilişkili pnömoni ve sınırlı tedavi seçenekleri olan hastalarda aerobik Gram negatif organizmaların neden olduğu diğer enfeksiyonlar için onay almıştır. Antipsödomonal etkinliği de bulunan seftazidim-avibaktamın anaerob etkinliği ise bulunmamaktadır (6).

Son yıllarda Becton Dickinson (BD), antimikrobiyal duyarlılık testi (AST) panellerinin bir parçası olarak ilk otomatik karbapenemaz testini (BD Phoenix CPO Detect Test) tanıtmıştır. CPO testinin amacı karbapenemaz aktivitesini tespit etmek ve karbapenemaz üreticilerini Ambler sınıflamasına göre sınıflandırmaktır (7). CPO panelinde çalışılabilen antibiyotikler incelendiğinde diğer panellerden farklı olarak seftazidim-avibaktam, fosfomisin, tigesiklin, tobramisın, ofloksasin gibi yeni antibiyotik seçenekleri bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının iki farklı panelle karşılaştırılması ve CPO testinin performansının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

01.01.2020-31.12.2020 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerin (kan kültürü, balgam kültürü, trakeal aspirat kültürü, bronkoalveolar lavaj kültürü, yara kültürü, apse kültürü, idrar kültürü) %5 koyun kanlı agar, eozin metilen blue (EMB) agar, çukulata agar besiyerlerine ekimleri yapılmış olup koyun kanlı agar ve EMB agar besiyerleri 24-48 saat 37°C'de, çukulata agar ise 24-48 saat %5 karbondioksitli (CO₂) koşullarda inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda üreyen mikroorganizmaların koloni morfolojisi incelenmiş olup Gram boyama ve biyokimyasal özelliklerine göre identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 (Becton-Dickinson, ABD) otomatize sistem ile yapılmış olup The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. BD Phoenix 100 otomatize sistem Phoenix NMIC 433 panelinin sonuçlarına göre karbapenem dirençli olarak sonuçlanan 50 hasta Phoenix NMIC 505 CPO paneliyle çalışılmıştır. Karbapenem dirençli 50 *Enterobacteriaceae* izolatı CPO paneliyle Ambler sınıfına göre A, B ve D'ye göre sınıflandırılmıştır.

Çalışmamız Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi etik kurulu tarafından 30.10.2019 tarihinde 333 protokol numarası ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda mikrobiyoloji laboratuvarımızdan izole edilen 50 karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatı değerlendirilmiştir. İzolatların 28'i (%56) erkek hastalardan, 22'si (%44) kadın hastalardan izole edilmiştir. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının 43'ü (%86) *Klebsiella pneumoniae* izolatına, dördü (%8) *Escherichia coli* izolatına, ikisi (%4) *Enterobacter aerogenes* ve biri (%2) *Klebsiella oxytoca* izolatına aittir.

Örneklerin 46'sı (%92) yatarak tedavi gören hastalardan, dördü (%8) polikliniğe başvuran hastalardan laboratuvara gönderilmiştir. Örneklerin 36'sının (%72) yoğun bakıma, 12'sinin (%24) dahili birimlere, ikisinin (%4) cerrahi birimlere ait örnekler olduğu gözlenmiştir. *Enterobacteriaceae* izolatlarının 17'si (%34) trakeal aspirat, 14'ü kan (%28), 11'i idrar (%22), 7'si yara (%14) ve biri (%2) bronkoalveolar lavaj örneğinden izole edilmiştir.

Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının CPO paneli ve NMIC 433 panelinin antibiyotik duyarlılık oranlarının değerlendirmesi incelendiğinde; iki panelde de çalışılan 50 *Enterobacteriaceae* izolatının

antibiyotik duyarlılık sonuçlarının aynı olduğu saptanmıştır. En etkili antibiyotiklerin %34 oranı ile tigesiklin ve %14 oranıyla trimetoprim-sulfamethoksazol olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte gentamisin'in %12, amikasin'in %10, kolistin'in %10 oranında duyarlı olduğu gözlenmiştir. Amoksisilin klavulonat, ampilisin, ampisilin-sulbaktam, sefazolin, sefepim, seftazidim, seftalozan-tazobaktam, seftriakson, sefuroksim, siprofloksasin, ertapenem, levofloksasin, meropenem ve piperasilin-tazobaktama %100 direnç olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Bu değerlendirilmelerin ardından karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçlarının NMIC 433 panelinde çalışılmayan, fakat ek olarak CPO panelinde çalışılabilen antibiyotikler incelendiğinde en etkili antibiyotiğin seftazidim-avibaktam olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde seftazidim-avibaktama 46 (%92) izolatın duyarlı olduğu gözlemlenmiştir. Karbapenem dirençli

Enterobacteriaceae izolatlarında en etkili antibiyotiğin seftazidim-avibaktam olmasıyla birlikte 29 (%58) izolatın fosfomisine duyarlı olduğu gözlenmiştir. Bir izolatın da tobramisine duyarlı olduğu gözlenmiştir. Amoksisilin, sefiksim, sefotaksim, ofloksasine %100 oranında direnç gözlenmiştir (Tablo 2).

Karbapenemaz üreten bakterilerin doğrulanması için NMIC 433 paneline yüklenen 50 izolat, CPO paneline yüklenerek, sınıf B, sınıf D ve sınıflandırılmayan complex olarak sınıflandırılmıştır. Sınıf B karbapenemaz üreten bakteri 4 (%8), sınıf D karbapenemaz üreten bakteri 42 (%84)'dir. Sınıflandırma saptanamayan complex bakteri sayısı 4 (%8) olarak belirlenmiştir. Sınıf B karbapenemaz üreten dört bakterinin iki tanesi *E. coli*, bir tanesinin *K. oxytoca* ve bir tanesinin de *K. pneumoniae* izolatlarından oluştuğu gözlenmiştir. Diğer taraftan sınıf D karbapenemaz üreten 42 bakterinin 40 tanesi *K. pneumoniae*, bir tanesi *E. coli* ve bir tanesinin de *E. aerogenes* olduğu gözlenmiştir.

Tablo 1. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının NMIC 433 paneliyle antimikrobiyal direnç durumları.

ANTİBİYOTİK	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=43			<i>Klebsiella oxytoca</i> n=1			<i>Escherichia coli</i> n=4			<i>Enterobacter aerogenes</i> n=2		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
	Amikasin	3	6	35	1	-	-	-	-	4	1	-
Amoksisilin-klavulonat	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampisilin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampisilin-sulbaktam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefazolin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefepim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Seftazidim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Seftalozan-tazobaktam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Seftriakson	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefuroksim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Siprofloksasin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Kolistin	1	-	42	1	-	-	3	-	1	-	-	2
Ertapenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Gentamisin	5	-	38	-	-	1	-	-	4	1	-	1
İmipenem	-	14	29	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Levofloksasin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Meropenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Piperasilin-tazobactam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Tigesiklin	14	11	18	1	-	-	2	-	2	-	-	2
Trimetoprim-Sulfamethoksazol	5	-	38	1	-	-	1	-	3	-	-	2

S:Duyarlı I:Orta Duyarlı R:Dirençli

Tablo 2. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının NMIC 505 CPO paneliyle antimikrobiyal direnç durumları

ANTİBİYOTİK	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=43			<i>Klebsiella oxytoca</i> n=1			<i>Escherichia coli</i> n=4			<i>Enterobacter aerogenes</i> n=2		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
	Amikacin	3	6	35	1	-	-	-	-	4	1	-
Amoksisilin*	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Amoksisilin-klavulonat	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampisilin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampisilin-sulbaktam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefazolin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefepim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefiksim*	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefotaksim*	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Seftazidim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Seftazidim-avibaktam*	42	-	1	-	-	1	2	-	2	2	-	-
Seftalozon-tazobaktam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Seftriakson	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefuroksim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Siprofloksasin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Kolistin	1	-	42	1	-	-	3	-	1	-	-	2
Ertapenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Fosfomisin*	23	-	20	1	-	-	3	-	1	2	-	-
Gentamisin	5	-	38	-	-	1	-	-	4	1	-	1
İmipenem	-	14	29	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Levofloksasin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Meropenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ofloksasine*	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Piperacilin-Tazobactam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Tigesiklin	14	11	18	1	-	-	2	-	2	-	-	2
Tobramisin*	1	-	42	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Trimetoprim- Sulfamethoksazol	5	-	38	1	-	-	1	-	3	-	-	2

S:Duyarlı I:Orta Duyarlı R:Dirençli

*Koyu yazılan antibiyotikler NMIC 505 CPO panelinde bulunan NMIC 433 panelinde bulunmayan antibiyotikleri içermektedir.

TARTIŞMA

Enfeksiyon hastalıklarının son yıllardaki en büyük problemlerinden birisi karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaşanan zorluktur. Bu bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirmiş oldukları bu direnç mekanizmalarının araştırılması ve bunlara karşı çözüm üretilmesi mikrobiyoloji laboratuvarlarının önemli bir uğraşı haline gelmiştir (8).

Çalışmamızda karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatının 43'ü (%86) *K.pneumoniae*, dördü (%8) *E.coli*, ikisi (%4) *E.aerogenes* ve biri (%2) *K.oxytoca* izolatı olarak bulunmuştur. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli enterik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların %85'inde *K.pneumoniae*, %1.7'sinde *E.coli* saptandığı bildirilmiştir (9). Zhang ve ark. Çin'de, 25 hastanede bildirilen 2015 yılına ait 664 karbapenem dirençli

Enterobacteriaceae enfeksiyonlarını inceledikleri çalışmada; bu vakaların çoğunda *K.pneumoniae* (%73.3), *E.coli* (%16.6) ve *E.cloacae* (%7.1) türlerinin etken olduğunu vurgulamışlardır (10). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupada izole edilen en yaygın karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatları sıklık sırasına göre *K.pneumoniae*, *E.aerogenes* ve *E.coli* olarak saptanmıştır (11,12). Ülkemizde Balkan ve ark. tarafından karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin etken olduğu 36 invaziv enfeksiyona sekonder bakteriyemili hastanın değerlendirildiği çalışmada izole edilen etkenlerin 26 (%2)'sı *K.pneumoniae*, sekizi (%22) *E.coli*, ikisi (%5) *E.aerogenes* olarak bildirilmiştir (13). Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak en sık izole edilen karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatı *K.pneumoniae* (n=43, %86) olarak belirlenmiştir.

Seftazidim-avibaktam üçüncü kuşak sefalosporin olan seftazidim ve beta laktamaz inhibitörü olan avibaktamın 4:1 oranında intavenöz olarak uygulanan kombinasyonudur (6). Yapılan çalışmalara bakıldığında ESBL ve AmpC üreten 34 bin *Enterobacteriaceae* türlerinin dahil edildiği iki yıllık süreyans çalışmasında seftazidim-avibaktam duyarlılığı %99.5 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada *K.pneumoniae* izolatlarının %99, *E.coli* izolatlarının %99.9 ve *Enterobacter spp.* izolatlarının %98.8 oranında seftazidim-avibaktama duyarlı olduğu belirlenmiştir (14). KPC üreten *K.pneumoniae* izolatlarının dahil edildiği bir çalışmada seftazidim-avibaktam %97.5 oranında duyarlı saptanmıştır (15). Metallo-beta-laktamaz (Ambler sınıf B) içeren karbapenem dirençli 145 *Enterobacteriaceae* izolatının dahil edildiği çalışmada %3.4 oranında duyarlı bulunmuştur. Meropenem dirençli 961 *Enterobacteriaceae* izolatında ise %83 oranında duyarlı bulunmuştur (16). Antipsödomonal etkinliğine bakıldığında 7062 *Pseudomonas* izolatının dahil edildiği bir çalışmada %92 oranında duyarlı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada 1627 seftazidim dirençli *Pseudomonas* izolatlarına ise %65 oranında duyarlı bulunmuştur (17). Karbapenemaz üreten 32 *Pseudomonas* izolatının incelendiği bir çalışmada seftazidim-avibaktam %78 oranında duyarlı bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinde seftazidim-avibaktam %92 oranında duyarlı bulunmuştur. İlacın fiyatının yüksek olması ise ilaç kullanımındaki en büyük zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yaptığımız çalışmada karbapenemaz sınıflandırmasına baktığımızda; Ambler Sınıf B karbapenemaz üreten bakteri sayısı dört (%8), sınıf D karbapenemaz üreten bakteri sayısı 42 (%84) olarak bulunmuştur. Sınıflandırma saptanamayan complex bakteri sayısı ise dört (%8) olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalara bakıldığında yurt dışında yapılan bir çalışmada ABD'de

en yaygın görülen karbapenemaz tipinin KPC (sınıf A) olduğu, metallo-beta-laktamaz üreten karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin en yaygın Hindistan yarımadası olmak üzere Romanya, Danimarka ve İspanya'da görüldüğü bildirilmiştir. OXA-48 benzeri karbapenemaz üretiminin merkez üssü olarak Türkiye gösterilmiştir (19). Yurt içinde yapılan bu çalışma ile uyumlu olarak Karakullukçu ve ark.yaptıkları çalışmada 84 karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatının 77'sinde (%91) OXA-48 pozitifliği (sınıf D) saptandığını, 11'inde (%14) metallo-beta-laktamaz (sınıf B) saptandığını bildirmişlerdir (20). Çakar ve ark. yaptıkları çalışmada 18 merkezden gelen 134 karbapenemaz üreten *K.pneumoniae* izolatını incelediklerinde; 103 (%83) izolatın OXA-48 enzimi ürettiğini belirtmişlerdir (21). Yapıcı ve ark.yaptıkları çalışmada 28 *K.pneumoniae* izolatında immunkromatografik yöntemle 13 (%48) izolatın OXA-48 tipi direnç gösterdiğini bildirmişlerdir (22). Uyanık Parlak ve arkadaşları çalışmalarında tespit edilen *K.pneumoniae* suşlarındaki OXA-48 gen bölgesi varlığının %80 olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık saptanan karbapenemaz tipi sınıf D olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, tüm dünyada artan karbapenem direnci korkutucu bir boyuta ulaşmıştır. Karbapenemazlara bağlı karbapenem direnci ile gelişen enfeksiyonların saptanmasında ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesinde yeni antibiyotik keşiflerinin ve yeni tedavi protokollerin geliştirilmesi büyük önem kazanmaktadır. Bunun yanında hali hazırda dirençli suşların da yayılımının önlenmesi elzemdir. Sağlık hizmeti verilen tüm kurumlarda izolasyon önlemlerine tam uyumun sağlanması ve antibiyotiklerin akılcı kullanımı gerekmektedir. Bu çalışma ile hastanemizdeki karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının antibiyotik direnç profillerini iki ayrı panelle değerlendirip, CPO paneliyle izolatların sınıflandırılması ve tedaviye rehberlik edecek yeni antibiyotiklere farkındalık sağlanması hedeflenmiştir. Bu konuda daha doğru bilgilerin elde edilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında her hangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik onay: Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (no/tarih: 333/30.10.2019). Çalışmaya katılan gönüllülerin imzalı onamları alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Taşova Y. Gram negatif enterik bakteri infeksiyonlarının yönetimi. *Ankem Derg.* 2011;25(2):33-44.
2. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791-1798.
3. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical microbiology reviews.* 2001;14(4):933-951.
4. Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. Contemporary diversity of β -lactamases among Enterobacteriaceae in the nine US census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent β -lactamase groups. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2014;58(2):833-838.
5. Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu R-F, Hu J, Kern G et al. Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2012;109(29):11663-11668.
6. Shirley M. Ceftazidime-avibactam: A review in the treatment of serious gram-negative bacterial infections. *Drugs.* 2018;78(6):675-692.
7. Simon M, Gatermann S, Pfeifer Y, Reischl U, Gessner A, Jantsch J. Evaluation of the automated BD Phoenix CPO Detect panel in combination with the β -CARBA assay for detection and classification of carbapenemase-producing Enterobacteriales. *Journal of microbiological methods.* 2019;156:29-33.
8. Güran M. Karbapenemaz enzimleri: Türkiye'deki durum üzerine bir derleme. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2016;36(2):98-105.
9. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernandez-Romero S, Hernandez-Molina JM, Perez-Vazquez M et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6344-6347.
10. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae infections: Report from the China CRE network. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(2):e01882-17.
11. Glasner C, Albiger B, Buist G, Andrašević AT, Canton R, Carmeli Y et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: A survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Eurosurveillance.* 2013;18(28):20525.
12. Pollett S, Miller S, Hindler J, Uslan D, Carvalho M, Humphries R. Phenotypic and molecular characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a health care system in Los Angeles, California, from 2011 to 2013. *Journal of clinical microbiology.* 2014;52(11):4003-9.
13. Balkan II, Aygün G, Aydın S, Mutcalı SI, Kara Z, Kuşkuçu M, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. *International Journal of Infectious Diseases.* 2014;26:51-56.
14. Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Kazmierczak KM, Stone GG, Sahm DF. Activity of ceftazidime-avibactam against extended-spectrum-and AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae collected in the INFORM global surveillance study from 2012 to 2014. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2016;60(5):2849-2857.
15. Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Hackel M, Rabine S, de Jonge BL, Bouchillon SK et al. Global dissemination of blaKPC into bacterial species beyond *Klebsiella pneumoniae* and in vitro susceptibility to ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2016;60(8):4490-4500.
16. de Jonge BL, Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Sahm DF, Nichols WW. In vitro susceptibility to Ceftazidime-Avibactam of Carbapenem-Nonsusceptible Enterobacteriaceae isolates collected during the INFORM global surveillance study (2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3163-3169.
17. Nichols WW, de Jonge BL, Kazmierczak KM, Karlowsky JA, Sahm DF. In vitro susceptibility of global surveillance isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4743-4749.
18. Aydemir O, Terzi HA, Koroglu M, Altindis M. In vitro activity of Ceftolozane/tazobactam and Ceftazidime/avibactam against carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Mediterr J Infect M.* 2019;8(5).
19. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence.* 2017;8(4):460-469.
20. Karakullukçu A, Borsa BA, Kuşkuçu MA, Bakır E, Taner Z, Özalp VC et al. Karbapenem dirençli enterik bakterilerde isepamisin, kloramfenikol ve minosiklin duyarlılığının araştırılması. *Klinik Journal/Klinik Dergisi.* 2018;31(1):50-55.
21. Cakar A, Akyon Y, Gur D, Karatuna O, Ogunc D, Baysan BO et al. Investigation of carbapenemases in Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2014 in Turkey. *Mikrobiyoloji Bulteni.* 2016;50(1):21-33.
22. Yapıcı O, Yapıcı H, Pekintürk NS, Akgüneş A, Akgül S, Ekinci B. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae izolatlarının immünokromatografik kart test RESIST-3 OKN K-SET ile değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi.* 2019;58(4):370-374.
23. Uyanık Parlak A, Güdücüoğlu H, Parlak M, Bayram Y, Otlu B. *Klebsiella pneumoniae* suşlarında OXA-48 ve alt türevlerinin araştırılması ve fenotipik yansıma. *ANKEM Derg.* 2021;35(1):1-8.

Esansiyel Hipertansiyon Tanılı Hastaların Üstbilişler, Bilişsel Dikkat Kilitlenmesi ve Anksiyete Belirtilerinin İncelenmesi: Vaka-Kontrol Çalışması

Investigation of Metacognitions, Cognitive Attentional and Anxiety Symptoms in Patients Diagnosed with Essential Hypertension: A Case-Control Study

Pınar DEMİR GÜNDOĞMUŞ¹, İbrahim GÜNDOĞMUŞ²

¹ Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

² Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

Özet

Amaç: Üstbilişsel değişkenlere odaklanan bu araştırma, hipertansiyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında üstbilişsel inançlar, bilişsel dikkat kilitlenmesi ve anksiyete belirtilerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Vaka-kontrol çalışması şeklinde dizayn edilen mevcut çalışmanın örneklemini kardiyoloji polikliniğine ardışık başvuran 128 hipertansiyon hastası ve 231 sağlıklı kontrol oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilen gönüllülere sosyodemografik veri formu, Beck Anksiyete Envanteri (BAE), Üstbilişler-30 ölçeği (ÜBÖ-30) ve Bilişsel Dikkat Kilitlenmesi Ölçeği (CAS-1) uygulanmıştır. Elde edilen veriler usulüne uygun hesaplanarak istatistiksel işleme tabi tutulmuştur.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalaması 51.81±8.07 yılı ve %75.5'i (n=271) kadındı. İki çalışma grubu arasında sosyodemografik verilerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p>0.05). Esansiyel hipertansiyon ve sağlıklı kontrol grubu arasında BAE (t=-3.700, p<0.001), ÜBÖ-30 kontrol edilemezlik ve tehlike (t=-3.587, p<0.001) ve düşünceleri kontrol ihtiyacı (t=-2.233, p=0.020) alt boyutları, CAS-1 bilişsel dikkat (t=-3.543, p<0.001), inanç (t=-2.454, p=0.015) ve toplam (t=-3.364, p<0.001) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sonuçlar: Mevcut çalışma, esansiyel hipertansiyon hastalarının anksiyete ve üstbiliş aktivasyonlarının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçların üstbilişsel süreçler ile fiziksel sorunlar arasındaki ilişkiyi ortaya koyması nedeniyle önemli olduğunu düşünüyoruz. Bununla birlikte esansiyel hipertansiyon hastalarına yönelik planlanacak terapötik müdahaleler için çalışmamızın sonuçlarının ışık tutacağı düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Anksiyete, Bilişsel dikkat, Hipertansiyon, Üstbilişler

Abstract

Objective: Focusing on metacognitive processes, this study aims to compare metacognitive beliefs, cognitive attention syndrome, and anxiety symptoms between hypertension patients and healthy control group.

Materials and Methods: The sample of the present study, which was designed as a case-control study, consists of 128 consecutive patients with essential hypertension who applied to the cardiology outpatient clinic and 231 healthy controls. Sociodemographic data form, Beck Anxiety Inventory (BAI), Metacognition Questionnaire 30 (MCQ-30), and Cognitive Attentional Syndrome-1 Questionnaire (CAS-1) were applied to the volunteers included in the study. The obtained data were duly calculated and subjected to statistical processing.

Results: The mean age of the participants included in the study was 51.81±8.07 years, and 75.5% (n=271) were female. No statistical difference was found between the two study groups in the comparison of sociodemographic data (p>0.05). A statistically significant difference was found in BAI (t=-3.700, p<0.001), MCQ-30 Uncontrollability and danger (t=-3.587, p<0.001), need to control thoughts (t=-2.233, p=0.020), CAS-1 cognitive attention (t=-3.543, p<0.001), belief (t=-2.454, p=0.015) and total (t=-3.364, p<0.001) scores between essential hypertension and the healthy control group.

Conclusion: The present study revealed that patients with essential hypertension have higher activation of anxiety and metacognition. We think that these results are important because they reveal the relationship between metacognitive processes and physical problems. However, it can be thought that the results of our study will shed light on the therapeutic interventions to be planned for essential hypertension patients.

Keywords: Anxiety, Cognitive attention, Hypertension, Metacognitions

Yazışma Adresi: İbrahim GÜNDOĞMUŞ, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Bağlarbaşı, Ahmet Ay Caddesi, 71300 Merkez/Kırıkkale, Türkiye

Telefon: 05455870575 **e-mail:** dribrahim06@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1921-1495, 0000-0001-8042-189X

Geliş tarihi: 20.12.2021

Kabul tarihi: 24.02.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1039089

GİRİŞ

Hipertansiyon, dünya çapında erken ölüm, kardiyovasküler hastalık ve inme için önde gelen önlenebilir risk faktörlerinden bir tanesidir (1). Küresel olarak, yetişkinlerin %40'ından fazlasının hipertansiyonu olduğu tahmin edilmektedir (2). Bu hastalığın kalp yetmezliği, felç ve böbrek yetmezliği gibi bazı komplikasyonları vardır. Öyle ki genel ölümlerin neredeyse sekizde biri hipertansiyon veya komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır (3). Hipertansiyona paralel olarak, psikiyatrik bozukluklar da önemli bir halk sağlığı yükünü oluşturmaktadır (4). Özellikle anksiyete bozuklukları (örneğin panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu) dünya çapında en yaygın psikiyatrik bozukluklardandır (5). Küresel olarak, nüfusun yaklaşık üçte birinin yaşamlarının bir döneminde anksiyete bozukluğundan etkilendiği düşünülmektedir (6). Hipertansiyon ve anksiyete bozukluğunun birlikte olması daha düşük tedavi uyumu, daha düşük işlevsellik düzeyleri, daha düşük sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve daha yüksek sağlık maliyetlerle ilişkilendirilmiştir (7,8,9).

Araştırmacılar, hipertansiyonun gelişmesinde ve alevlenmesinde stresle karşılaşma şekli, özgüven, bastırılan öfke, kişilik özellikleri ve bireylerin inançları gibi psikolojik faktörlerin önemli olduğunu öne sürmüşlerdir (10). Ruhsal durum ve hipertansiyonunun gelişimindeki nedensel ilişki, uzun süreden beri bir tartışma konusu olmuştur (11,12). Gözlemsel ve ileriye dönük kohort çalışmaları arasında çelişkili sonuçlar ortaya konulmuş olsa da (13,14,15) çalışmaların önemli bir kısmı komorbid hipertansiyon ve ruhsal durum arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (16,17,18). Bu nedenle hipertansiyon hastalarında ruhsal durumla ilişkili duyu ve düşüncelerin aydınlatılmasının gerekliliği açıktır.

Fizyolojik psikoloji alanındaki araştırmacılar, herhangi bir fiziksel hastalık ile kişinin stres yaratan olaylar ve baskı ile karşılaştığında kullandığı tutum veya yöntemler arasındaki ilişkiyi göstermekle ilgilenmişlerdir (19). Bu bağlamda aracı değişkenler olarak psikolojik stres modeli, inançlar, düşünceler, duygular ve ruhsal durumlara farkındalık süreçlerine odaklanmışlardır (20). Çalışmalar bilişsel süreçlerin hipertansiyon üzerine olumsuz uyarımlar ve buna bağlı tepkilerim rolünden bahsetmiş olsalar da üstbilişin rolü yalnızca bir çalışmada ele alınmış ve hipertansiyon hastalarında "kontrol edilemezlik ve tehlike" ve "bilişsel farkındalık" üstbilişlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21). Üstbilişsel yaklaşım, fizyolojik psikoloji bozukluklarının, işe yaramaz bir üstbilişsel inanç modelinin etkinliği ile ilgili olduğunu savunur. Yanlış başa çıkma stratejileri, yanlış inançlardan kaynaklanır ve somut işleme yöntemlerini korur ve yanlış inançları sürdürür (22). Üstbilişsel bilgi ve deneyimin verimsiz etkileşim

modeli, Wells'e göre fizyolojik psikoloji bozukluklarıyla en fazla ilişkili psikolojik yapılar olan bilişsel belirtileri oluşturur. Bu durumlar, bilişsel sistemin daha düşük düzeyde otomatik işlenmesinde bir yanlılığa neden olur ve buna öfke ve nevrotik belirtiler dahil olmak üzere bir olumsuz duygu dalgası eşlik eder. Bu süreçinde fizyolojik hastalıkların görünümünde farklılıklara neden olduğu düşünülmektedir (23). Bu nedenle hipertansiyon hastalarında üstbilişsel süreçlerin aydınlatılmasının hipertansiyon ve ruhsal durum arasındaki ilişkinin açıklanmasına faydalı olabileceği düşünülebilir. Ayrıca özellikle tedaviye dirençli hipertansiyon hastalarında ruhsal terapotik müdahalelerin uygulanması ile ilgili yol gösterici olabilir.

Tüm bu bilgiler dahilinde hipertansiyon hastalarında üstbilişsel değişkenlere odaklanan bu araştırma, hipertansiyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında üstbilişsel inançlar, bilişsel dikkat kilitlenmesi ve anksiyete belirtilerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Örneklem

Vaka-kontrol çalışması şeklinde dizayn edilen mevcut çalışmanın örneklemini 2021 yılı Nisan-Kasım ayları arasında Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine ardışık başvuran 128 hipertansiyon hastası ve sağlık kuruluna başvuran yaş-cinsiyet uyumlu 231 sağlıklı kontrol oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak gönüllü olmak, 18 yaş üstü olmak ve çalışmaya dahil olmak için yeterli bilişsel seviyeye sahip olmak belirlenmiştir. Ayrıca sağlık kayıtları ve hasta beyanlarına göre komorbid fiziksel hastalık (diyabetes mellitus, anemi, tiroid bozuklukları, kalp yetmezliği, akciğer hastalıkları, endokrin bozukluklar) olması, bilinen psikiyatrik hastalığının olması, alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu olması ve gebelik-emzirme döneminde olması dışlanma kriteri olarak belirlenmiştir. Fiziksel muayeneler yapıldıktan sonra çalışmaya dahil edilen hastaların esansiyel hipertansiyon tanısı Avrupa Kardiyoloji Topluluğu 2018 Kılavuzuna göre koyulmuştur, (24) ayrıca sekonder hipertansiyonu olan 27 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmaya başlanmadan önce Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (15.04.2021/2021.03.20). Çalışmanın tüm aşamaları Helsinki Bildirgesi hükümlerine ve İyi klinik Uygulamalar Kılavuzuna uygun olarak yürütülmüştür.

G*power programı ile literatür verilerine dayanılarak güç analizi yapılmış ve araştırma için α hata:0.05, güç:0.80 ve etki büyüklüğü 0.35 olarak hesaplandığında örneklem sayısı her bir grup için 102 olarak bulunmuştur (25).

Veri toplama Araçları

Sosyodemografik veri formu; araştırmacılar tarafından katılımcıların yaş, cinsiyet medeni durum, eğitim durumu gibi sosyodemografik verilerini değerlendirmek amacıyla literatür bilgilerine göre oluşturulmuştur.

Beck Anksiyete Envanteri (BAE); gönüllülerin anksiyete belirtilerinin şiddetlerini belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Beck ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilmiştir (26). 21 maddeden oluşmakta olan ölçek, her bir madde 0-4 arası puanlanmakta ve toplam skor 0-63 arası değişmektedir. Ölçek skorun artması anksiyete şiddetinin artmasını işaret eder. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1993 yılında Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe versiyonunun Cronbach alfa değeri 0.93 olarak bulunmuştur (27).

Üstbiliş Ölçeği-30; katılımcıların üstbilişsel inanç ve süreçlerini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Cartwright-Hatton ve Wells tarafından 2004 yılında amacıyla geliştirilmiştir (28). 4'lü likert tipi, toplam 30 maddeden oluşan öz bildirim türü bir ölçektir. Toplam puan aralığı 30-120'dir. Olumlu inanışlar, kontrol edilemezlik ve tehlike, bilişsel güvensizlik, düşünceleri kontrol ihtiyacı ve bilişsel farkındalık olmak üzere beş boyut değerlendirilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Tosun ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe versiyonunun Cronbach alfa değeri 0.86 olarak bulunmuştur (29).

Bilişsel Dikkat Kilitlenmesi Sendromu (CAS-1) Ölçeği; katılımcıların bilişsel dikkat kilitlenmesi aktivasyonunu değerlendirmek için kullanılmıştır. Wells tarafından 2009 yılında geliştirilmiştir (30). Ölçek içindeki ifadelerden ilk sekizi bilişsel dikkat boyutunu; son sekizi ise üstbilişsel inançlar boyutunu kapsar. Toplam puanı hesaplamak için ilk sekiz maddenin puanları 0-8 likert tarzı derecelendirilip sonrasında 0-100 dönüştürülür. Son sekiz madde 0-100 Likert tipi derecelendirilir. Toplam puan oluşturmak için 16 maddenin tamamının toplanması ile hesaplanmıştır. CAS-1 puanının yüksek olması, CAS aktivasyonunun arttığını gösterir. Ölçeğin Türkçeye uyarlaması 2019 yılında Gündüz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe versiyonunun Cronbach alfa değeri 0.77 olarak bulunmuştur (31).

Çalışma Dizaynı

Çalışmaya çalışma tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran tüm hipertansiyon hastaları davet edilmiştir. Çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlayan gönüllülere bilgilendirme yapılarak imzalı onamları alınmış olup veri toplama araçlarını içeren formlar ve-

rilmıştır. Formları eksik dolduran 16 katılımcı ve çalışmaya dahil olmaktan vazgeçen 23 katılımcı çalışma dışı bırakılmıştır. Elde edilen formlar usulüne uygun değerlendirilerek istatistiksel analize tabi tutulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS-22 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler için frekans yüzde olarak yapılmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için Ki-kare analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin parametrik varsayımlara uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik varsayımı karşılayan sürekli değişkenlerin çalışma grupları arasında karşılaştırılması Student-T testi ile yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalaması 51.81 ± 8.07 yıldır ve %75.5'i (n=271) kadındır. Esansiyel hipertansiyon ve sağlıklı kontrol grubu sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 1**'de sunulmuştur. Buna göre iki grup arasında yaş ($p=0.886$), cinsiyet ($p=0.262$), medeni durum ($p=0.318$), eğitim durumu ($p=0.323$), çalışma durumu ($p=0.354$), gelir seviyesi ($p=0.151$) ve ailede psikiyatrik tanı ($p=0.098$) değişkenlerinde istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır.

Esansiyel hipertansiyon ve sağlıklı kontrol grubu BAE, ÜBÖ-30 ve CAS-1 ölçekleri skorlarının karşılaştırılması **Tablo 2**, **Şekil 1** ve **Şekil 2**'de sunulmuştur. Buna göre iki grup arasında BAE ($t=-3.700$, $p<0.001$), ÜBÖ-30 Kontrol edilemezlik ve tehlike ($t=-3.587$, $p<0.001$) ve Düşünceleri kontrol ihtiyacı ($t=-2.233$, $p=0.020$) alt boyutları, CAS-1 Bilişsel dikkat ($t=-3.543$, $p<0.001$), İnanç ($t=-2.454$, $p=0.015$) ve toplam ($t=-3.364$, $p<0.001$) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

TARTIŞMA

Esansiyel hipertansiyon hastalarının üstbilişsel süreçlerini araştıran mevcut çalışmanın en önemli bulgusu; esansiyel hipertansiyonu olan bireylerin "kontrol edilemezlik ve tehlike" ve "düşünceleri kontrol ihtiyacı" üstbilişlerini ve "bilişsel dikkat kilitlenmesi süreçlerini" sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla kullandıklarını ortaya koymuş olmasıdır. Bu sonuçlar esansiyel hipertansiyon hastalarına yönelik oluşturulacak ruhsal müdahalelere ışık tutabileceği düşünülebilir. Ayrıca bu sonuçlar özellikle dirençli hipertansiyon hastalarının psikiyatri kliniklerine yönlendirilmesinin tedavi açısından faydalarını göz önünde tutmamızı sağlayabilir.

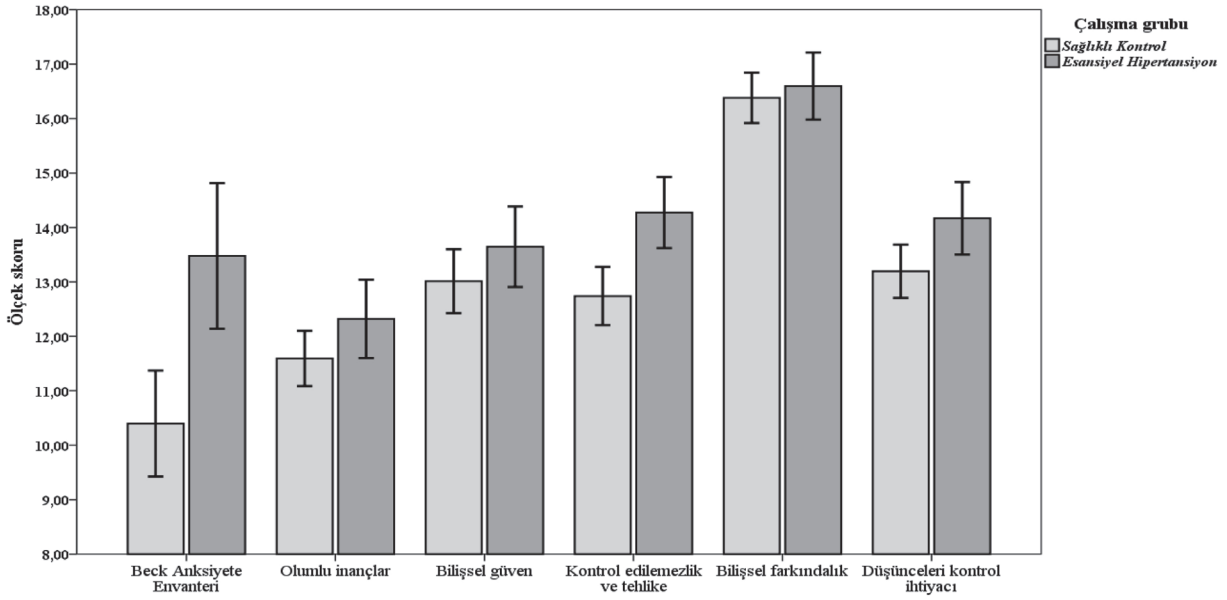
Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin çalışma grupları arasında karşılaştırılması

Değişken	Sağlıklı kontrol (n=231)	Esansiyel hipertansiyon grubu (n=128)	İstatistik		
			t/χ ²	df	p
Yaş; Ort.±SS	61.86±7.45	61.72±9.12	-0.143	357	0.886
Cinsiyet; n(%)			1.257	1	0.262
Kadın	170 (73.6)	101 (78.9)			
Erkek	61 (26.4)	27 (21.1)			
Medeni Durum; n(%)			2.293	2	0.318
Bekar	14 (6.1)	13 (10.2)			
Evli	170 (73.6)	87 (68.0)			
Diğer	47 (20.3)	28 (21.9)			
Eğitim Durumu; n(%)			2.263	2	0.323
İlköğretim	67 (29.0)	47 (36.7)			
Lise	109 (47.2)	54 (42.2)			
Üniversite	55 (23.8)	27 (21.1)			
Çalışma Durumu; n(%)			2.075	2	0.354
Çalışıyor	96 (41.6)	51 (39.8)			
Çalışmıyor	36 (15.6)	14 (10.9)			
Emekli	99 (42.9)	63 (49.2)			
Gelir Seviyesi; n(%)			3.776	2	0.151
Kötü	83 (35.9)	59 (46.1)			
Orta	132 (57.1)	60 (46.9)			
İyi	16 (6.9)	9 (7.0)			
Ailede psikiyatrik tanı; n(%)			2.731	1	0.098
Yok	174 (75.3)	86 (67.2)			
Var	57 (24.7)	42 (32.8)			

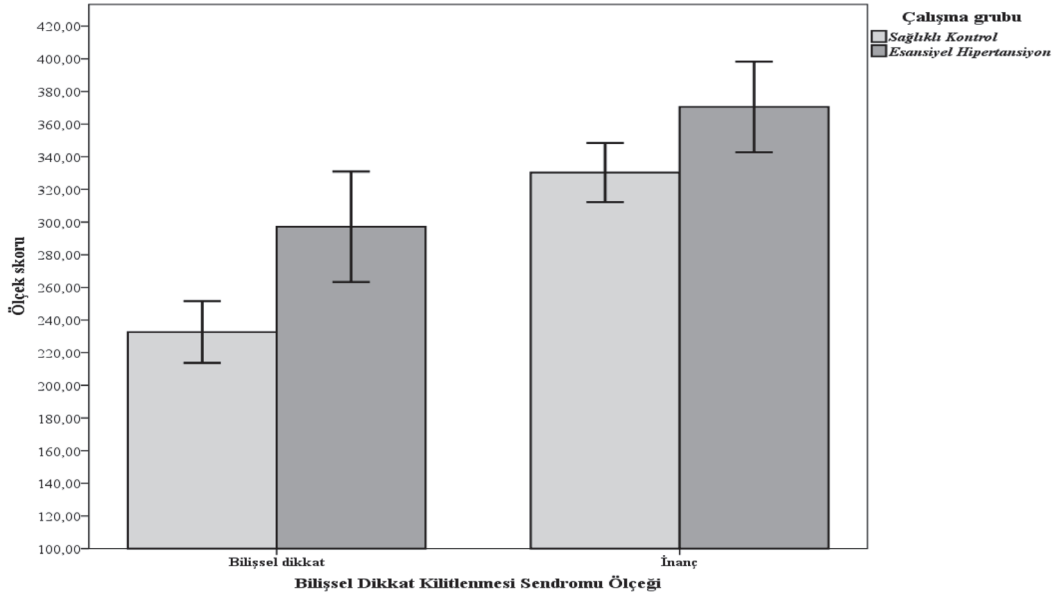
Tablo 2. Katılımcıların psikometrik ölçümlerinin çalışma grupları arasında karşılaştırılması

Değişken	Sağlıklı kontrol (n=231)	Esansiyel Hipertansiyon grubu (n=128)	İstatistik		
			t/χ ²	df	p
Beck Anksiyete Envanteri	10.39±7.49	13.47±7.64	-3.700	357	<0.001*
Üstbilişler Ölçeği-30					
Olumlu inançlar	11.59±3.90	12.32±4.05	-1.655	353	0.099
Bilişsel güven	13.01±4.52	13.64±4.15	-1.290	353	0.198
Kontrol edilemezlik ve tehlike	12.74±4.12	14.27±3.68	-3.587	277	<0.001*
Bilişsel farkındalık	16.38±3.57	16.59±3.46	-0.548	353	0.584
Düşünceleri kontrol ihtiyacı	13.19±3.76	14.16±3.74	-2.233	353	0.020*
Bilişsel Dikkat Kilitlenmesi Sendromu (CAS-1) Ölçeği					
Bilişsel dikkat	232.68±146.05	297.14±182.41	-3.543	343	<0.001*
İnanç	330.34±139.69	370.52±149.67	-2.454	343	0.015*
Total	563.03±242.36	667.67±296.93	-3.364	343	<0.001*

*p<0.05



Şekil 1. Çalışma grupları arasında Beck Anksiyete Envanteri ve Üstbilişler-30 ölçeği skorlarının karşılaştırılması



Şekil 2. Çalışma grupları arasında Bilişsel Dikkat Kilitlenmesi ölçeği skorlarının karşılaştırılması

Çalışmamızın bulgularına göre esansiyel hipertansiyon hastalarının üstbilişler inançlarını kontrol grubu üyelerinden anlamlı derecede yüksektir. Bu sonuçlar literatürdeki hipertansiyon hastalarında üstbilişleri konu alan bildiğimiz kadarıyla tek makale olan Haji-Mirsaeidi ve arkadaşlarının yakın tarihli makalesinin sonuçları ile uyumludur (21). Bu sonuçlar; üstbilişsel modellerin, kişinin bir sorunu veya hastalığı olduğunda, kişinin düşünce ve duygularını daha fazla değerlendirdiği ve dikkat ettiği, duyarlı ve gereğinden fazla kendisini dinlemeye başladığı hipotezi ile savunulabilir (32). Ayrıca üstbilişsel süreçlere bağlı olarak, tehdit olarak değerlendirilen normal dü-

şünceler uyumsuz duygu ve davranışlara yol açabilir (30). Bununla birlikte hastaların beden duyularına gösterdikleri büyük ilgiden dolayı yaşadıkları endişe, stres ve duygusal sorunlara bağlı olarak yanlış bilinçlilikleri nedeniyle daha yüksek bir üstbilişsel farkındalığa sahip olmalarını sağlıyor olabilir. Bu nedenle bu hastalar, üstbilişsel süreçlerin uyandırdığı olumsuz öz değerlendirme düşüncelerine aşırı ve yoğun bir şekilde dikkat ederler ve bu süreçleri (ruminasyonlar gibi) kontrol etmeye çalışırken beden duyularına odaklanmalarında artış oluyor olabilir (28,30). Diğer taraftan, kişiler sorunları ve/veya hastalıklar kronikleştğinde veya hayatın devamını sorguladığında rasyonel

düşünmek yerine irrasyonel düşünmeye eğiliminde olmaları sonuçları etkiliyor olabilir (33). Ayrıca bireyler, olumsuz düşüncelerle karşılaştıklarında veya zihinlerini istenmeyen düşüncelerden kurtarmaları gerektiğini düşündüklerinde ve bu nedenle herhangi bir çaba sarfetmediklerini farkına vardıklarında kendilerine hakim olmadıklarını düşünürler. Bu düşünceleri kontrol etmek ve ortadan kaldırmak için farkında olunması ve buna bağlı olarak bireyde üstbilişsel süreçleri artırması gerekir. Düşünceyi yok sayma ve ketleme gibi süreçlerin insanların zihinlerini ve bilgilerini kontrol etme girişimini temsil ettiğine ve bu aktivitenin farkındalık artışına (bedensel duyumlara odaklanma) yol açabileceğine inanmaktadırlar (34). Bu makalenin sonuçlarının hipertansiyon hastalarında üstbilişler ve bilişsel dikkat kilitlenmesini bir bütün olarak ele alıyor olması fiziksel hastalıklarla ilgili düşünce süreçlerine dikkat çektiği açıktır. Özellikle tedaviye dirençli hipertansiyon hastalarında ruhsal süreçlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Üstbilişsel model, hastalıklarla ilgili sorumlu inanç ve endişelerin üstbilişlerin yan etkileri olduğuna işaret etmektedir, bu nedenle hipertansiyonlu kişilerin üstbiliş puanlarının artmasının nedeni bu olabilir (35). Morrison ve Wells (2003), ruhsal sorunlara karşı savunmasızlık, kendine aşırı odaklanma, tehditlere karşı uyanıklık, tekrarlayan zihinsel süreçler, etkisiz kendini düzenleme stratejileri, olumsuz öz-farkındalık becerileri ile karakterize bilişsel-dikkat kilitlenmesi ile bozukluğun farkına varılması ve bozukluğun devamı arasında bir ilişki olduğuna inanmaktadır (36). Bu bireylerin üstbilişsel inançları tarafından aktive edilir, dikkati yönlendirir ve bilişsel olayın yorumlanması, açıklanması ve kontrolü için bir kaynak olarak düşünülür. Bu açıklama çalışmamızda esansiyel hipertansiyon hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre bilişsel dikkat kilitlenmesi skorlarının daha yüksek bulunması sonucunun anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu esansiyel hipertansiyonu olan bireylerin anksiyete seviyelerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olmasıdır. Yukarıda açıklanan üstbilişsel süreçlerin anksiyete ile ilişkili olduğu bilinmektedir (30). Diğer taraftan olumsuz bir duygu olarak tanımlanan anksiyetenin, otonomik uyarılmaya ve kan basıncındaki artışa neden olduğu düşünülen hem psikolojik (örneğin, gerilim, endişe) hem de somatik (örneğin çarpıntı, göğüs rahatsızlığı) özelliklere sahip olduğu önerilmiştir (16). Buna göre anksiyetenin hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aracılığı ile dolaşımdaki katekolamin düzeylerinin üretimini artırdığı gösterilmiştir (16). Dolaşımdaki katekolaminlerdeki ve otonomik mekanizmalardaki değişikliklerde

hipertansiyonun biyolojisinde rol oynamaktadır (37). Dolayısıyla bu açıklama anksiyete ve hipertansiyon arasındaki fizyolojik ilişkinin açıklanmasına katkı sağlayabilir (38).

Mevcut çalışmanın sonuçları bazı kısıtlılıklar dahilinde değerlendirilmelidir. Örneklem küçüklüğü ilk kısıtlılık olarak göz çarpmaktadır. Diğer taraftan çalışmanın Covid-19 pandemisi sürecinde yapıyor olması hastaların hastaneden bir önce ayrılmak istemesi, hastaneye başvuran hasta profilinde değişiklikler gibi sonuçlara neden olmuş olabilir. Ayrıca hastaları değerlendirmekte kullanılan ölçeklerin öz-bildirim türü olması hastaların manipülasyonuna açık hale gelmesine neden olmuş olabilir.

SONUÇ

Esansiyel hipertansiyon hastaları ile sağlıklı kontrolleri arasında üstbilişsel süreçleri ve anksiyeteyi karşılaştıran çalışmamız, esansiyel hipertansiyon hastalarının anksiyete ve üstbiliş aktivasyonlarının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçların üstbilişsel süreçler ile fiziksel sorunlar arasındaki ilişkiyi ortaya koyması nedeniyle önemli olduğunu düşünüyoruz. Klinik pratikte dirençli hipertansiyon hastalarının psikiyatri kliniklerine yönlendirilmeleri ve ruhsal terapötik müdahalelerin planlanmasının hastaların tedavilerine fayda sağlayacağını düşündürmektedir. Diğer taraftan fizyolojik psikoloji alanındaki çalışmaların üstbilişsel süreçlere odaklanmasının, fiziksel hastalıklar ile ruhsal durum arasındaki ilişkiyi açıklamakta faydalı olabilir. Bununla birlikte esansiyel hipertansiyon hastalarına yönelik planlanacak terapötik müdahaleler için çalışmamızın sonuçlarının ışık tutacağı düşünülebilir. Gelecekte daha geniş örneklemli yapılacak çalışmalar, çalışmamızın sonuçlarını güçlendirecektir. Ayrıca gelecekteki çalışmaların daha spesifik olarak üstbilişsel süreçler ve hipertansiyon arasındaki ilişkiye aracılık edebilecek olası faktörlere odaklanması faydalı olabilir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir. Yazarlar, bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan ederler.

Yazar Katkı Oranları: PDG: Fikir, Tasarım ve Dizayn, Veri Toplama, Yorum, Literatür tarama, Makalenin Yazılması, Eleştirel İnceleme

İG: Fikir, Kaynaklar, Veri İşleme, Analiz ve Yorum, Literatür Tarama, Makalenin Yazılması, Eleştirel İnceleme

Etik Onam: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (15.04.2021/2021.03.20). Çalışmanın tüm aşamaları Helsinki Bildirgesi hükümlerine ve İyi klinik Uygulamalar Kılavuzuna uygun olarak yürütülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-2260.
2. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Raised blood pressure situation and trends. Website: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/ Accessed May 31, 2019.
3. Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS, Khan NA, Grover SA, Hackam DG et al. The 2011 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol* 2011;27:415-433.
4. Bacon SL, Campbell TS, Arsenault A, Lavoie KL. The impact of mood and anxiety disorders on incident hypertension at one year. *Int J Hypertens* 2014;2014:1-7.
5. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:327-335.
6. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva:World Health Organization, 2017:1-24
7. Sherbourne CD, Wells KB, Meredith LS, Jackson CA, Camp P. Comorbid anxiety disorder and the functioning and well-being of chronically ill patients of general medical providers. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:889-895.
8. Wallace K, Zhao X, Misra R, Sambamoorthi U. The humanistic and economic burden associated with anxiety and depression among adults with comorbid diabetes and hypertension. *J Diabetes Res* 2018;2018:1-9.
9. Gündüz A, Gündoğmuş İ. The relationship of adverse childhood events on automatic thoughts, intermediate beliefs, schemas, anxiety and depressive symptoms and quality of life in university students (tur). *Journal of Clinical Psychiatry* 2019;22:424-435.
10. Dressler WW, dos Santos JE, Viteri FE. Blood pressure, ethnicity, and psychosocial resources. *Psychosom Med* 1986;48:509-519.
11. Rutledge T, Hogan BE. A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosom Med* 2002;64:758-66.
12. Hildrum B, Mykletun A, Holmen J, Dahl AA. Effect of anxiety and depression on blood pressure: 11-year longitudinal population study. *Br J Psychiatry* 2008;193:108-113.
13. Chien I-C, Lin C-H. Increased risk of hyperlipidemia in patients with anxiety disorders: A population-based study. *J Psychosom Res* 2016;86:47-52.
14. Cuffee Y, Ogedegbe C, Williams NJ, Ogedegbe G, Schoenthaler A. Psychosocial risk factors for hypertension: an update of the literature. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:483.
15. Kaliyaperumal S, Hari SB, Siddela PK, Yadala S. Assessment of quality of life in hypertensive patients. *J Appl Pharm Sci* 2016;6:143-147.
16. Player MS, Peterson LE. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: A review. *Int J Psychiatry Med* 2011;41:365-377.
17. Bhat SK, Beilin LJ, Robinson M, Burrows S, Mori TA. Relationships between depression and anxiety symptoms scores and blood pressure in young adults. *J Hypertens* 2017;35:1983-1991.
18. Markovitz JH, Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN. Psychological, biological and health behavior predictors of blood pressure changes in middle-aged women. *J Hypertens* 1991;9:399-406.
19. Cartwright S, Panchal S. The stressful effects of mergers and acquisitions. *Stress in the workplace: Past, present and future* 2001:67-89.
20. Lazarus RS. *Stress and emotion: A new synthesis*: Springer publishing company; 2006.
21. Haji-Mirsaeidi Z, Kazemi-Zahrani H, Sadeghi M. Comparison of the Mindfulness Skills, Metacognitive Beliefs and Perceived Stress in Hypertension Patients and Control Group. *Global Journal of Health Science* 2017;9:138-138.
22. Lobban F, Haddock G, Kinderman P, Wells A. The role of metacognitive beliefs in auditory hallucinations. *Pers Individ Differ* 2002;32:1351-1363.
23. Matthews G, Wells A. *Attention and emotion: A clinical perspective*. 1 st ed. London. Taylor and Francis; 2016.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
25. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175-191.
26. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893.
27. Ulusoy M. Beck anksiyete ölçeğinin psikometrik özellikleri. *Uzmanlık Tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul* 1993.
28. Wells A, Cartwright-Hatton S. A short form of the metacognitions questionnaire: properties of the MCQ-30. *Behav Res Ther* 2004;42:385-396.
29. Tosun A, Irak M. Üstbiliş Ölçeği-30'un Türkçe Uyarlaması, Geçerliği, Güvenirliği, Kaygı ve Obsesif-Kompulsif Belirtilerle İlişkisi. *Türk Psikiyatri Derg* 2008;19:67-80.
30. Wells A. *Metacognitive therapy for anxiety and depression*. 1 st ed. New York: Guilford press; 2011.
31. Gündüz A, Gündoğmuş İ, Sertçelik S, Engin BH, İşler A, Çipil A et al. Validity and reliability of cognitive attentional syndrome-1 questionnaire. *Psychiatry Investig* 2019;16:355-362.
32. Fisher PL, Wells A. Experimental modification of beliefs in obsessive-compulsive disorder: a test of the metacognitive model. *Behav Res Ther* 2005;43:821-829.
33. Davydov DM, Stewart R, Ritchie K, Chaudieu I. Depressed mood and blood pressure: The moderating effect of situation-specific arousal levels. *Int J Psychophysiol* 2012;85:212-223.
34. Purdon C, Clark DA. Metacognition and obsessions. *Clin Psychol Psychother* 1999;6:102-110.
35. Wells A. Detached mindfulness in cognitive therapy: A metacognitive analysis and ten techniques. *J Ration Emot Cogn Behav Ther* 2005;23:337-355.
36. Morrison AP, Wells A. A comparison of metacognitions in patients with hallucinations, delusions, panic disorder, and non-patient controls. *Behav Res Ther* 2003;41:251-256.
37. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, van Schaik DJ, Penninx BJ. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 2015;78:123-129.
38. Johnson HM. Anxiety and hypertension: is there a link? A literature review of the comorbidity relationship between anxiety and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019;21:1-7.

Low-and High-Voltage Electrical Burns in Children: Ten Years of Experience

Çocuklarda Düşük ve Yüksek Voltajlı Elektriksel Yanıklar: On Yıllık Deneyim

Yasemin Demir YIGIT¹, Tulin OZTAS²

¹ Health Sciences University, Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Diyarbakir, Turkey

² Health Sciences University, Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Department of Pediatric Surgery, Diyarbakir, Turkey

Özet

Amaç: Yanık yaralanmaları her yaş için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Elektrik yanıkları yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip oldukları için diğer nedenlerle oluşan yanıklardan farklı olarak değerlendirilmelidir. Bu çalışmanın amacı çocuklarda yüksek ve düşük voltajlı elektriksel yanıklar ile ilişkili olabilecek faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Elektrik yanığı nedeni ile tedavi gören toplam 72 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Elektriksel yanıklar düşük ve yüksek voltajlı olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında demografik veriler, klinik seyir, tedavi ve sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmada hastaların %83.3'ünde düşük voltaj, %17.7'sinde yüksek voltaj elektriksel yanık saptandı. Kırsal kesimde oturanlarda yüksek voltaj yanığı daha fazla saptandı ($p<0.05$) Düşük voltajlı elektriksel yanıklar daha çok ev kazası (%90) sonucu oluşurken yüksek voltajlı yaralanmalar çoğunlukla iş kazası (%100) sonucu oluşmuştu ($p<0.05$). Düşük voltajlı yaralanmalar en sık elektrik prizi ile temas (%91.6), yüksek voltajlı yaralanmalarda trafo ile temas (%83.3)($p<0.05$) sonucu oluşmuştu. Yüksek voltaj yaralanmalarda yanık şiddeti daha derin ve hastanede kalış süresi daha uzundu ($p<0.05$).

Sonuç: Çocuklarda düşük voltajlı elektriksel yanık yaralanması daha sık görülmektedir. Yüksek voltaj yaralanmalarda düşük voltajlı yaralanmalarına oranla cerrahi tedavi gereksinimi, hastanede kalış süresi ve morbidite oranı daha fazladır. Elektriksel yanıkların nedenleri ve koruyucu önlemler ile ilgili eğitimler yapılması, kırsal kesimde alt yapıların düzenlenmesi ile elektriksel yanıklar azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Elektriksel yanık, Yanık

Abstract

Objective: Burn injuries are an important public health problem for all ages. Due to electrical burns high mortality and morbidity rates, they should be evaluated differently from burns from other sources. This study aims to determine factors associated with high-and low-voltage electrical burns in children.

Materials and Methods: The records of 72 patients who were treated for electrical burns were analysed. Electrical burns were divided into two groups: low and high voltage. Demographic data, treatment, outcomes were compared between the two groups.

Results: In this study, low-voltage electrical burns were detected in 83.3% of the patients, and high-voltage electrical burns were detected in 17.7% of the patients. High-voltage burns were more common in rural residents ($p<0.05$). Low-voltage electrical burns mostly occurred as a result of home accidents (90%), while high-voltage injuries were mostly caused by work accidents (100%), ($p<0.05$). The most common cause of low-voltage injuries was contact with an electrical outlet (91.6%), for high-voltage injuries it was contact with a transformer (83.3%) ($p<0.05$). For high-voltage injuries, the severity of the burns was higher, the duration of the hospital stay was longer ($p<0.05$).

Conclusion: Children generally have low-voltage injuries. High-voltage injuries are associated with more surgical treatment and morbidity, longer hospital stays. Electrical burns can be reduced by training on protective measures and proper arrangement of infrastructure in rural areas

Keywords: Burn, Child, Electrical burn

Yazışma Adresi: Tülin ÖZTAŞ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakir, Türkiye

Telefon: 0506 2358573 **e-mail:** tulin.oztas@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-6426-8490, 0000-0002-1010-3324

Geliş tarihi: 21.12.2021

Kabul tarihi: 16.05.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1039637

INTRODUCTION

Burn injuries are an important public health problem for all ages. Electrical Burn Injury (EBIs) constitute 5–7% of all burns (1). Due to their high mortality and morbidity rates, EBIs should be evaluated differently from burns from other sources. With thermal burns, nerve damage, tendon diffusion, or contracture may develop on a small burn surface area that can only be healed by dressing it, and reconstructive surgery may be required (2). Factors such as voltage magnitude, current type, exposure time, individual tissue susceptibility and skin wetness affect the severity of EBIs (3–8). Factors involved in the etiology of EBIs vary according to education level and socioeconomic conditions, cultural factors, industrialization (9,10). While low-voltage EBIs are more common in developed countries, high-voltage EBIs are more common in developing countries (11). Most EBIs occur as a result of preventable home or work accidents (9,12,13). EBIs occur mostly in adults after work accidents, in children after home accidents or while playing at home. (3,14,15) Despite burn intensive care centers, the best way to reduce the frequency of electrical burns and the mortality and morbidity associated with burns is to prevent burns. (3). Studies related to the etiology of EBIs are of vital importance in determining preventive measures. The aim of our study was to evaluate factors that may be associated with high- and low-voltage EBIs in children, and to help determine protective measures.

MATERIALS AND METHODS

In this study, records of paediatric patients admitted to the burn centre of tertiary level training and research hospital between January 2010 and January 2020 were reviewed retrospectively. The study was approved by the Clinical Studies Ethics Committee of Health Sciences University Gazi Yasargil Training and Research Hospital (25.09.2020/No:571). This study was conducted in accordance with the Principles of the Declaration of Helsinki.

Patients treated for EBIs were included in the study. Patients with missing data were excluded from the study.

Age, gender, place of residence, and season of admission to the hospital were recorded. Burn mechanism, burn percentage, burn degree, localisation, examination findings, accompanying injuries, treatments applied, duration of hospital stay, mortality and morbidity rates were evaluated.

The place of residence of the patients was classified as rural or urban. The admission season was catego-

rised as either winter, autumn, spring, or summer. EBIs were divided into two groups: low voltage if they were formed with a voltage less than 1000 V, and high voltage if they were formed with a voltage greater than 1000 V (7,9). Demographic data, clinical course, treatment, and outcomes of the high- and low-voltage electrical burns were compared.

Statistical Analysis

The data in this study were statistically analysed using the SPSS for Windows statistical package. Descriptive statistics for continuous variables and categorical variables are expressed as numbers and percentages, as are mean, standard deviation, and minimum and maximum values. Chi-square tests were used to determine the relationship between groups and categorical variables, and Student-t-tests were used to compare group means of continuous variables. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

In total, 72 patients were included in the study. Low-voltage EBIs were found in 83.3% of the patients, and high-voltage EBIs in 17.7% of the patients.

In low voltage EBIs, the mean age was 9.1 ± 5.1 years, 30% of the patients were girls and 70% were boys. In high voltage EBIs, the mean age was 12 ± 4.4 years, 16.7% of the patients were girls and 83.3% were boys. There was no difference between rates of low-and high-voltage EBIs in terms of age and gender ($p > 0.05$) (**Table 1**).

Overall, 6.7% of patients with low-voltage EBIs resided in rural areas, and 50% of patients with high-voltage EBIs lived in rural areas. High-voltage burns were more common in rural residents ($p < 0.05$). While low-voltage EBIs were mostly caused by home accidents (90%), high-voltage injuries were mostly caused by work accidents (100%; $p < 0.05$). The most common cause of injury in low-voltage EBI patients was contact with an electrical outlet (91.6%), to a lesser extent, telephone cable (1.7%), electric cable (1.7%), electric stove (1.7%), electric cooker (3.3%) and while in high-voltage EBI patients, it was contact with a transformer (83.3%) and intercity electricity transmission line (16.7%). The burn mechanisms were different between the two groups ($p < 0.05$) (**Table 1**).

In 95.8% of the patients participating in the study, the total burned surface area varied between 1–10%. In low-voltage EBIs patients, the total burn surface was 1–10% in 98.3% of patients and 11–20% in 1.7% of patients. The burn area of the total body surface was 1–10% in 83.3% and $> 30\%$ in 16.7% of the high-voltage EBIs.

Table 1. Sociodemographic data of the patients participating in the study

Characteristic	Low voltage injuries (n=60)	High voltage injuries (n=12)	P Value
Mean age(year)(min-max)	9.1±5.1(1-17)	12±4.4(4-17)	0.451
Gender n(%)			0.107
Female	18(30)	2(16.7)	
Male	42(70)	10(83.3)	
Residence n(%)			0.025
Urban(%)	56(93.3)	6(50)	
Rural n(%)	4(6.7)	6(50)	
Location of injury n(%)			0.001
Home	54(90)	0(0)	
Workplace	6(10)	12(100)	
Season n(%)			0.185
Winter	8(13.3)	4(33.3)	
Spring	18(30)	4(33.3)	
Summer	24(40)	3(25)	
Autumn	10(16.7)	1(8.4)	

Burn degree was 78.3% second degree and 21.7% third degree in low voltage EBIs. Of high voltage EBIs, 16.7% had second-degree burns, and 83.3% had third-degree burns. Burn severity of high-voltage EBIs was higher ($p<0.05$) (Table 2).

In both high voltage and low voltage groups, upper extremities were the most frequently affected body areas, 93.3% and 58.3% respectively. Low-voltage EBIs were seen more during the summer months, and high-voltage EBIs during the winter and spring months. There was no difference between the two groups in terms of the season in which the burn occurred ($p>0.05$). The mean hospital stay was 15.8 ± 8.1 days for high-voltage EBIs and 4.5 ± 2.2 days for low-voltage EBIs. High-voltage EBI patients had longer hospital stays ($p<0.05$) (Table 2).

Transient loss of consciousness ($n=4$), pulmonary edema ($n=1$), subarachnoid haemorrhage ($n=1$), and radius fracture ($n=1$) due to a fall after the accident were detected in high-voltage EBI patients. There were no concomitant injuries in low-voltage EBI patients.

Of the low-voltage EBI patients, 78.3% were treated with daily dressing. Fasciotomy was performed in 1.7%, partial thickness skin graft was applied to 20% of the patients, and no morbidity was detected in their follow-ups. Fasciotomy was performed in 8.3% of high-voltage EBIs, and split-thickness skin grafts were applied in 75%. (Table 2). Contracture was found in the neck region in two patients, and reconstructive sur-

gery was performed. The rate of surgical treatment was higher in high-voltage EBI patients ($p<0.05$).

Amputation was not performed on any of the patients participating in the study, and there was no death.

DISCUSSION

Although EBIs constitute a small percentage of burn cases, they are significant because they can cause life-long morbidity, especially in children (12). In one study, it was reported that EBIs were most frequently related to domestic accidents and were more common in girls (2). However, in other studies, it has been reported that EBIs are more common in men (1,5,6,9,17-20). Since some patients in our city were admitted to other burn centres, the frequency of electric shock burns in our study (1.5%) was lower than in the literature. Although not to a statistically significant degree, EBIs were more common in males. Electrical burns may have been more common in boys because they may be more interested in electrical devices, because they start working life sooner, or because child workers do not use protective equipment. It has been reported that low-voltage EBIs are more common in young children, and high-voltage EBIs are more common in adolescents (11,21). In our study, no difference was found in terms of age between high-voltage and low-voltage injuries. It may be possible to prevent these injuries by educating families and children and not leaving children alone in places where electrical objects are exposed.

Table 2. Characteristics of low and high voltage injury in children

Characteristic	Low voltage injuries (n=60)	High voltage injuries (n=12)	P value
Total burn surface area n(%)			0.091
%1-10	59(98.3)	10(83.3)	
%11-20	1(1.7)	0(0)	
% >30	0(0)	2(16.7)	
Burn degree n(%)			0.005
Second	47 (78.3)	2(16.7)	
Third	13 (21.7)	10(83.3)	
Site of burn n(%)			0.052
Upper extremity	56 (93.3)	7(58.3)	
Neck	0(0)	2(16.7)	
Lower extremity	4 (6.7)	3(25)	
Mechanism of injury n(%)			0.004
Telephone cable	1(1.7)	0(0)	
Electric cable	1(1.7)	0(0)	
Electrical transmission line	0(0)	2(16.7)	
Transformer panel	0(0)	10(83.3)	
Electric stove	1(1.7)	0(0)	
Electric cooker	2(3.3)	0(0)	
Electrical outlet	55(91.6)	0(0)	
Length of stay in the hospital			
days,mean(min-max)	4.5±2.2 (3-10)	15.8±8.1(7-34)	0.002
Treatment n(%)			0.008
Wound dressing	47(78.3)	0(0)	
Fasciotomy	1 (1.7)	1(8.3)	
Split-thickness skin graft	12(20)	9(75)	
Reconstructive surgery	0(0)	2(16.7)	

EBIs occur in young children due to contact with electrical sockets or electrical cables, and in adolescents due to work accidents (12,21-25). Low voltage injuries are generally seen in children (26). High-voltage injuries are more common in rural areas in developing countries, industrialized countries, where education levels are low and infrastructure is inadequate (1-3,11,14). The results of our study are compatible with the literature, in that low-voltage burns were more common. Contact with an electrical socket at home is caused by foreign object or finger insertion into the socket. Home accidents cause low-voltage burns because low voltage electricity (220 V) is used in homes. EBIs due to home accidents can be prevented by installing covers on electrical outlets and placing electrical sockets at a height out of the reach of children. In our study, high-voltage burns were more common in rural areas where infrastructure was lacking. High-voltage burns occurred

as a result of unintended contact by the children with unknown electrical transmission lines and electrical transformer panels. High-voltage EBIs can be reduced by moving electricity transmission lines underground and moving high-voltage lines and transformer panels outside of residential areas.

In EBIs, there may be accompanying injuries due to the effects of the electric current or falling after the electric shock. Visceral injuries, laceration, haemorrhage, head trauma, and extremity fractures may be seen (1,8,9,26). The results of our study support previously published studies. Cranial, lung, and extremity injuries were detected in high-voltage EBI patients, mostly due to falling during the accident and, to a lesser extent, the effect of the electrical current. It should be kept in mind that organ injuries may occur in addition to burns, especially when high-voltage EBIs cause more severe injury.

EBIs cause more severe burns in children than adults. Electric current causes more tissue damage in children because the skin is thin, there is less subcutaneous adipose tissue, and there is more body surface (1,23). It has been reported that EBIs are most common on the hands and fingers and less common on the head, neck, and lower extremities (1,11,22,27). In our study, EBIs were detected most frequently on the upper extremities. Lower extremity burns were less common and were caused by pressing on exposed electrical wires. A reduction in the number of EBIs can be achieved with infrastructure regulation in rural areas. Upper extremity burns may be more frequent because patients usually come into contact with electrical objects with their hands.

The magnitude of the exposed voltage is one of the factors affecting the severity of the burn. The severity of high-voltage EBIs is higher, the morbidity rate is higher, and more reconstructions are performed as a result of them compared to low-voltage EBIs (11,14,28). It has been reported that more fasciotomies and limb amputations are performed on high-voltage EBI patients and that their hospital stays are longer (1,14). The results of our study are consistent with the literature, as the severity of high-voltage EBIs burns was higher, and the rate of surgical treatment was higher. Parents, teachers, and health workers have a great responsibility to train children in the prevention of electrical burns, which cause permanent disabilities and reduce quality of life in children.

It is thought that the frequency of EBIs may be related to the season. In their study, Duci *et al.* stated that low-voltage EBIs are mostly seen in the winter months due to the use of alternative energy sources to meet the needs of households, while high-voltage EBIs are generally seen in the summer due to the installation of high-voltage electrical cables by inexperienced personnel (9). In our study, although low-voltage EBIs were more common in summer and high-voltage injuries were more common in winter and spring, it was not to a statistically significant degree.

The limitations of the study were that it was retrospective and was conducted in a single centre.

CONCLUSION

Electrical injuries cause more severe burns in children than adults. In children, low-voltage injuries generally occur as a result of contact with electrical objects, and high-voltage injuries are less common. High-voltage EBIs are associated with more surgical treatment, longer hospital stays, and greater morbidity. EBIs can be reduced by educating children and families through

training on EBIs and protective measures in schools and primary healthcare institutions, by preventing children from accessing electrical objects, and by proper arrangement of infrastructure in rural areas.

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

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Ethical approval statement: The study was approved by the Clinical Studies Ethics Committee of Health Sciences University Gazi Yasargil Training and Research Hospital (25.09.2020/No:571). This study was conducted in accordance with the Principles of the Declaration of Helsinki.

REFERENCES

1. Srivastava S, Patil AN, Bedi M, Tawar RS. Paediatric electrical burn injuries: experience from a tertiary care burns unit in North India. *Ann Burns Fire Disasters.* 2017;30(3):185-188.
2. Talbot SG, Upton J, Driscoll DN. Changing trends in pediatric upper extremity electrical burns. *Hand (N Y).* 2011;6(4):394-398.
3. Sokhal AK, Lodha KG, Kumari M, Paliwal R, Gothwal S. Clinical spectrum of electrical burns - A prospective study from the developing world. *Burns.* 2017;43(1):182-189.
4. Agbenorku P, Agbenorku E, Akpaloo J, Obeng G, Agleby D. Electrical burns: The trend and risk factors in the Ghanaian population. *Ann Burns Fire Disasters.* 2014;31;27(4):176-183.
5. Aghakhani K, Heidari M, Tabatabaee SM, Abdolkarimi L. Effect of current pathway on mortality and morbidity in electrical burn patients. *Burns.* 2015;41(1):172-176.
6. Arasli Yilmaz A, Köksal AO, Özdemir O, Acar M, Küçük-konyali G, Inan Y *et al.* Evaluation of children presenting to the emergency room after electrical injury. *Turk J Med Sci.* 2015;45(2):325-328.
7. Mathangi Ramakrishnan K, Babu M, Mathivanan, Ramachandran B, Balasubramanian S, Raghuram K. High voltage electrical burn injuries in teenage children: case studies with similarities (an Indian perspective). *Ann Burns Fire Disasters.* 2013;26(3):121-125.
8. Celik A, Ergün O, Ozok G. Pediatric electrical injuries: A review of 38 consecutive patients. *J Pediatr Surg.* 2004;39(8):1233-1237.
9. Duci SB, Arifi HM, Selmani ME, Gashi S. Pediatric burns in University Clinical Center of Kosovo from 2005-2010. *Burns.* 2014;40(8):1789-1793.
10. Iqbal T, Saaiq M, Ali Z. Epidemiology and outcome of burns: early experience at the country's first national burns centre. *Burns.* 2013;39(2):358-362.
11. Depamphilis MA, Cauley RP, Sadeq F, Lydon M, Sheridan RL, Driscoll DN *et al.* Surgical management and epidemiological trends of pediatric electrical burns. *Burns.* 2020;46(7):1693-1699.
12. Sinha S, Nuñez Martinez CM, Hartley RL, Quintana Alvarez RJ, Yoon G, Biernaskie JA *et al.* Epidemiological analysis of pediatric burns in the Dominican Republic reveals a demographic profile at significant risk for electrical burns. *Burns.* 2019;45(2):471-478.
13. Li H, Wang S, Tan J, Zhou J, Wu J, Luo G. Epidemiology of pediatric burns in southwest China from 2011 to 2015. *Burns.* 2017;43(6):1306-1317.

14. Demir S, Demir TO, Erturk A, Ozturun CI, Guney D, Erten EE et al. Electrical Injuries in Children: A 10-Year Experience at a Tertiary Pediatric Burn Center. *J Burn Care Res.* 2021;42(4):801-809.
15. Saracoglu A, Kuzucuoglu T, Yakupoglu S, Kilavuz O, Tuncay E, Ersoy B et al. Prognostic factors in electrical burns: a review of 101 patients. *Burns.* 2014;40 (4):702-707.
16. Rosenberg M, Mehta N, Rosenberg L, Ramirez M, Meyer WJ, Herndon DN et al. Immediate and long-term psychological problems for survivors of severe pediatric electrical injury. *Burns.* 2015;41(8):1823-1830.
17. Gündüz T, Elçioğlu O, Cetin C. Intensity and localization of trauma in non-fatal electrical injuries. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010;16(3):237-240.
18. Shih JG, Shahrokhi S, Jeschke MG. Review of Adult electrical burn injury outcomes worldwide: An analysis of low-voltage vs high-voltage electrical injury. *J Burn Care Res.* 2017;38(1):293-298.
19. Berry J, Stone K, Reid J, Bell A, Burns R. Pediatric Emergency Medicine Simulation Curriculum: Electrical Injury. *MedEd-PORTAL.* 2018 ;14: 10710.
20. Dash S, Arumugam PK, Muthukumar V, Kumath M, Sharma S. Study of clinical pattern of limb loss in electrical burn injuries. *Injury.* 2021;52 (7):1925-1933.
21. Alemayehu H, Tarkowski A, Dehmer JJ, Kays DW, St Peter SD, Islam S. Management of electrical and chemical burns in children. *J Surg Res.* 2014;190(1):210-213.
22. McLeod JS, Maringo AE, Doyle PJ, Vitale L, Klein JD, Shanti CM. Analysis of Electrocardiograms Associated with Pediatric Electrical Burns. *J Burn Care Res.* 2018;39(1):65-72.
23. Choi M, Armstrong MB, Panthaki ZJ. Pediatric hand burns: thermal, electrical, chemical. *J Craniofac Surg.* 2009;20(4):1045-1048.
24. Byard RW, Hanson KA, Gilbert JD, James RA, Nadeau J, Blackburn B et al. Death due to electrocution in childhood and early adolescence. *J Paediatr Child Health.* 2003;39(1):46-48.
25. Başaran A, Gürbüz K, Özlü Ö, Demir M, Eroğlu O, Daş K. Electrical burns and complications: Data of a tertiary burn center intensive care unit. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(2):222-226.
26. Glatstein MM, Ayalon I, Miller E, Scolnik D. Pediatric electrical burn injuries: experience of a large tertiary care hospital and a review of electrical injury. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(6):737-740.
27. Vaghardoost R, Saraee A, Ghavami Y, Sobouti B. Evaluation of electrical burn injuries in Iran: A 7-Year Retrospective Study. *J Burn Care Res.* 2022;43(1):104-108.
28. Roberts S, Meltzer JA. An evidence-based approach to electrical injuries in children. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2013;10(9):1-16.

Determination of Knowledge Levels and Attitudes of Healthcare Workers on Coronavirus Disease-19 Vaccines

Sağlık Çalışanlarının Koronavirüs-19 Aşıları Hakkındaki Bilgi Düzeyi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi

Emine TURKOGLU YILMAZ¹, Emine Kubra DINDAR DEMIRAY², Dilek YILMAZ³, Sevil ALKAN⁴,
Hatice ONTURK AKYUZ⁵, Osman DEMIR⁶

¹ Gaziosmanpaşa University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tokat, Turkey

² Bitlis State Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bitlis, Turkey

³ Yozgat City Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Yozgat, Turkey

⁴ Canakkale Onsekiz Mart University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Çanakkale, Turkey

⁵ Bitlis Eren University, Health School, Department of Nursing, Bitlis, Turkey

⁶ Gaziosmanpaşa University School of Medicine, Department of Biostatistics, Tokat, Turkey

Özet

Amaç: Sağlık çalışanları COVID-19 mücadelesinde ön saflarda yer almakta olup aşılanmaları hayati önem taşımaktadır. Üstelik hem konuşmaları hem davranışları ile pandemiyi kontrolünde önemli rol üstlenmektedirler. Bu çalışmada sağlık çalışanlarının COVID-19 aşılanma durumları, bilgi düzeyleri ve bakış açılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma kesitsel ve tanımlayıcı bir tipte olup, 15-30 Temmuz 2021 tarihleri arasında Türkiye'deki tıp öğrencisi, asistan hekim, hemşirelik öğrencisi ve hemşirelere yönelik çevrimiçi bir anket formu üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Toplam 822 sağlık çalışanında aşılanma oranı %79.2 idi. Sağlık çalışanları aşılar hakkında yeterince bilgi sahibi değildi (Doğru cevaplama oranları %21.6-73 arasındaydı). En önemli bilgi edinme kaynakları sosyal medya (%41.9) ile Sağlık Bakanı-Bilim Kurulu açıklamalarıydı (%29.5). Aşılanma oranı; 25 yaş üstündekilerde, asistan hekimlerde, batı bölgelerinde yaşayanlarda, COVID-19 hastalarına sağlık hizmeti verenlerde, daha önce COVID-19 geçirmeyenlerde ve bilgi sorularını doğru yanıtlayanlarda daha yüksekti ($p=0.019$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.042$, $p<0.001$, $p<0.001$). En önemli aşı tereddütü/reddi nedeni bilgi eksikliğiydi (%41.6).

Sonuç: Türkiye'deki sağlık çalışanlarının aşı tereddütü sosyal medyanın daha efektif kullanımı ve Sağlık Bakanı ile Bilim Kurulu'nun pandemi sürecini daha şeffaf ve hassas yönetmesi ile giderilebilir.

Anahtar kelimeler: Aşı reddi, Comirnaty, CoronaVac, COVID-19 aşıları, Sağlık çalışanları

Abstract

Objective: Healthcare workers (HCWs) are at the forefront of the fight against COVID-19, and vaccination is crucial. In addition, HCWs have the potential, both through their behaviours and their words, in controlling the pandemic. The aim of this study is to determine the vaccination statuses, knowledge levels and perspectives of HCWs regarding vaccination.

Materials and Methods: This was a descriptive and cross-sectional study designed for medical students, assistant physicians, nursing students and nurses, in Turkey, between July 15, 2021 and July 30, 2021, using an online questionnaire.

Results: Vaccination rate among 822 HCWs was 79.2%. HCWs did not have enough information about vaccines (correct response rates were between 21.6% and 73%). The most important sources of information were social media and the statements of Turkish Minister of Health and Scientific Committee (41.9% and 29.5%, respectively). Vaccination rate was statistically higher in HCWs over 25 years old, physicians, living in the western regions of Turkey, serving patients with COVID-19, those who did not have previous COVID-19, and those who answered the vaccination questions correctly ($p=0.019$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.042$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). The most important reason for vaccine hesitation/rejection was lack of confidence (41.6%).

Conclusion: Vaccine hesitation among HCWs in Turkey can be eliminated by paying attention to the correct and effective use of social media, and the Ministry of Health and the Scientific Committee to pay attention to more transparent and precise management of the pandemic

Keywords: Comirnaty, CoronaVac, COVID-19 vaccines, Healthcare workers, Vaccine hesitancy

Yazışma Adresi: Emine TÜRKOĞLU YILMAZ, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Turkey

Telefon: +905415708820 **e-mail:** eminee43@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-4418-4692, 0000-0001-6459-7182, 0000-0001-8630-6032, 0000-0003-1944-2477, 0000-0002-6206-2616, 0000-0002-1322-2716

Geliş tarihi: 05.01.2022

Kabul tarihi: 18.01.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1053968

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), first appeared in Wuhan, China, in December 2019 and quickly spread worldwide. Shortly after the emergence of the disease, the World Health Organization (WHO) declared it to be a pandemic and a public health emergency (1). As of October 22, 2021, the total number of recorded COVID-19 cases in Turkey was 7387537, and 65788 patients had died (2).

The absence of highly effective antivirals highlights the need to find preventive measures to end the pandemic. These measures include vaccination together with general measures such as hand hygiene, staying away from crowded environments and wearing masks in closed environments (3). It takes many years to develop, test and license a new vaccine. However, this process has been greatly accelerated in the COVID-19 pandemic; indeed, phases II and III have been done concurrently in many vaccine studies. The WHO published specific guidelines for clinical trial design, implementation, evaluation and follow-up for COVID-19 vaccines (4).

In Turkey, the inactivated vaccine, which is called CoronaVac and was developed by the Chinese company Sinovac Biotech, became the first COVID-19 vaccine to receive permission for emergency use, on January 13, 2021 (5). Vaccination with Sinovac was initially used for healthcare workers (HCWs). The second vaccine to be approved, on April 2, 2021, was Comirnaty, which was produced with the mRNA technology and developed by the German biotechnology company BioNTech in collaboration with the American company Pfizer (6). On July 1, 2021, the third dose of this vaccination was started for HCWs, if they had had their second doses at least three months previously. According to the data from the Ministry of Health, 77.27% of the population who were over the age of 18 had received two doses of vaccine by October 23 (2). Although the two-dose vaccination rate seems high, the number of newly infected cases and deaths is still high. This may be because a significant portion of the population is vaccinated with CoronaVac, which is much less effective (7). We still seem to be far from the desired herd immunity target. Recently, there has been a decrease in the vaccination rate. On the other hand, anti-vaccine actions and posts have increased both on social media platforms and conference centers. Unfortunately, the number of HCWs among these activists is increasing. In this study, we aimed to reveal the knowledge levels of HCWs regarding COVID-19, their vaccination statuses, their knowledge about the vaccine, the relationship between levels of knowledge and vaccination and the reasons for prejudice against the vaccine, if any.

We hope that when vaccine hesitation among HCWs is eliminated, the anti-vaccine actions that grow within the society will decrease.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Sampling

The present descriptive cross-sectional study was designed for medical students, residents, nursing students and nurses and was conducted in Turkey between July 15 and July 30, 2021. An online questionnaire was designed using Google forms. It was distributed on social media platforms and received wide coverage by authors working in different geographical regions of Turkey. Snowball sampling was also encouraged to disseminate the research questionnaire in different institutions. Individuals aged over 18 years were included in the study. Written informed consent was obtained from the participants before submitting the final form. The survey did not contain any identifying information, and all data were collected anonymously. Incomplete questionnaires, in which not all questions were answered, were excluded from statistical analysis.

Study Variables and Measures

In the first part of the questionnaire (Questions 1-5), demographic data were assessed. The participants' COVID-19 experience was assessed in 6-9 questions. The participants' COVID-19 vaccine experience was evaluated in questions 10-12. The question 12 assessed the reasons for not being vaccinated. Multiple-choice questions were asked, and each participant was asked to mark the most suitable option. The next section of the questionnaire contained seven questions (Questions 13-19) about COVID-19 vaccines. The participants were asked to evaluate the accuracy of the provided information and to select any one option: 'yes', 'no' or 'no idea'. In addition to the rate of accurate responses, the relationship between knowledge levels and vaccination was evaluated. The next section contained eight more questions (Questions 20-27) to assess the participants' attitudes towards COVID-19 vaccines. In response to the first five questions, they were asked to choose the option 'yes', 'no' or 'I am not sure'. In the sixth question, the participants were asked whether they would recommend the vaccine to those around them. The participants who answered 'yes' and those who answered 'no' to the sixth question were asked to provide their reasons in 26th and 27th questions, respectively. In the last three questions, the participants were asked whether they thought they had enough information about COVID-19 vaccines. Their sources of information were also examined, and they were asked whether they wanted a meeting regarding COVID-19 vaccines (**Table 1**).

Table 1. Survey questions

1-How old are you?
2-What is your gender?
3-What is your marital status?
4-What is your profession type?
5-Which geographical area do you live in?
6-Have you ever been infected with COVID-19?
7- If your answer to the previous question is yes, how was the course of the disease?
8-Has any of your family members ever been developed serious illness or died from COVID-19?
9-Have you ever been provided healthcare to someone with COVID-19?
10-Did you get vaccinated for COVID- 19?
11-If you have not been vaccinated, what is the reason?
12-If you have been vaccinated, which vaccine have you received?
13-What type of vaccine is the CoronaVac vaccine?
14-What type of vaccine is the Comirnaty vaccine?
15-CoronaVac vaccine is a very effective vaccine even if it is a single dose. Is it true?
16-Risk of allergic reaction is higher after CoronaVac vaccine. Is it true?
17-Comirnaty vaccine is a very effective vaccine even if it is a single dose. Is it true?
18-Risk of allergic reaction is higher after Comirnaty vaccine. Is it true?
19-Risk of thromboembolic event (heart attack, pulmonary embolism and etc.) is higher after Comirnaty vaccine. Is it true?
20-Did the introduction of the COVID-19 vaccine in the community relieve you psychologically?
21-Do you believe that the pandemic will end with the widespread use of the COVID-19 vaccine?
22-Did the vaccination of the people in your work environment (peers, teachers) affect you positively in terms of getting vaccinated?
23-Did the Ministry of Health's promotion of vaccination on social media (twitter, instagram, tv, website, etc.) affect you positively in getting vaccinated?
24-Do you think that COVID-19 vaccines will cause unpredictable side effects in the future?
25-As a healthcare worker, do you encourage those around you to get vaccinated?
26-What are your reasons for not recommending the vaccine?
27-What are your reasons for encouraging vaccination?
28- Do you think you know enough about COVID-19 vaccines?
29- What sources do you follow for information about the COVID-19 vaccine?
30- Would you like to have a meeting about COVID-19 vaccines at your institution?

Statistical Analysis

Descriptive analyses were done to provide information about the general characteristics of the study groups. Data regarding continuous variables are presented in the form of mean \pm standard deviation and data on categorical variables are given as n (%). When comparing the means of quantitative variables between groups, the significance of differences between two means and one-way analysis of variance were used. Cross tables and chi-square tests were used to evaluate whether there was a relationship between the qualitative variables. When

p values were calculated to be less than 0.05, this was considered statistically significant. Ready-made statistical software was used in the calculations (IBM SPSS Statistics 20, SPSS Inc., an IBM Company, Somers, NY).

Ethical Aspects

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the Bitlis Eren University Ethical Principles and Ethics Committee (Decision number 21/8-2 and document registration number E.836).

RESULTS

Respondent Demographics and COVID-19 Experience

A total of 836 participants answered the survey. Fourteen of these were excluded as they did not answer all the survey questions. Thus, a total of 822 participants' responses were included in the present study. More than two-thirds of the participants (68.9%) were younger than 25 years, 68.6% were female and 81.1% were single. There was participation from all regions of Turkey, with the highest participation being noted from the Eastern Anatolia (25.3%), Black Sea (24.3%) and Southeast Anatolia (22.9%) regions. Approximately one-third of the participants (36.3%) were nursing students, 28.6% were nurses, 19% were medical students and 16.2% were assistant physicians.

More than two-thirds of the participants (71.7%) did not have a history of COVID-19. A significant portion of

the participants (86%) who had a history of COVID-19 had experienced a mild or moderate clinical course. Only 5.7% of the participants developed pneumonia that necessitated hospitalisation. Moreover, 0.8% of them required intensive care. A significant portion of the participants (70.1%) did not have a family member who had severe disease or died of COVID-19. In addition, more than half of the participants (58.2%) did not provide health care to someone who had COVID-19 (Table 2).

Vaccination status and level of knowledge about the COVID-19 vaccines.

In total, 79.2% of the participants had been vaccinated against COVID-19. Of these, 54.7% were vaccinated with two doses of CoronaVac, 41.7% with two doses of Comirnaty and 3.8% with a single dose of Comirnaty after two doses with CoronaVac (Figure 1).

The most important reason for not being vaccinated was a lack of confidence in the vaccine content

Table 2. Description of participants

Variables	Category	n (%)
Age	18-24	453 (55.1)
	≥ 25	369 (44.9)
Sex	Male	258 (31.4)
	Female	564 (68.6)
Marrital status	Single	667 (81.1)
	Married	155 (18.9)
Profession type	Nursing student	298 (36.3)
	Nurse	235 (28.6)
	Medical student	156 (19)
	Assistant physician	133 (16.2)
Geographical area	Aegean	28 (3.4)
	Central Anatolia	208 (25.3)
	Mediterranean	23 (2.8)
	Black Sea	200 (24.3)
	Marmara	97 (11.8)
	Eastern Anatolia	208 (25.3)
Southeastern Anatolia		188 (22.9)
Previous infection with COVID-19	Yes	233 (28.3)
	No	589 (71.7)
Having a family member who had severe COVID-19 or died	Yes	245 (29.9)
	No	574 (70.1)
Providing healthcare to someone with COVID-19	Yes	343 (41.8)
	No	478 (58.2)
Vaccination status against COVID-19	Yes	652 (79.3)
	No	170 (20.7)

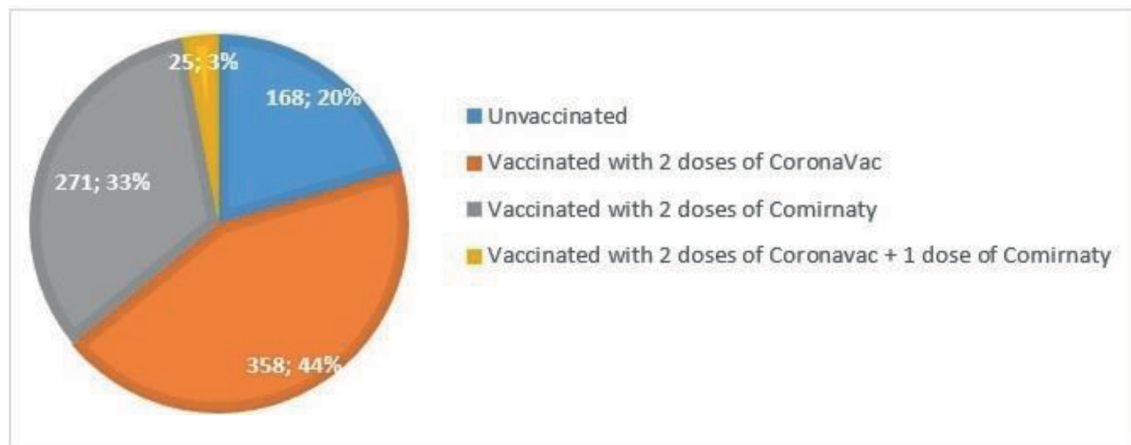


Figure 1. Vaccination information of healthcare workers.

(41.6%). The other reasons were a history of COVID-19 (21.1%), insufficient time (12%), pregnancy/breastfeeding (9.6%), a history of allergy (8.4%) and the thought that the vaccine was unnecessary (7.2%). The reasons for not being vaccinated significantly differed by age, marital status and profession type ($p < 0.001$) (Table 3).

In total, 73% of the participants knew that CoronaVac was an inactive vaccine, 48.2% knew that the risk of allergy was low and 54% knew that the effect of the

vaccine was very low when a single dose was administered. On the other hand, 55.8% of the participants knew that Comirnaty was an mRNA vaccine and 30.3% knew that it was more effective even when a single dose was administered. The question that assessed whether the Comirnaty vaccine increases the risk of thromboembolic events (TEEs) received the lowest accurate responses. While only 21.6% of the participants knew that the risk did not increase, almost a quarter of them (25.2%) thought that it did.

Table 3. Relationship between demographic data and reasons for not being vaccinated

Variable		Reasons for not getting vaccinated						P
		Allergy history	Lack of confidence	Redundancy	Lack of time	Pregnancy / breastfeeding	Previous infection	
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Age	18-24	6(5.9)	43(42.6)	9(8.9)	19(18.8)	1(1)	23(22.8)	<0.001
	≥25	8(12.3)	26(40)	3(4.6)	1(1.5)	15(23.1)	12(18.5)	
Sex	Female	11(9.3)	46(39)	7(5.9)	15(12.7)	15(12.7)	24(20.3)	0.283
	Male	3(6.3)	23(47.9)	5(10.4)	5(10.4)	1(2.1)	11(22.9)	
Marital status	Married	2(5.4)	13(35.1)	2(5.4)	0(0)	14(37.8)	6(16.2)	<0.001
	Single	12(9.3)	56(43.4)	10(7.8)	20(15.5)	2(1.6)	29(22.5)	
Geographical area	Mediterranean	0(0)	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)	0(0)	0.608
	Eastern Anatolia	5(9.4)	21(39.6)	4(7.5)	8(15.1)	3(5.7)	12(22.6)	
	Aegean	0(0)	1(50)	0(0)	0(0)	1(50)	0(0)	
	Southeastern Anatolia	4(7.1)	27(48.2)	5(8.9)	5(8.9)	3(5.4)	12(21.4)	
	Central Anatolia	0(0)	3(50)	0(0)	2(33.3)	0(0)	1(16.7)	
	Black Sea	3(10)	10(33.3)	2(6.7)	4(13.3)	6(20)	5(16.7)	
	Marmara	2(12.5)	6(37.5)	0(0)	0(0)	3(18.8)	5(31.3)	
Profession type	Assistant physician	1(14.3)	4(57.1)	1(14.3)	0(0)	1(14.3)	0(0)	<0.001
	Nurse	3(5.2)	27(46.6)	4(6.9)	1(1.7)	13(22.4)	10(17.2)	
	Nursing Student	7(7.8)	33(36.7)	7(7.8)	19(21.1)	2(2.2)	22(24.4)	
	Medical Student	3(27.3)	5(45.5)	0(0)	0(0)	0(0)	3(27.3)	
Total		14(8.4)	69(41.6)	12(7.2)	20(12)	16(9.6)	35(21.1)	

Participants' Attitudes towards

The COVID-19 Vaccine

A significant portion of the participants (69%) were psychologically relieved by the introduction of COVID-19 vaccines in the community. Approximately half of the participants (49.1%) believed that the pandemic would end with the widespread use of COVID-19 vaccines. The vaccination of people in the same working environment (e.g. peers and teachers) had a positive effect on most participants (69.6%). Vaccination promotion by the Ministry of Health through social media platforms (such as Twitter, Instagram, TV and its website) had a positive impact on nearly half of the participants (47.3%) and encouraged them to get vaccinated. Moreover, 34.1% of the participants thought that COVID-19 vaccines would cause unpredictable side effects in the future. Most participants (74.9%) encouraged those around them to get vaccinated. The participants who did not recommend the vaccine to those around them stated the following reasons: unwillingness to take responsibility (30.6%), not trusting the effectiveness of the vaccine (27.2%), not having enough knowledge about the vaccine (23.8%) and refraining because of the side effects of the vaccine (18.4%). The most important factor in recommending the vaccine to those around them is the end of the pandemic thanks to vaccination and the desire to return to normal life (42%).

Vaccine Acceptance and Predictors

There was a significant association between vaccine acceptance and demographic variables, COVID-19 experience and level of knowledge. Vaccination rate was higher in those over 25 years old, assistant physicians, and those living in the Aegean, Central Anatolia and Mediterranean regions ($p=0.019$, $p<0.001$, and $p<0.001$, respectively). Moreover, the rate of vaccination was high in HCWs had not previously been infected with COVID-19 and provided healthcare to patients with COVID-19 ($p<0.001$, and $p=0.042$, respectively) (**Table 4**).

HCWs answered the information questions about vaccines correctly (questions 13-19 in **Table 1**) were more vaccinated ($p<0.001$).

COVID-19 Information Resources

A total of 43.9% of the participants thought that they did not have enough information about vaccines. Only 25.5% answered "yes" and 30.5% said they were not sure. The two most frequently consulted sources of information about vaccines were social media (41.6%) and statements of the Ministry of Health/Science Committee (29.5%), respectively (**Figure 2**). Most of the participants (69.8%) wanted a training/meeting on COVID-19 vaccines.

DISCUSSION

Undoubtedly, HCWs have been at the forefront of the fight in the COVID-19 pandemic, making them the most at risk for transmission (8). Since the onset of the pandemic, thousands of HCWs worldwide have been infected and died due to COVID-19 (9). In Turkey, it is estimated that at least a quarter to a fifth of all HCWs are infected and 491 of them died due to COVID-19 (10,11). Fortunately, vaccines were developed and widely used at an unprecedented rate. HCWs were given priority in the COVID-19 vaccine application in Turkey. The fact that the vaccination rate of this group, which is at risk, is not close to 100% when there are effective vaccines in use and there is no problem in the supply of vaccines. After the start of vaccination, the most critical point in the deaths of HCWs in Turkey was vaccination hesitancy/refusal. Most of those who died in June and later were unvaccinated or did not receive additional doses after 2 doses of Coronovac vaccine (10). This is very thought-provoking and the underlying causes should be examined. Therefore, the current study focused on revealing the underlying reasons of HCWs to accept or hesitate the COVID-19 vaccines.

International health authorities show HCWs among reliable sources from which information about vaccines can be obtained, and even emphasize that they have an important role in the confidence of the society in vaccines (12,13). It is believed that these concerns of the public, who have concerns about the rapidly developed COVID-19 vaccines, can be eliminated thanks to the positive attitudes of HCWs (14). However, it is seen that there is hesitation/rejection of vaccination among HCWs. It is stated that 23.1% of HCWs in France and one out of every six HCWs in Croatia have hesitations about vaccination (14,15). In a study conducted in Ethiopia, this rate goes up to 51.6% (16). In a multicenter study conducted in Turkey, this rate was found to be 15% (17). In our study, the rate unvaccinated participants was 21.8%. However, 21.1% of them was unvaccinated because they had recently had COVID-19, and 8.4% had a history of allergy. We believe that the real vaccine hesitancy rate may be lower.

In the studies of Tomljenovic *et al.* and Angelo *et al.*, vaccine hesitancy was higher in nurses than in physicians (15,16). More than 98% of medical students in a study in the United States of America (USA) and 89.4% in a study in India were positive about COVID-19 vaccines (18,19). In a multicenter study conducted in Europe, the rate of vaccination among nursing students was as low as 24% (20). In our study, while the rate of vaccination was higher in physicians and medical students, it was lower in nurses and nursing students. In

Table 4. The relationship between demographic data and COVID-19 experience with getting vaccinated

	Vaccination status against COVID-19 n (%)		p
	Yes	No	
Age			
18-24	345 (76.3)	107 (23.7)	0.019
≥ 25	307 (83)	63 (17)	
Gender			
Male	211(81.8)	47 (18.2)	0.238
Female	441(78.2)	123 (21.8)	
Marrital status			
Single	534 (80.1)	133 (19.9)	0.276
Married	118 (76.1)	37 (23.9)	
Geographical area			
Aegean	26 (92.9)	2 (7.1)	<0.001
Central Anatolia	72 (92.5)	6 (7.7)	
Mediterranean	20 (87)	3 (13)	
Black Sea	170 (85)	30 (15)	
Marmara	82 (84.5)	15 (15.5)	
Eastern Anatolia	153 (73.6)	55 (26.4)	
Southeastern Anatolia	129 (68.6)	59 (31.4)	
Profession type			
Nursing student	202 (67.8)	96 (32.2)	<0.001
Nurse	178 (75.7)	57 (24.3)	
Medical student	146 (93.6)	10 (6.4)	
Assistant physician	126 (94.7)	7 (5.3)	
Previous infection with COVID-19			
Yes	166 (71.2)	67 (28.8)	<0.001
No	486 (82.5)	103 (17.5)	
Severity of previous infection			
Asymptomatic	23 (88.5)	3 (11.5)	0.214
Mild	74 (71.8)	29 (28.2)	
Mild-Moderate	67 (65.7)	35 (34.3)	
Moderate-Cevere	9 (75)	3 (25)	
Critical	1 (50)	1 (50)	
Having a family member who had severe COVID-19 or died			
Yes	189 (77.1)	56 (22.9)	0.305
No	461 (80.3)	113 (19.7)	
Providing healthcare to someone with COVID-19*			
Yes	284 (82.8)	59 (17.2)	0.042
No	368 (77)	110 (23)	

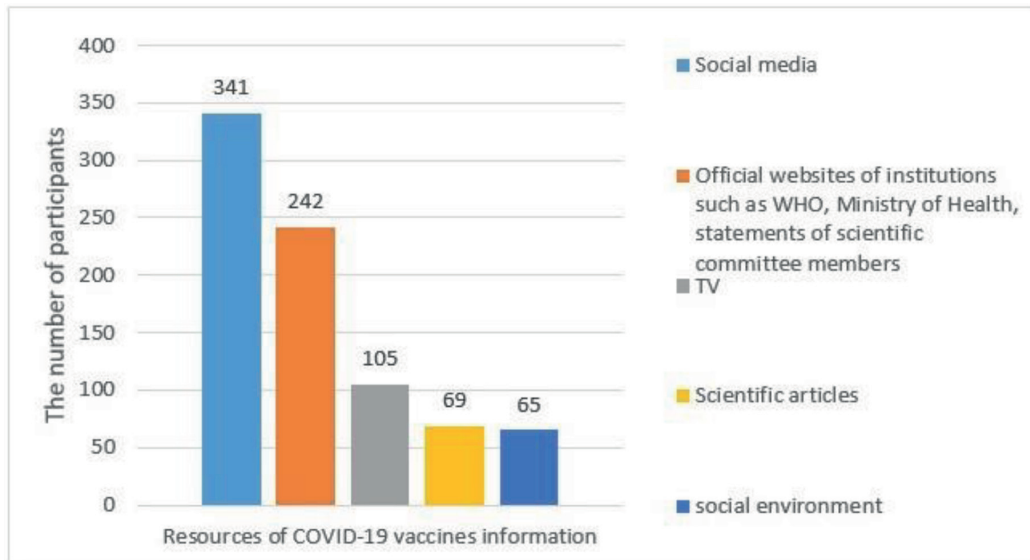


Figure 2. Resources of COVID-19 vaccines informations

the study of Özceylan *et al.*, it was stated that the provinces of Southeast and East Anatolia had the highest rate of vaccine rejection in Turkey (21). Similarly, in our study, the rate of being vaccinated against COVID-19 was lower in HCWs working in these provinces. In our results, vaccination was less common in HCWs with previous COVID-19. We think this is due to reliance on natural immunity. The rate of vaccination was higher in HCWs providing healthcare to COVID-19 patients. In the study conducted in Israel, the results were similar (22).

The most important reason for not vaccinating in our study was lack of confidence to the vaccine content (41.6%). Similarly, in two studies from Turkey and Israel, lack of confidence was the most important reason for vaccine hesitancy (17,22). We think that the rapid development of COVID-19 vaccines worldwide, the simultaneous execution of Phase II-III studies, and the lack of experience with mRNA technology may have led to a lack of confidence. The second reason was previous COVID-19 infection. We are of the opinion that this is the idea of relying on natural immunity. The third reason was the inability to find time to get vaccinated. Almost all of those were nursing students (19/20). We think that they should not have provided health services to COVID-19 patients and their lack of chronic diseases may led to delays in vaccination. There was also a small group of people who delayed vaccination due to pregnancy or breastfeeding. Inactivated and mRNA vaccines are not contraindicated in pregnancy. They can be applied in any trimester. In fact, studies show that antibodies developed with mRNA-based vaccines will pass into the milk and protect the baby (23). Unfortunately, there was a group who thought that vaccines were completely unnecessary, albeit at a very low

rate (7.2%). A significant portion of them were nursing students and nurses (11/12). We think that this is due to the lack of information.

CoronaVac, an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, in which the majority of HCWs are vaccinated in our country, has proven to be well tolerated in both phase studies and real-life data. Side effects are rare, most of them mild and temporary (5,24). However, its effectiveness is gradually decreasing and it has been shown to decrease up to 21.8% even if two doses are applied against the variants (7). Comirnaty, which is an mRNA vaccine, is much more effective, but has more side effects (6,25). It was reported that there was a 91% decrease in hospital admissions due to COVID-19 even after the first dose of Comirnaty vaccine (26). There are publications showing that thromboembolic events (TEEs) increase after COVID-19 vaccines (27). However, the risk does not increase after Comirnaty vaccine (28). In the light of these informations, the knowledge levels of the participants about vaccines were investigated. A total of 73% of them knew that CoronaVac was an inactive vaccine, 48.2% knew that the risk of allergy was low, and 54% knew that the effect was very low when a single dose was applied. Elseways, 55.8% knew that Comirnaty was a mRNA vaccine, and 30.3% were aware that its effectiveness was better even in a single dose application. The least accurate information was that the Comirnaty vaccine did not increase the susceptibility to TEEs. Only 21.6% of the participants knew. We think that this false information is caused by the information pollution on social media. Because the most important source of information for the participants was social media. HCWs are expected to refer to scientific publications as a source of information. It is surprising that social media was the most referenced

source of information in our study. We believe that this finding is related to the high number of students in our study. The second important source was the statements of the Minister of Health and the Scientific Committee. In addition, nearly half of the participants were positively affected by the Ministry of Health's vaccination promotion on social media. Thus, we are of the opinion that the restriction of disinformation web pages and the transparent and clear scientific statements of the Minister of Health are very effective on vaccination.

CONCLUSION

In Turkey, the rate of vaccination among HCWs was found to be higher than in previous studies. Vaccine hesitancy of HCWs in Turkey can be eliminated by paying attention to the correct and effective use of social media, and the Ministry of Health and the scientific committee to pay attention to more transparent and precise management of the pandemic process.

Author contributions: Idea/Concept: ETY/**Design:** ETY, EKDY/**Data collecting:** HOA, DY, SA, EKDY/**Analysis:** OD, ETY/**Literature review:** ETY, SA **Writing the article** ETY, OD

Conflict of Interest: This statement is to certify that all authors have seen and approved the manuscript being submitted. We warrant that there is no conflict of interest to declare. The article has not received prior publication and is not under consideration for publication elsewhere. On behalf of all Co-Authors, the corresponding Author shall bear full responsibility for the submission.

Ethics Committee Approval: The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and the study protocol was approved by the local ethics committee (decision number 21/8-2 and document registration number E.836)

REFERENCES

- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SG, Jin HG et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7:11.
- Turkish Republic Ministry of Health. Daily COVID-19 Chart, COVID-19 Information Platform. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>. Accessed in 2021 (Oct 22).
- World Health Organization (WHO). Advice for the public: Coronavirus disease (COVID-19). Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public#:~:text=Clean%20your%20hands%20frequently%20with,self%20isolate%20until%20you%20recover](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public#:~:text=Clean%20your%20hands%20frequently%20with,self%20isolate%20until%20you%20recover.). Accessed in 2021 (Oct 22).
- World Health Organization (WHO) Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines.pdf?sfvrsn=1d5da7ca_5&download=true. Accessed in 2021 (Oct 23).
- Akar Ş, Akçalı S, Özkaya Y, Gezginci FM, Özyurt BC, Deniz G et al. Factors Affecting side effects, seroconversion rates and antibody response after inactivated SARS-CoV-2 vaccination in healthcare workers. *Mikrobiyol Bul* 2021;55(4):519-38.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603–15.
- Saure D, O’Ryan M, Torres JP, Zuniga M, Santelices E, Basso LJ. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: A sentinel surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2022 Jan;22(1):56-63.
- Unicef. WASH and infection prevention and control in health-care facilities. Available from: <https://www.unicef.org/media/66386/file/WASH-COVID-19-infection-prevention-and-control-in-health-care-facilities-2020.pdf>. Accessed in 2021 (Oct 24).
- Pan-American Health Organization (PAHO)/World Health Organization (WHO) 2020. COVID-19 has Infected Some 570.000 Health Workers and Killed 2,500 in the Americas. Available from: <https://www.paho.org/en/news/2-9-2020-covid-19-has-infected-some-570000-health-workers-and-killed-2500-americas-paho>. Available from: Accessed in 2021(Oct 24).
- Turkish Medical Association. COVID-19 pandemic 18 month assessment report. Available from:[https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/COVID-19%20Pandemisi%2018%20Ay%20De-ger%CC%86erasyon%20Raporu%20ME%20\(1\).pdf](https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/COVID-19%20Pandemisi%2018%20Ay%20De-ger%CC%86erasyon%20Raporu%20ME%20(1).pdf). Accessed in 2021 (Oct 24).
- Turkish Medical Association. Available from: <https://siyahkurdele.com/>. Accessed in 2021 (Oct 31).
- World Health Organization (WHO). COVID-19 vaccines: Safety surveillance manual. Module: COVID-19 vaccine safety communication. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Communication.pdf?ua=1. Accessed in 2021 (Oct 24).
- Karafillakis E, Dinca I, Apfel F, Bouckenoghe A, Noriega F, Jackson N. Vaccine hesitancy among healthcare workers in Europe: A qualitative study. *Vaccine* 2016; 34(41):5013–5020.
- Kwok KO, Li KK, Wei W, Tang A, Wong SYS, Lee SS. Editor's Choice: Influenza vaccine uptake, COVID-19 vaccination intention and vaccine hesitancy among nurses: A survey. *Int J Nurs Stud* 2021;114:103854.
- Tomljenovic M, Petrovic G, Antoljak N, Hansen L. Vaccination attitudes, beliefs and behaviours among primary health care workers in northern Croatia. *Vaccine* 2021;39(4):738–745.
- Angelo AT, Alemayehu DS, Dachew AM. Health care workers intention to accept COVID-19 vaccine and associated factors in southwestern Ethiopia, 2021. *PLoS ONE* 2021;16(9):e0257109.
- Yilmaz S, Çolak FÜ, Yilmaz E, Ak R, Hökenek NM, Altintas MM. Vaccine hesitancy of health-care workers: Another challenge in the fight against COVID-19 in Istanbul. *Disaster Med Public Health Prep* 2021:1-7.
- Lucia VC, Kelekar A, Afonso NM. COVID-19 vaccine hesitancy among medical students. *J Public Health (Oxf)* 2021;43(3):445-449.
- Jain J, Saurabh S, Kumar P. COVID-19 vaccine hesitancy among medical students in India. *Epidemiol Infect* 2021;149:e132.
- Velikonja NV, Dobrowolska B, Stanisavljević S, Erjavec K, Velikonja VG, Verdenik I. Attitudes of nursing students towards vaccination and other preventive measures for limitation of COVID-19 pandemic: Cross-sectional study in three European countries. *Healthcare* 2021;9(7):781.
- Özceylan G, Toprak D, Esen ES. Vaccine rejection and hesitation in Turkey. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(5):1034-1039.

22. Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, Morozov NG, Mizrahi M, Zigron A et al. Vaccine hesitancy: The next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol* 2020;35(8):775-779.
23. Anderson PO. Maternal vaccination and breastfeeding. *Breastfeed Med* 2019;14(4):215-217.
24. Durusu Tanriover M, Doğanay HL, Akova M, Guner HR, Azap A, Akhan S et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): Interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021;398(10296):213-222.
25. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone Jr CA, Robinson LB, Long AA et al. mRNA Vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(4):1423-1437.
26. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: A national prospective cohort study. *Lancet* 2021;397(10285):1646-1657.
27. Violi F, Cammisotto V, Pastori D, Pignatelli P. Thrombosis in pre- and post-vaccination phase of COVID-19. *Eur Heart J Suppl* 2021;23(Suppl E):184-188.
28. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 2021;385:1078-1090.

Sağlık Bilimleri Öğrencilerinin Koronavirüs-19'a Yönelik Bilgi Düzeyleri ve Sağlık Davranışlarına Etkisinin İncelenmesi

Investigation of Health Sciences Students' Knowledge Levels of Coronavirus-19 and Its Effect on Health Behaviors

Seher TANRIVERDİ¹, Hülya KESKİN¹, Gülcan ÇİFTÇİOĞLU¹

¹ Mardin Artuklu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Mardin, Türkiye

Özet

Amaç: Araştırmanın amacı sağlık bilimleri öğrencilerinin COVID-19 salgını ile ilgili bilgi düzeylerini saptamak ve sağlık davranışları üzerindeki etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, çevrimiçi anket yöntemi ile bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokuluna kayıtlı 345 öğrenci ile yapılmıştır. Çalışma verileri, Ocak-Şubat 2021 tarihlerinde çevrimiçi anket formu kullanılarak toplanmıştır. Anket formu katılımcıların demografik özelliklerine dair soruların yanı sıra sağlık bilgi düzeyi; COVID-19 salgınına yönelik sağlık davranışına etkisi olmak üzere 24 sorudan oluşmaktadır. Veri analizinde, tanımlayıcı istatistik testleri ile sayı, yüzde dağılımları, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Grup içi ortalamalarının karşılaştırılmasında One-Way Anova testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması 21.65±3.35 olup %79.7'si kadındır. Katılımcıların %74.21'i 2019 yılı öncesinde COVID-19 hakkında bilgisinin olmadığını, %91.3'ünün kendisi veya ailesinden birilerinin COVID-19'a yakalanma konusunda endişe duyduğunu belirtmiştir. Öğrencilerin %86.37'si pandemi sürecinin bulaşıcı hastalıkları önlemeye yönelik aşı uygulamaları konusunda farkındalık kazandırdığını, %63.2 'si pandemi sürecinde ellerini yıkama süresinde değişiklik olduğunu, %76.8'i televizyon kanallarında yer alan haberlerden bilgi edindiğini bildirmiştir. COVID-19 öncesi-sonrası günlük uyku, sıvı alımı gibi sağlık davranışları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p<0.001).

Sonuç: Sonuç olarak, COVID-19 pandemi süreci sağlık bilimleri öğrencilerinin bilgi düzeylerinde ve sağlık davranışlarında değişiklikler meydana getirmiştir. Sağlık bilimleri öğrencilerinin pandemi süreci yönetimi konusunda önemli bir yeri olduğu için konu ile ilgili daha fazla çalışma yapıp literatüre katkı sağlanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Öğrenci, Sağlık bilgisi, Tutum, Uygulama.

Abstract

Objective: The aim of the study is to determine the knowledge level of health science students about the COVID-19 outbreak and to examine its impact on health behavior.

Materials and Methods: The study was conducted with 345 students enrolled in the Faculty of Health Sciences and Health Services Vocational School of a university using an online questionnaire. Study data were collected using an online questionnaire between January-February 2021. The questionnaire form included questions about the demographic characteristics of the participants as well as the health knowledge level; It consists of 24 questions, including the effect on health behavior for the COVID-19 outbreak. In data analysis, number, percentage distributions, mean and standard deviation values were calculated with descriptive statistics tests. One-Way Anova test was used to compare the means within the group.

Results: The average age of the students participating in the study is 21.65±3.35 and 79.7% of them are women. 74.21% of the participants did not have information about COVID-19 before 2019, 91.3% were worried about themselves or someone from their family catching COVID-19. It was determined that there is a statistically significant difference between health behaviors such as daily sleep and fluid intake before and after COVID-19 (p<0.001).

Conclusion: As a result, the COVID-19 pandemic process has brought about changes in health science students' knowledge and health behaviors. Since health sciences students have an important place in pandemic process management, it is recommended to make more studies on the subject and contribute to the literature.

Keywords: Attitudes, COVID-19, Health knowledge, Practice, Students

Yazışma Adresi: Seher TANRIVERDİ, Mardin Artuklu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Mardin, Türkiye

Telefon: 05469038921 **e-mail:** sehertanriverdi@artuklu.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-5829-1056, 0000-0003-3897-0814, 0000-0003-2670-2257

Geliş tarihi: 11.01.2022

Kabul tarihi: 16.06.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1056605

GİRİŞ

Bulaşıcı hastalıklar; toplumlarda zaman zaman salgınlar meydana getirerek toplum sağlığını ciddi bir şekilde tehdit etmiştir. Tarihte dünya genelinde salgın hastalıklarla toplumların oldukça sık şekilde karşılaştığını söyleyebiliriz. Bir hastalığın belli bir zaman içinde fazla sayıda görülmesi durumuna “salgın (epidemi)”, kıta ve kıtaları etkileyen geniş çaplı salgınlara da “pandemi” adı verilmektedir (1). Küresel bir sağlık krizi halini alan COVID-19 (koronavirüs) pandemisi, 2019 yılında Çin’de ortaya çıkmış ve daha sonra dünyanın birçok ülkesine yayılmıştır (2). COVID-19 pandemisi bütün dünyada olduğu gibi Türkiye’de de yaşamı önemli oranda etkileyen ciddi bir halk sağlığı problemidir. Pandemiler, kişileri ve toplumu birçok alanda etkileyen sosyal bir olgudur (2). Yapılan çalışmalar; salgın hastalıkların bireylerde ciddi bir travma meydana getirdiğini ve kaygı düzeyinin yükseldiğini belirtmiştir (3,4). Özatay ve Sak’ın aktarımına göre; pandemi sonrasında artık dünyanın eskisi gibi bir yer olmayacağı, insanlık âleminde pek çok şeyin değişeceği; dolayısıyla tüm dünyayı etkisi altına alan bu durumun köklü toplumsal, ekonomik ve siyasi sonuçlarının olması kaçınılmazdır (5).

Bireylerin ya da toplumların bir hastalığı algılama şekli ile hastalığa verilen yanıtlar ve hastalığa karşı gösterdikleri uyum arasında ilişki olduğu belirtilmektedir (6). Bu kapsamda; bireylerin bir salgın tehlikesi durumunda sergiledikleri sağlık davranışlarının salgının coğrafi yaygınlığını, yayılma hızını en aza indirmek, ayrıca muhtemel ölümleri azaltmak açısından önemli olduğu bilinmektedir (7). Bireyler, hayatları boyunca karar vermeleri gereken pek çok durumla karşılaşmaktadır. Karar verilmesi gereken durumun özelliğine göre, bireyler yaşamlarını şekillendirecek ekonomik, sosyal, kişisel, mesleki ve eğitsel kararlar verebilmektedir (8). İnsanların sağlıklarını algılama düzeyleri hem fiziksel hem de psikolojik sağlıkları üzerinde oldukça etkilidir (9). Taylor’a göre; küresel anlamdaki salgınların beş önemli psikososyal durumu oluşturduğu belirtilmiştir. İlki, salgının bulaşma ve ölüm riskinin olması sebebiyle bireylerin panik bir biçimde alış-veriş yapması, gıda ve temizlik malzemesi stoklamaya başlamasıdır. İkincisi ise; virüsün kaynağı olarak bilinen ve tüm dünyaya yayılmasına sebep olduğu varsayılan toplumlara karşı dışlanma, ırkçı tutum ve davranışların sergilenmesidir. Üçüncüsü, sağlık kaygısı ve bulaşma şüphesi sebebiyle gereksiz bir biçimde sağlık sisteminin meşgul edilmesidir. Dördüncüsü salgının yayılmaması için gereken zorunlu izolasyon, sosyal mesafe ve evde kalma gibi durumlar

ile baş edememe ve yasaklara uymama olarak sıralanabilir. Son olarak, salgınla ilgili gerçek ve doğru bilgilerin dışında bilimsel olmayan iddialarda ve komplo teorileri gibi inanışlarda artış olmasıdır (4).

Pandemiler toplumlarda ciddi etkiler oluşturmaktadır ve salgın yönetim sisteminin en önemli meslek grubu sağlık çalışanlarıdır. Bu nedenle sağlık çalışanlarının üniversite eğitim süreçlerinde, pandemilerin önlenmesi ve pandemi durumunda kriz yönetimi konusunda yeterli bilgileri edinmeleri oldukça önemlidir.

Bu bilgiler doğrultusunda araştırmanın amacı; Sağlık bilimleri öğrencilerinin COVID-19’a yönelik bilgi düzeyleri ve sağlık davranışlarına etkisinin incelenmesidir. Bu amaç doğrultusunda aşağıdaki sorulara cevap aranmıştır:

1. COVID-19 pandemisi sağlık bilimleri öğrencilerinin bazı davranışlarında nasıl bir değişim meydana getirmiştir?
2. COVID-19 pandemi sürecinin sağlık bilimleri öğrencilerinin COVID-19’a yönelik bilgi düzeyleri ve sağlık davranışlarına etkisi var mıdır?

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmanın Tipi ve Örneklemi

Araştırma, tanımlayıcı kesitsel tiptedir. Araştırmanın evrenini, Türkiye’nin Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde yer alan bir devlet üniversitesi bünyesindeki sağlık bilimleri fakültesi ve sağlık hizmetleri meslek yüksekokulunda aktif olarak kayıtlı öğrenim gören 850 öğrenci oluşturmuştur. Araştırmada herhangi bir örneklem yöntemi gidilmeyip evrenin tümüne ulaşılması hedeflenmiştir. Araştırma örneklemini ise; Ocak-Şubat 2021 tarihleri arasında, gönüllü olarak araştırmaya katılmayı kabul eden sağlık bilimleri ve sağlık hizmetleri meslek yüksekokulunda öğrenim gören 345 üniversite öğrencisi oluşturmuştur.

Veri toplama Araçları

Araştırma verileri, “Tanıtıcı Bilgi Formu”, “Covid-19’un Sağlık Bilimleri Öğrencilerinin Bilgi Düzeyleri ve Davranışları’na Etkisi” durumunu belirlemek amacıyla araştırmacılar tarafından literatür taraması yapıldıktan sonra hazırlanan 24 soruluk anket formu kullanılarak toplanmıştır.

Verilerin Toplanması

Verilerin toplanması için bir çevrimiçi anket formu (Google Form) hazırlanmıştır. Bu anket formunda katılımcıların sosyo-demografik bilgileri ve araştırma

ile ilgili 24 soru bulunmaktadır. Araştırmanın yürütüldüğü ilgili üniversitenin kullandığı öğrenci bilgi sistemi aracılığıyla öğrencilere ulaşılmaya çalışılmıştır. Bu sistemde anket yanıtları yüklendikten sonra sistem otomatik olarak anketi tekrar açmayı engellemektedir. Kullanılan bu çevrimiçi anket formunda katılımcıların Veriler, araştırmacılar tarafından araştırmanın yürütüldüğü üniversitenin fakülte, bölüm ve sınıflarında öğrenim gören öğrencilerden çevrimiçi anket yöntemi ile toplandı. Anket formları, Ocak-Şubat 2021 tarihleri arasında toplandı.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma verileri toplanmadan önce, etik onayı Mardin Artuklu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar no:13.05.2020 tarihli ve 2020/4-4 sayılı kararı) alındı. Veri toplama aşamasında, araştırmaya katılmaya gönüllü olan öğrencilere araştırma hakkında bilgilendirme yapılarak yazılı onamları alındı. Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırma verileri SPSS 22.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiş verilerinin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistik testleri ile sayı, yüzde dağılımları, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Grup içi ortalamalarının karşılaştırılmasında One-Way Anova testi kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, $p < 0.05$ değeri anlamlılık düzeyi kabul edildi.

BULGULAR

Sağlık bilimleri öğrencilerinin COVID-19'a yönelik bilgi düzeyi ve sağlık davranışlarına etkisinin incelenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada 345 öğrenci örnekleme oluşturmuştur.

Tablo 1'de araştırmaya katılan öğrencilerin tanıtıcı özelliklerine ilişkin bilgilerin dağılımı yer almaktadır. Araştırmada yer alan öğrencilerin %79.7'sinin (n=275) kadın, yaş ortalamasının 21.65 ± 3.35 olduğu, COVID-19 ile ilgili gelişmeleri takip etme süresinin ortalamasının 1.97 ± 1.37 saat olduğu, %96'sının (n=331) medeni durumunun bekar, %34.8'inin (n=120) ebelik bölümünde olduğu, %48.7'sinin (n=168) ilde yaşadığı ve %94.8'inin (n=327) ailesi ile yaşadığı belirlenmiştir. Öğrencilerin %71.9'unun (n=248) çekirdek ailesinde sağlık çalışanı olmadığı belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan öğrencilerin COVID-19'a yönelik sağlık davranışlarına ilişkin verdikleri yanıtların dağılımı **Tablo 2**'de yer almaktadır. Öğrencilerin

Tablo 1. Öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımı

Özellikler	$\bar{X} \pm SD$	
Yaş	21.65±3.35	
COVID-19 ile ilgili gelişmeleri Takip Etme Süresi	1.97±1.37	
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	275	79.7
Erkek	70	20.3
Medeni Durum		
Evli	14	4.1
Bekar	331	95.9
Bölümü		
Hemşirelik	105	30.4
Ebelik	120	34.8
Beslenme	14	4.1
Tıbbi Laboratuvar	17	4.9
Tıbbi Dökümantasyon ve Sekreterlik	19	5.5
Yaşlı Bakımı	25	7.2
Çocuk Gelişimi	11	3.2
İlk ve Acil Yardım	19	5.5
Paramedik	15	4.3
Yaşadığı Yer		
İl	168	48.7
İlçe	124	35.9
Köy/Kasaba	53	15.4
Ailenizle mi yaşıyor musunuz?		
Evet	327	94.8
Hayır	18	5.2
Çekirdek ailenizde (anne, baba, kardeş, eş) sağlık çalışanı (hemşire, doktor vs.) var mı?		
Evet	97	28.1
Hayır	248	71.9

SD: Standart sapma, n=sayı, \bar{X} : ortalama

%74.21'inin (n=256) COVID-19 hakkında 2019 yılında başlayan pandemiden önce bilgisinin olmadığı, %91.3'ünün (n=315) kendisi veya ailesinden birilerinin COVID-19'a yakalanması konusunda endişe duyduğu, %94.78'inin (n=327) pandemi sürecinde toplum halk sağlığı konusunda başka insanların davranışlarını daha çok gözlemlemeye başladığı, %96.52'sinin (n=333) pandemi öncesinde, %98.26'sının (n=339) ise pandemi sürecinde öksürme veya hapsirme sırasında

Tablo 2. Öğrencilerin covid-19'a yönelik sağlık davranışlarına ilişkin verdikleri yanıtların dağılımı

İfadeler	Evet		Hayır	
	n	%	n	%
2019 yılı öncesinde COVID-19 hakkında bilgi sahibi olma durumu	89	25.79	256	74.21
Kendisi veya aile üyelerinden birinin COVID-19'a yakalanmasında endişe duyma durumu	315	91.3	30	8.7
Pandemi sürecinde toplum halk sağlığı konusunda başka insanların davranışlarını daha çok gözlemlemeye başlama durumu	327	94.78	18	5.22
Pandemi öncesinde öksürme veya hapşırma sırasında ağız ve burun kapatma durumu	333	96.52	12	3.48
Pandemi sürecinde öksürme veya hapşırma sırasında ağız ve burun kapatma durumu	339	98.26	6	1.74
Maske kullanımının COVID-19'a karşı korumada etkili olduğunu düşünme durumu	217	62.89	128	37.11
Eldiven kullanımının COVID-19'a karşı korumada etkili olduğunu düşünme durumu	201	58.26	144	41.74
Pandemi öncesinde düzenli egzersiz yapma durumu	105	30.43	240	69.57
Pandemi sürecinde düzenli egzersiz yapma durumu	88	25.5	257	74.5
Pandemi öncesinde düzenli beslenme durumu	185	53.62	160	46.38
Pandemi sürecinde düzenli beslenme durumu	236	68.4	109	31.6
Pandemi sürecinde dışarıdan yemek siparişi verme durumu	68	19.71	277	80.29
Pandemi sürecinde bitkisel gıda takviyeleri alma durumu	165	47.82	180	52.18
COVID-19 riskini önlemeye yönelik 14 kuralı bilme durumu	331	95.94	14	4.6
Pandemi sürecinde tokalaşma sarılma gibi yakın temaslardan kaçınma durumu	331	95.94	14	4.6
Pandemi süreci bulaşıcı hastalıkları önlemeye yönelik aşı uygulaması konusunda farkındalık kazandırma durumu	298	86.37	47	13.63
COVID-19 virüsünün insan yapımı olduğunu ve yapay bir hastalığa yol açtığını düşünme durumu	228	66.08	117	33.92

n=sayı

ağız ve burnunu kapattığı belirlendi. %62.89'u (n=217) maske kullanımının COVID-19'a karşı korumada etkili olduğunu, %58.26'sı (n=201) eldiven kullanımının COVID-19'a karşı korumada etkili olduğunu, %95.94'ü (n=331) COVID-19 riskini önlemeye yönelik 14 kuralı bildiğini, %95.94'i (n=331) pandemi sürecinde tokalaşma sarılma gibi yakın temaslardan kaçındığını, %86.37'si (n=298) pandemi sürecinin bulaşıcı hastalıkları önlemeye yönelik aşı uygulaması konusunda farkındalık kazandırdığını, belirtti.

COVID-19'un öğrencilerin sağlık alışkanlıklarına etkisi incelendiğinde, öğrencilerin %63.2'si (n=218) pandemi sürecinde ellerinizi yıkama süresinde değişiklik olduğunu, %61.4'ü (n=212) pandemi sürecinde kişisel temizlik alışkanlıklarının değişmediğini, %50.7'si (n=175) pandemi sürecinde yaşadığı ortamın hijyeni konusunda alışkanlıklarının değişmediğini belirtti (Tablo 3).

Araştırmaya katılan öğrencilerin %46.1'inin (n=159) pandemi öncesinde günde 4-6 kez şekilde

Tablo 3. COVID-19'un öğrencilerin sağlık alışkanlıklarına etkisi COVID-19'a yönelik yönelik bilgi düzeyine ilişkin verdikleri yanıtların dağılımı

İfadeler	Evet		Hayır	
	n	%	n	%
Pandemi sürecinde el yıkama süresinde değişiklik durumu	218	63.2	127	36.8
Pandemi sürecinde kişisel temizlik alışkanlıklarında değişiklik durumu	133	38.6	212	61.4
Pandemi sürecinde yaşanan ortamın hijyeni konusunda alışkanlıkların değişiklik durumu	170	49.3	175	50.7

ellerini yıkadıklarını, pandemi sürecinde ise öğrencilerin %78.8'inin (n=272) 6 kez ve üzeri olacak şekilde ellerini yıkadıkları saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Pandemi öncesi ve sürecinde öğrencilerin el yıkama sıklığı

İfadeler	n	%
Pandemi öncesinde günlük el yıkama sıklığı		
1-3 kez	51	14.8
4-6 kez	159	46.1
6 kez ve üzeri	135	39.1
Pandemi sürecinde günlük el yıkama sıklığı		
1-3 kez	7	2
4-6 kez	66	19.1
6 kez ve üzeri	272	78.8

n=sayı

COVID-19 öncesi-sonrası sağlık davranışlarının karşılaştırması Tablo 5'te yer almaktadır. Pandemi öncesinde günlük uyku sürelerinin ortalaması 7.46 ± 1.27 saat iken, pandemi sürecinde ise ortalamasının 8.73 ± 1.75

saat olduğu belirlenmiştir. Her iki ortalama arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Pandemi öncesinde günlük sıvı alma miktarının ortalamasının 1.93 ± 0.85 (litre) olduğu, pandemi sürecinde ise bu ortalamasının 2.2 ± 1.08 (litre) olduğu belirlenmiştir. Her iki ortalama arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 5).

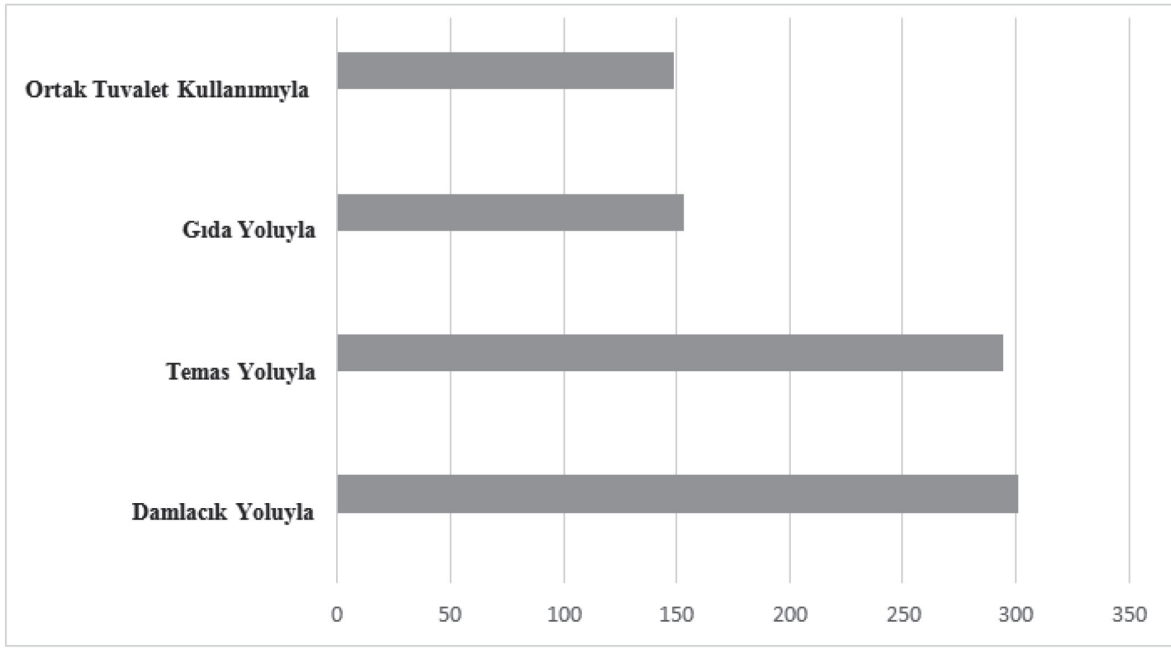
Çalışmaya katılan öğrencilerin COVID-19 virüsünün bulaş yoluna ilişkin bilgilerinin dağılımı incelendiğinde, öğrencilerin %87.2'si (n=301) COVID-19'un damlacık yoluyla ve %85.2'si (n=294) temas yoluyla, %44.3'ü (n=153) gıda yoluyla (paketli gıdalar ve dışarıdan yemek siparişi) ve %43.2'si (n=149) ortak tuvalet kullanımı ile bulaştığını belirtmiştir (Grafik 1).

Çalışmaya katılan öğrencilerin COVID-19 ile ilgili en güncel bilgilere ulaşılabilir kanallarının dağılımı incelendiğinde, %76.8'inin (n=265) televizyon kanallarında yer alan haberlerden, %74.8'inin (n=256) twitter ve facebook gibi sosyal medya kanallarından ve %57.4'ünün (n=196) ise bilimsel yayınlardan COVID-19 hakkında bilgi edindikleri belirlenmiştir (Grafik 2).

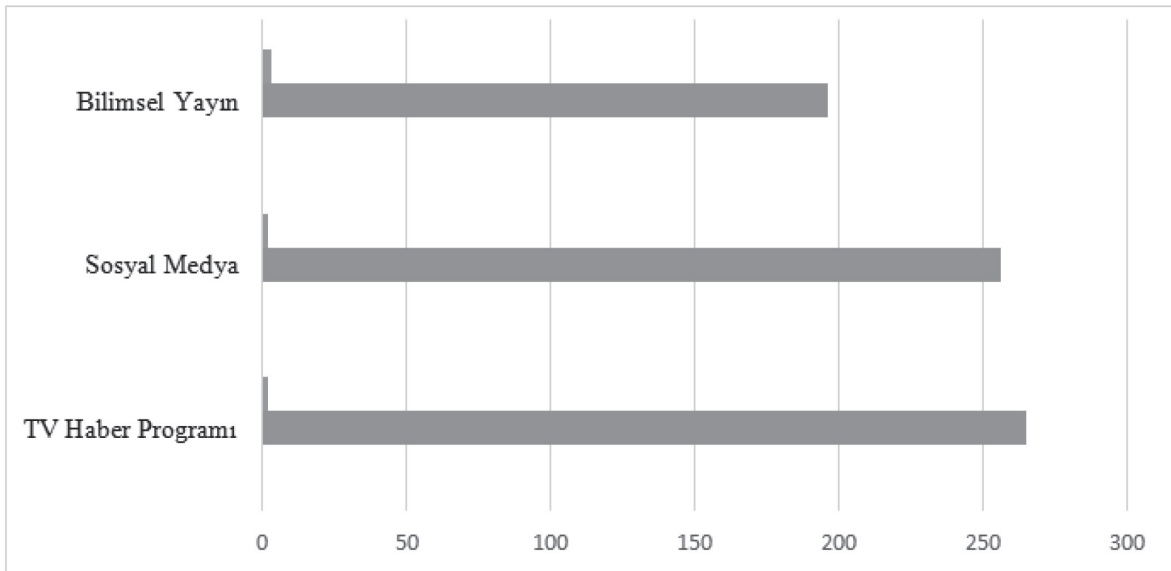
Tablo 5. COVID-19 öncesi-sonrası sağlık davranışlarının karşılaştırılması

	$\bar{X} \pm SD$	Medyan(min-max)	p
Pandemi Öncesinde Günlük Uyku Sürelerinin ortalaması (saat)	7.46 ± 1.27	7 (5.00-15.00)	0.000
Pandemi Sürecinde Günlük Uyku Sürelerinin ortalaması (saat)	8.73 ± 1.75	9 (3.00-15.00)	
Pandemi Öncesinde Günlük Sıvı Alma Miktarının Ortalaması (lt)	1.93 ± 0.85	2 (1.00-5.00)	0.000
Pandemi sürecinde Günlük Sıvı Alma Miktarının Ortalaması (lt)	2.2 ± 1.08	2 (1.00-7.00)	

SD:Standart sapma, n=sayı, \bar{X} :ortalama



Grafik 1. COVID-19 virüsünün bulaş yoluna ilişkin dağılım grafiği



Grafik 2. Öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili en güncel bilgilere ulaşılma kanallarının dağılım grafiği

TARTIŞMA

Pandemilerin önlenmesi ve yönetimi için bireylerin bilgi ve davranışları oldukça önemlidir (10). Literatür incelendiğinde, konu ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olup, bazı bulgulara yönelik çalışma örneğine rastlanmamıştır.

Yapılan bu araştırma ile sağlık alanındaki öğrencilerin COVID-19'a yönelik bilgi ve sağlık davranışları ile ilgili elde edilen bilgiler ışığında literatüre bu alanda katkılar sunacağı öngörülmektedir.

Bu çalışmaya katılan öğrencilerin %76.8'inin televizyon kanallarında yer alan haberlerden, %74.8'inin twitter ve facebook gibi sosyal medya kanallarından ve %57.4'ünün ise bilimsel yayınlardan bilgiye ulaştığı belirlenmiştir. Kıssal ve arkadaşları, sağlık bilimleri öğrencileri tarafından COVID-19 hakkında kullanılan bilgi kaynaklarının bilimsel makaleler, video konferanslar ve sosyal medya olduğunu saptamışlardır (11). Dönmez ve Gürbüz, üniversite öğrencileri ile yaptıkları bir çalışmada katılımcıların çoğunun COVID-19 pandemisi hakkında bilgileri radyo ve televizyondan

edindiği saptanmıştır (12). Birimoğlu Okuyan ve arkadaşları, hemşirelik öğrencileri ile yaptıkları bir çalışmada COVID-19 hakkında en yüksek bilgi edinme alanının sosyal medya olduğunu belirlemişlerdir (13). Yakar ve arkadaşları çalışmalarında, tıp öğrencilerinin COVID-19'a yönelik bilgileri çoğunlukla medya tartışma programlarından ve sosyal medya ağlarından edindiklerini bulmuşlardır (10). Kara ve ark. eczacılık öğrencileri ile yaptıkları bir çalışmada, COVID-19 hakkında bilgi edinmek için en çok internet kaynakları ve televizyonun kullanıldığı belirlenmiştir (14).

Bu çalışmaya katılan öğrencilerin %87.2'si COVID-19'un damlacık yoluyla, %85.2'si temas yoluyla bulaştığını ifade etmiştir. Dönmez ve Gürbüz'ün çalışmalarında üniversite öğrencileri, COVID-19'un temas ve solunum yoluyla bulaştığını belirtmişlerdir (12). Cihan ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlık öğrencileri COVID-19'un temas ve solunum damlacıkları yoluyla bulaştığını ifade etmişlerdir (15). Kara ve ark. çalışmasında eczacılık öğrencileri, COVID-19'un daha çok solunum yoluyla bulaştığını belirtmişlerdir (14).

Bu çalışmaya katılan öğrencilerin %98.26'sının pandemi sürecinde öksürme veya hapşırma sırasında ağız ve burnunuzu kapattığını ifade etmiştir. Cihan ve arkadaşlarının çalışmasında sağlık öğrencilerinin çoğunun pandemi sürecinde insanların yanında mümkün oldukça öksürmekten kaçındığını ifade etmiştir (15). Kara ve ark. çalışmasında eczacılık öğrencilerinin çoğu öksüren insanlardan uzak durmaya çalıştığını belirtmiştir (14).

Bu çalışmaya katılan öğrencilerin %62.89'u maske, %58.26'sı eldiven kullanımının COVID-19'a karşı koruyucu olduğunu ifade etmişlerdir. Kıssal ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlık bilimleri öğrencileri alkol bazlı el dezenfektanı kullanmanın ve maske takmanın COVID-19'a karşı koruyucu önlemler olduğunu belirtmişlerdir (11). Birimoğlu Okuyan ve arkadaşları, hemşirelik öğrencilerinin COVID-19'a karşı alınacak önlemler olarak en fazla sosyal mesafe, ardından maske, eldiven gibi kişisel koruyucu ekipmanları kullandıklarını belirlemişlerdir (13). Cihan ve arkadaşlarının çalışmasında sağlık öğrencileri COVID-19'un yayılmasını engellemenin en etkili yolunun el yıkama, kişisel hijyeni sağlama ve maske kullanma olduğunu ifade etmişlerdir (15). Kara ve ark. çalışmasında eczacılık öğrencilerinin çoğu COVID-19'dan korunmak için el dezenfektanı ve cerrahi maske kullanımının gerektiğini belirtmişlerdir (14). Ruba M ve ark.'nın sağlık öğrencileri ile yaptıkları bir çalışmada katılımcıların çoğu, COVID-19'dan korunmaya yönelik tedbirlerin iyi bir el hijyeni ve sosyal izolasyon olduğunu belirtmiştir (16).

Bu çalışmaya katılan öğrencilerin %46.1'inin pandemi öncesinde günde 4-6 kez şekilde ellerini yıkadıklarını, pandemi sürecinde ise öğrencilerin %78.8'inin 6 kez ve üzeri olacak şekilde ellerini yıkadıkları saptanmıştır. Cihan ve ark. sağlık öğrencilerinin COVID-19 pandemi sürecinde el yıkama temizlik yapma sıklığının arttığını belirlemişlerdir (15) Kara ve ark.'nın çalışmasında, eczacılık öğrencilerinin çoğu pandemi sürecinde el yıkama sıklıklarının arttığını ifade etmiştir (14).

Bu çalışmaya katılan öğrencilerin %91.3'ünün kendisi veya ailesinden birilerinin COVID-19'a yakalanması konusunda endişe duyduğu belirlenmiştir. Yakar ve arkadaşları, tıp öğrencilerinin %59.62'sinin kendisi ve %94.91'inin ailesinin COVID-19'a yakalanma endişesi olduğunu saptamışlardır (10). Birimoğlu Okuyan ve arkadaşları, hemşirelik öğrencilerinin %64.6'sının virüse yakalanma korkusu olduğunu saptanmıştır (13).

Bu çalışmaya katılan öğrencilerin %66.8'i COVID-19'un insan yapımı olduğu ve yapay bir hastalığa yol açtığını ifade etmektedir. Cihan ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlık öğrencileri COVID-19'un nasıl ortaya çıktığının net olmadığını, ancak deniz mahsullerinden insana bulaşabildiğini ifade etmişlerdir (15). Kara ve ark. çalışmalarında, eczacılık öğrencilerinin çoğu COVID-19'un bulaş kaynağının yarasalar olduğunu söylemişlerdir (14).

Bu çalışmaya katılan öğrencilerin %86.37'si pandemi sürecinde bulaşıcı hastalıkları önlemeye yönelik aşı uygulaması konusunda farkındalık kazandığını belirtmiştir. Kara ve ark.'nın çalışmasında, eczacılık öğrencilerinin çoğu COVID-19'un aşı ile önlenilebileceğini ifade etmiştir (14).

Bu çalışmaya katılan öğrencilerin COVID-19 pandemi sürecinde günlük uyku süreleri önemli ölçüde artmıştır. Kenneth ve ark. çalışmalarında, COVID-19 pandemi sürecinde üniversite öğrencilerinin günlük uyku sürelerinin arttığını saptamışlardır (17). Marelli ve ark. üniversite öğrencileri ile yaptıkları çalışmada, COVID-19 pandemi sürecinde uyku süresinin önemli düzeyde arttığını tespit etmişlerdir (18).

Bu çalışmaya katılan öğrencilerden pandemi öncesine oranla pandemi sürecinde daha fazla kişinin düzenli beslendiği tespit edilmiştir. Akyol ve Çelik'in paramedik öğrencileri ile yaptıkları çalışmada, salgın sürecinde salgın öncesi duruma göre öğrencilerin beslenmelerine daha fazla dikkat edildiği belirlenmiştir (19). COVID-19'a yönelik öğrenciler ile yapılan tüm bu çalışma sonuçları araştırma bulgularımızı desteklemektedir.

Sağlık bilimleri öğrencileri hem öğrenim süreçlerinde hem de meslek hayatlarında pandemi ile mücadelenin en önemli ekiplerinden olduklarından, pandemi süreci hakkında bilgi durumları ve sürecin sağlık davranışlarına etkileri büyük önem taşımaktadır. Konu ile ilgili çalışmaların artırılıp, eksiklere yönelik eğitim programlarının düzenlenmesi pandemi ile mücadeleye önemli katkılar sağlayacaktır.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışma sadece bir üniversitenin sağlık bilimleri öğrencileri ile yürütüldüğünden sonuçlar sadece çalışma evrenine genellenebilir. Konu ile ilgili yeterli çalışma bulunamadığından bazı bulguları kıyaslayacak veri bulunamaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

SONUÇ

Sonuç olarak, COVID-19 pandemi süreci sağlık bilimleri öğrencilerinin bilgi düzeylerinde ve sağlık davranışlarında değişiklikler meydana getirmiştir. Sağlık bilimleri öğrencilerinin, pandemilerin önlenmesi ve pandemi ile mücadele konusunda önemli bir yeri olduğu için konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılıp literatüre katkı sağlanması önerilmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkı Oranları: Çalışmaya tüm yazarlar eşit oranda katkı sağlamıştır.

Etik Onam: Bu çalışmanın etik onayı Mardin Artuklu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar no:13.05.2020 tarihli ve 2020/4-4 sayılı kararı) alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Arık FŞ. Selçuklular zamanında Anadolu'da veba salgınları. Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Tar. Bölümü Tar. Araştırmaları Derg. 1991;15(26):1.
2. Karataş Z. COVID-19 Pandemisinin toplumsal etkileri, değişim ve güçlenme. Türkiye Sos. Hizmet Araştırmaları Derg. 2020;4:3-17.
3. Zhu H, Wei L, Niu P. Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: Facing the COVID-19 pandemic emergency. Crit. Care Resusc. 2020;22:91-94.
4. Taylor S. The psychology of pandemics: Preparing for the next global outbreak of infectious disease. Cambridge Scholars, 2019.
5. Özatay F, Sak G. COVID-19'un ekonomik sonuçlarını yönetebilmek için ne yapılabilir? (Erişim Tarihi: 25 Ocak 2021).Erişim Linki: <https://www.tepav.org.tr/tr/haberler/s/10098> (2020).
6. Hekler EB, Lambert J, Leventhal E, Leventhal H, Jahn E, Contrada RJ. Commonsense illness beliefs, adherence behaviors, and hypertension control among African Americans. Journal of Behavioral Medicine. 2008;31(5):391-400.

7. Çırakoğlu OC. Domuz gribi (H1N1) salgınıyla ilişkili algıların, kaygı ve kaçınma düzeyi değişkenleri bağlamında incelenmesi. Türk Psikol. Derg. 2011;26:49-64.
8. Doğan, H. Çağdaş kariyer karar verme yaklaşım ve modellerinin incelenmesi. Türkiye Sos. Polit. ve Çalışma Hayatı Araştırmaları Derg. 2014;4:100-130.
9. Ekiz T, İlman E, Dönmez E. Bireylerin sağlık anksiyetesi düzeyleri ile covid-19 salgını kontrol algısının karşılaştırılması. Usaysad Derg. 2020;6:139-154.
10. Yakar B., Öztürk Kaygusuz T, Pirinççi E, Önalın E, Ertekin YH. Tıp fakültesi öğrencilerinin Türkiye'deki mevcut COVID-19 salgını hakkında bilgi, tutum ve kaygıları. Fam. Pract. Palliat. Care. 2020;5:36-44.
11. Kissal A, Kavici S, Okan F, Avsar F. Health sciences students' knowledge, attitudes and behaviors about covid-19: a review study. J. High. Educ. Sci. 2020;10:391.
12. Dönmez İ, Gürbüz S. Üniversite öğrencilerinin covid-19 virüsü hakkında bilişsel yapılarının belirlenmesi. Manas Sos. Araştırmalar Derg. 2020;9:2159-2172.
13. Birimoğlu Okuyan C, Karasu F, Polat F. COVID-19'un Hemşirelik öğrencilerinin sağlık kaygısı düzeyleri üzerine etkisi 2020;13(19):45-52.
14. Kara E, Demirkan K, Ünal S. Covid-19 hakkında eczacıların ve eczacılık öğrencilerinin bilgi ve tutumları. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Mesl. Yüksek Okulu Derg. 2020;8:763-778.
15. Cihan E, Pirinççi CŞ, Gerçek H, Ünüvar BS, Demirdel E. Türkiye'de sağlık öğrencilerinin COVID-19 üzerine bilgi düzeyleri, koruyucu davranışları ve risk algıları. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020;11(3):342-347.
16. Mustafa RM, Alrabadi NN, Alshali RZ, Khader YS, Ahmad DM. Knowledge, attitude, behavior, and stress related to COVID-19 among undergraduate health care students in Jordan. Eur. J. Dent. 2020;14:50-55.
17. Wright Jr, KP, Linton SK, Withrow D, Casiraghi L, Lanza SM, de la Iglesia H et al. Sleep in university students prior to and during COVID-19 Stay-at-Home orders. Current Biology. 2020;30(14):797-798.
18. Marelli S, Castelnuovo A, Somma A, Castronovo V, Mombelli S, Bottoni D, et al. Impact of COVID-19 lockdown on sleep quality in university students and administration staff. Journal of Neurology. 2021;268(1), 8-15.
19. Akyol P, Çelik A. Covid-19 salgını sürecinde paramedik öğrencilerinin beslenme alışkanlıklarının araştırılması. Electronic Turkish Studies. 2020;15(4):25-37.

Hepatit B ve Aşı Konusunda Çukurova Üniversitesi Öğrencilerinin Bilgi, Tutum ve Davranışının Araştırılması

Investigation of Knowledge, Attitude and Behavior of Cukurova University Students on Hepatitis B and Vaccination

Tunga BARÇIN¹, Yeşim TAŞOVA²

¹ Mersin İl Sağlık Müdürlüğü Kamu Hastaneleri Hizmetleri Başkanlığı, Mersin, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada üniversite öğrencilerinde hepatit B için bilgi, tutum ve davranışının araştırılması temel amaç olarak planlanmıştır. İkincil amaç ise belirlenen bu üniversite öğrencilerinin HBsAg ve Anti-HBs yönünden taranması, aşısız sağlıklı bireylerin aşılanması, taşıyıcı ve hasta bireylerin ise takip ve tedavi için kliniklere yönlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma iki yıllık bir süreçte, randomizasyonla belirlenen 1850 Çukurova Üniversitesi öğrencisi dahil edilmiştir. Ankete katılmayı kabul eden 1428 kişi üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Öğrencilerin sosyodemografik özellikleri, medikal geçmişi, hepatit B ve aşı konusunda bilgi, tutum ve davranış düzeylerini araştırmak için 15 sorudan oluşan anket uygulandı. Aşısız sağlıklı bireyler aşılandı. HBsAg pozitif saptanan bireyler ise tedavi için kliniklere yönlendirildi.

Bulgular: Anket uygulanan 1428 öğrencinin 1395'inden HBsAg ve AntiHBs düzeylerine bakmak için 5cc kan alındı. 193 (%13.8) üniversite öğrencisinde Anti-HBs (+)'liği, 17 (%1.2) üniversite öğrencisinde HBsAg (+)'liği, bir öğrencide ise hem HBsAg (+)'liği hem de Anti HBs (+)'liği saptandı. Hepatit B enfeksiyonuna duyarlı olan 1184 öğrenci (% 84.8) en az bir doz Hepatit B aşısı ile aşılandı.

Sonuç: Genel olarak üniversite öğrencilerinin hepatit B ve aşı konusunda bilgi düzeyinin yetersiz olduğu, aşılanma oranının ise çok düşük oranda olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Bilgi, Davranış, Hepatit B, Hepatit B aşısı, Tutum

Abstract

Objective: In this study, the main aim was to investigate the knowledge, attitude and behavior of university students for hepatitis B. The secondary aim is to screen these university students for HBsAg and Anti-HBs, to vaccinate unvaccinated healthy individuals, and to refer carriers and sick individuals to clinics for follow-up and treatment.

Materials and Methods: This study included 1850 Cukurova University students determined by randomization over a two-year period. Evaluation was made on 1428 people who accepted to participate in the survey. A questionnaire consisting of 15 questions was applied to investigate the sociodemographic characteristics, medical background, knowledge, attitude and behavior levels of the students about hepatitis B and vaccine. Unvaccinated healthy individuals were vaccinated. HBsAg positive individuals were referred to clinics for treatment.

Results: 5cc of blood was taken from 1395 of 1428 students who were surveyed to check HBsAg and AntiHBs levels. Anti-HBs (+) in 193 (13.8%) university students, HBsAg (+) in 17 (1.2%) university students, and both HBsAg (+) and Anti-HBs (+) in one student was detected. 1184 students (84.8%) who were susceptible to hepatitis B infection were vaccinated with at least one dose of hepatitis B vaccine.

Conclusion: In general, it was determined that the knowledge level of university students about hepatitis B and vaccination was insufficient, and the rate of vaccination was very low.

Keywords: Attitude, Behavior, Hepatitis B, Hepatitis B vaccine, Knowledge

Yazışma Adresi: Tunga BARÇIN, Mersin İl Sağlık Müdürlüğü Kamu Hastaneleri Hizmetleri Başkanlığı

Cami Şerif Mahallesi İsmet İnönü Blv Anadolu Hayat Emeklilik Binası K:3 Akdeniz/Mersin, Türkiye

Telefon: 05057513530 **e-mail:** tungabarcin78@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-9627-6332, 0000-0002-5728-058X

Geliş tarihi: 17.01.2022

Kabul tarihi: 08.03.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1058823

GİRİŞ

İnsanlarda karaciğerin kronik enfeksiyonuna en sık yol açan Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülen, ölüme yol açan ilk on hastalıktan biri olarak önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Etken virüsün yerleşmesi ve çoğalması çoğunlukla karaciğerde olur. Hastalık tam olarak iyileşmeyip kronikleşebilir ve zaman içinde siroza ve karaciğerde kansere yol açabilir (1,2).

Başlıca bulaşma yolları kan transfüzyonu, perkütan yaralanma, cinsel temas ve anneden bebeğe vertikal geçiştir. Bu nedenle sağlık çalışanları, yaralılar ile uğraşan diğer meslek grupları (polisler vs.), çeşitli nedenlerle cerrahi girişime maruz kalan hastalar, güvenli olmayan cinsel ilişkiye girenler, daha önce hastalığı geçirmiş ve taşıyıcı olan annelerden doğan bebekler başlıca risk gruplarıdır. Kronik hastalığı olan bireyler her yıl siroz ve kanserden ölüm riski altındadır. Ülkemizde 1998 yılından itibaren rutin immünizasyon programına alınan Hepatit B aşısı %95 oranında kronik hepatit gelişmesini önlemektedir (1). Hepatit B virüsü epidemiyolojisi ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilgili özellikler göstermektedir. Ülkemizde içinde yer aldığı gelişmekte olan ülkelerde hepatit B enfeksiyonu gelişmiş ülkelere göre daha sıktır (3). Gençler ve erişkinler bu toplumlarda riskli gruptur. Taşıyıcılık oranı % 2-7 arasında olup yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hepatit B'nin hijyen koşullarının kötü olmasından ötürü çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18-20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaştığını göstermektedir (4). Horizontal yol ile bulaşmanın engellenmesi için HBsAg pozitif bireylerin aile fertlerinin, kalabalık ortamlarda yaşayan bireylerin (öğrenciler, kışla, hapishane) eğitimi ve gerekli olanların aşılansısı önemlidir. Öğrenciler horizontal bulaşma açısından ciddi risk taşımaktadırlar. Kardeşler, akrabalar, arkadaşlar arasında ve özellikle de aynı evde yaşayanlar arasında geçiş söz konusudur. Bulaşmanın mekanizması tam anlaşılammış olmakla beraber, yakın temas, ortak bazı malzemelerin kullanılması (tırış makinesi, jilet, havlu, diş fırçası, banyo malzemeleri vs), kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli cilt veya mukozaya temasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Kalabalık yaşam şartları (yatılı okul, kışla, hapishane, yurt), kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik durum HBV'nin bulaşma oranını arttırmaktadır. Bu nedenlerle üniversite öğrencileri Hepatit B'nin bulaşması için büyük risk faktörlerine sahiptir (1-4).

Çalışmamızda üniversite öğrencilerinin hepatit B için bilgi, tutum ve davranışının araştırılması temel amaç olarak planlanmıştır. İkincil amaç ise belirlenen bu üniversite öğrencilerinin HBsAg ve Anti-HBs yö-

nünden taranması, aşısız sağlıklı bireylerin aşılansması, taşıyıcı ve hasta bireylerin ise takip ve tedavi için kliniklere yönlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Populasyonu

Bu çalışma iki yıllık bir süreçte, Çukurova Üniversitesi öğrencileri arasında yapıldı. Randomizasyonla rastgele 1850 öğrenci belirlendi. Fakülteden gönüllü birer öğrenciye hepatit B nedir, bulaş yolları, korunma önlemleri konusunda eğitim verildi, isimleri ilan edildi ve randomizasyonla belirlenen öğrencilerin çalışma programına katılımını sağlamak için görevlendirildi. Çalışmanın yürütülmesi için Çukurova Üniversitesi Sınıf Öğretmenliği giriş katında bir oda revir haline getirildi. Hemşirelik sağlık meslek yüksekokulundan gönüllü bir hemşire, revir odasında kan almak ve aşı yapmak için görevlendirildi. Çalışma için Çukurova Üniversitesi etik kurulundan (2010 tarih ve 7/9 sayılı onay) onay alındı.

Anket Formları

Anket formunu doldurmayı kabul eden öğrencilerin Hepatit B hastalığı ve aşı konusunda bilgi, tutum ve davranışını araştırmak için 15 sorudan oluşan anket hazırlandı. Anket soruları içinde öğrencilerin sosyodemografik özellikleri, hepatit B hastalığı ve aşı konusunda bilgi tutum ve davranışları ile ilgili sorular yer alıyordu.

Serolojik Testler

Anket formunu doldurduktan sonra, kan örneği vermeyi kabul eden öğrencilerden hepatit B seromarkerları HBsAg ve Anti-HBs düzeylerine bakmak için 5cc kan alındı. Alınan örnekler Çukurova Üniversitesi Tıp fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Klinik laboratuvarında 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra -30°C'de muhafaza edildi. Aşılama kriteri olarak hepatit B göstergelerinden HBsAg ve Anti-HBs'nin negatif olması kabul edildi. HbsAg ve Anti-HBs düzeyleri microElisa (microparticle enzyme immunoassay) tekniği ile Murex HbsAg (V3) (ABBOTT murex Diagnostics, Murex Biotech Limited, England) kitleri kullanılarak ölçüldü. HbsAg düzeyleri negatif veya pozitif olarak değerlendirildi. Hepatit markerlarına bakıldıktan sonra, aşısız sağlıklı bireylere üç doz hepatit B aşısı yapıldı. Taşıyıcı ve hasta bireyler Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanına başvurması önerildi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışma 2008-2010 yılları arasında, randomizasyonla rastgele belirlenen 1850 Çukurova Üniversitesi öğrencisinden 1428 kişi üzerinde yapıldı. Veriler SPSS

analiz programı ile analiz edildi. Deskriptif analiz yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesi için ki-kare (χ^2) analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Randomizasyonla 1850 öğrenci belirlendi, bunların 1428'i çalışmaya katıldı. Çalışmaya alınan öğrencilerin 655'i erkek (%45.9), 773'ü kadınlardan (%54.1) oluşmaktaydı. Yüz doksan üç (%13.8) öğrencide Anti-HBs (+)'liği saptandı. İki yüz altmış altı öğrenci (%19) daha önceden hepatit B aşısı yaptırdığını belirtti. Daha önceden hepatit B aşısı yaptırdıklarını söyleyen 266 öğrencinin 156'sında (%58.6) Anti-HBs (+)'liği saptanırken, geriye kalan 110 kişide (%41.4) ise HBsAg ve Anti HBs negatif olarak saptandı. Bu 110 üniversite öğrencisi ayrıntılı olarak sorgulandığında 65 kişinin (%4.6) bir ya da 2 doz Hepatit B aşısı yaptırdıkları, 12 kişinin (%0.8) yaptırmış olduğu aşının ne olduğunu tam olarak bilmedikleri, geriye kalan 33 kişi (%2) ise üç doz hepatit B aşısını tam olarak yaptırdıklarını belirttiler. Otuz yedi öğrenci (%2.6) ise daha önce hepatit B aşısı yaptırmadığını belirtmelerine karşın Anti-HBs (+)'liği tespit edildi. Hepatit B enfeksiyonuna duyarlı olan 1184 öğrenci (%84.8) aşı uygulaması kapsamına alındı.

HbsAg (+) ve AntiHBs (-) Olanlar

HbsAg (+), Anti-HBs (-) olan 17 öğrenci (%1.2) tespit edildi. Bu öğrencilerden üç kişi daha önceden hepatit B taşıyıcısı olduklarını biliyorlardı ve düzenli olarak takiplerini yaptırdıklarını belirttiler. İki öğrenci bu zamana kadar hepatit B için herhangi bir tedavi almamış ve biyopsi yapılmamıştı. Bir öğrenci ise takipleri sırasında biyopsi yaptırmıştı. Bir yıl pegile interferon tedavisi kullanma öyküsü mevcuttu. Son altı aydır ise antiviral tedavi kullanmaktaydı. HBsAg (+)'liği saptanan diğer 14 öğrenci ise takip ve tedavi için kliniklere yönlendirildi. İki öğrenci Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde takip edildi. Bir öğrencide karaciğer enzimleri alanin transaminaz/aspartat transaminaz (ALT/AST) ve hepatit B virüs DNA (HBV DNA) yüksekliği saptandı. Karaciğer biyopsi yapıldı ve Peg-İnterferon tedavisi başlandı. Tedaviyi altı ay kullandı. Yanıtsız kabul edilip oral antiviral tedaviye geçildi. Diğer öğrencinin takiplerinde HBV-DNA ve karaciğer enzimleri normaldi, bu yüzden herhangi bir tedavi başlanmadı. HBsAg (+) öğrencilerin risk faktörleri sorgulandığında bir öğrencide kan transfüzyonu öyküsü (%5.6), bir öğrencinin ailesinde hepatit B taşıyıcılığı (%5.6), iki öğrencide korunmasız cinsel ilişki (%11.2), sekiz öğrencide diş tedavisi (%44.4), bir öğrencide ise ameliyat öyküsü (%5.6) mevcuttu.

HBsAg (+), Anti-HBs (+) Olanlar

HBsAg (+), Anti-HBs (+) bir öğrenci tespit edildi. Öğrenci Çukurova Üniversitesi Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine çağrıldı fakat okulu bitirdiği ve il dışında yaşadığı için gelemedi. Enfeksiyon hastalıkları uzmanına başvurması önerildi.

HBs Ag(-), Anti HBs(+) Olanlar

Anti-HBs düzeyi pozitif olan 193 (%13.8) öğrenciden 102'si kadın (%50.7) ve 91'i erkek (%49.3) idi. Bu öğrencilerden 156 (%11) kişi daha önceden aşı yaptırdıklarını belirttiler. Anti-HBs pozitif 58 kişi tıp fakültesi ve sağlık meslek yüksek okulu öğrencileri (%30) olup, 41 kişi mediko sosyalde, 17 kişi ise kendi imkanlarıyla aşı olduklarını belirttiler. Kalan 98 kişi (%50) sağlık dışı bir bölümde okumakta olup bunlardan 33 kişinin bir yakın akrabasının sağlık çalışanı (doktor, hemşire, sağlık memuru) olduğu, 25 kişi ise ailelerinden ve yakın akrabalarından en az bir kişinin hepatit hastası olduğu için aşı yaptırdıklarını ifade ettiler. Kırk kişi ise korunma amacı ile aşı yaptırmış. Aşı olmaksızın Anti-HBs pozitifliği olan toplam 37 öğrenci (%20) ise daha önce HBV enfeksiyonu geçirip geçirmediğini bilmiyordu. Bu pozitiflik geçirilmiş hepatit B enfeksiyonuna bağlı olabileceği gibi aşı yaptırmış ama bunu bilmiyor olabilir şeklinde yorumlandı. Bu öğrencilerin risk faktörleri sorgulandığında altı öğrencinin ailesinde hepatit taşıyıcılığı (%15.8), üç öğrencide korunmasız cinsel ilişki, 15 öğrencide diş çektirme öyküsü (%39.5), üç öğrencide ise ev ya da oda arkadaşında hepatit B taşıyıcılığı olduğu tespit edildi, 10 öğrencide (%27) ise yukarıda sözü geçen risk faktörlerinden hiçbirisi yoktu sadece enjeksiyon uygulanmıştı.

HbsAg (-) ve AntiHBs (-) Olanlar

HbsAg (-) ve Anti-HBs (-) olan öğrenciler seronegatif olarak değerlendirildiler. Bu şekilde hepatit B enfeksiyonuna duyarlı olan 1184 (%84.8) öğrenci aşı programına dahil edildi. Üç doz aşı uygulanmak üzere öğrenciler Çukurova Üniversitesi Sınıf öğretmenliği giriş katındaki revire ve Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine çağrıldılar. Bu 1184 öğrenciye aşı olmaları gerektiği anlatılmasına karşın 113 (%8.1) öğrenci aşı olmak için başvurmadı. Aşı olmak için gelmeyen öğrencilerin 48'i (%42.4) kadın ve 65'i (%57.6) erkekti. Sonuç olarak 1071 öğrenci (%76.7) aşı yaptırmak için başvurdu. 0., 1., 6. aylarda aşı uygulaması için randevu kartları verildi ve aynı zamanda aşı zamanı gelen öğrenciler Çukurova Üniversitesi Kan Merkezinden kısa mesaj (SMS) ile bilgilendirilerek çağrıldı. Sonuç olarak 1071 seronegatif öğrenciden 889 (%83) kişi üç doz hepatit B aşısı uygulanarak primer immünizasyonları sağlandı. Aşı kapsamına alınan seronegatif 1184 öğrenciden 113'ü (%8.1)

hiç aşı yaptırmazken, 182 kişi (%15.3) üç doz hepatit B aşısını tamamlamadı. Yetmiş altı kişi (%6.4) sadece 1 doz, 106 kişi (%8.9) ise 2 doz aşı yaptıktan sonra diğer dozlarını yaptırmak için gelmediler. İki doz aşı yaptıran 106 kişiden 71 kişi üniversiteyi bitirdiler bu yüzden 3. dozunu yaptırmak için gelemediler. Bu öğrencilere SMS yolu ile 3. doz aşılarını yaptırmaları konusunda bilgilendirildiler.

Anket Formundaki Sorulara Verilen Cevaplar Üzerinden Yapılan Değerlendirme

Randomizasyonla belirlenen 1850 üniversite öğrencisinden 1428 kişiye, ailenin eğitim düzeyi, sosyo-ekonomik düzeyi, hepatit B bulaş yolları ve korunma önlemleri, hepatitin B'nin belirtileri, hepatit B için tarama yaptırıp yaptırmadıkları, aşı yaptıırıp yaptırmadıkları, aşı yaptırmama nedenleri ve hepatit B için hangi risk faktörlerine sahip olduklarını araştırmak için 15 sorudan oluşan anket yapıldı. Anket yapılan öğrencilerin 655'i (%45.9) erkek, 773'ü (%54.1) kadındı. Anket yapılan öğrencilerin 474 kişi Eğitim Fakültesi (%33.2), 180 kişi Fen Edebiyat fakültesi (%12.6), 180 kişi Mühendislik Mimarlık fakültesi (%12.6), 177 kişi Ziraat fakültesi (%12.4), 170 kişi İktisadi İdari Bilimler fakültesi (%11.9), 70 kişi Meslek 40 Yüksekokulu (%4.9), 66 kişi Tıp fakültesi (%4.6), 30 kişi Sağlık Meslek Yüksekokulu, (%2.1), 27 kişi Güzel Sanatlar Fakültesi (%1.9), 26 kişi Su Ürünleri Fakültesi (%1.8), 22 kişi İlahiyat Fakültesi (%1.5), 6 kişi Diş Hekimliği Fakültesi (%0.4) öğrenciydi. Araştırmaya katılan öğrencilerin demografik özellikleri **Tablo 1**'de sunulmuştur.

Araştırmaya katılan öğrencilerin Hepatit B ve Hepatit B'nin bulaş yollarına ait bilgi düzeyleri **Tablo 2** ve **Tablo 3**'te sunulmuştur.

Katılımcıların Hepatit B'den korunma yolları hakkındaki bilgi düzeyleri **Tablo 4**'te sunulmuştur. Katılımcılar içerisinde Hepatit B olanların kişisel risk faktörleri **Tablo 5**'te sunulmuştur.

Hepatit B aşılama durumu incelendiğinde %18.6 (n=266) aşılanmış iken %81.4'ünün (n=1162) aşılanmadığı tespit edilmiştir. Tıp fakültesi ile diğer fakülte öğrencilerinin hepatit B için bilgi düzeyinin karşılaştırılması ve Hepatit B aşısı yaptıırma durumları **Tablo 6** ve **Tablo 7**'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Hepatit B virüsü dünya genelinde primer hepatoselüler karsinomun %75-90'ından sorumludur (5). Popülasyon temelli çalışmalara göre; Asyalı Amerikalılar ile Pasifik Adaları sakinleri hepatit B enfeksiyonu oranları %5-15 arasında farklılık göstermek üzere, genel ABD popülasyonuna ait orandan 20 kat fazladır

Tablo 1. Araştırmaya katılan öğrencilerin sosyodemografik özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde(%)
Cinsiyet		
Erkek	655	45.9
Kadın	773	54.1
Yaş Ortalaması:21 yıl		
17-29 yıl	1428	100
Eğitim Düzeyi		
Önlisans	66	4.6
Lisans	1362	95.4
Doğum Yeri		
Adana	417	29.2
Mersin	151	10.6
Hatay	111	7.8
Gaziantep	56	3.9
Osmaniye	56	3.9
Kahramanmaraş	55	3.9
Konya	40	2.8
Diyarbakır	35	2.5
Malatya	33	2.3
İstanbul	32	2.2
Ankara	30	2.1
Mardin	28	2.0
Şanlıurfa	26	1.8
Kayseri	18	1.3
İzmir	17	1.2
Elazığ	17	1.2
Bingöl	12	0.8
Batman	11	0.8
Diğer	283	19.8

Tablo 2. Anket uygulanan kişinin Hepatit B hakkında bilgi düzeyini değerlendirilmesi

Bilgi Düzeyi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	230	16.1
Az	1002	70.2
Çok	196	13.7

(6). HBV enfeksiyonunun %8'den yüksek olduğu Asya kıtasında yaşayan bireyler, hepatit B enfeksiyonu olan bir anneden doğum sırasında vertikal bulaşma ve çocukluk döneminde aile bireyleri ile yakın temas yoluyla horizontal bulaşma nedeniyle hepatit B enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadır (7,8). Homoseksüeller

Tablo 3. Hepatit B'nin bulaşma yolları hakkındaki bilgi düzeyi

Bulaşma Yolları	Var		Yok	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kan yolu	1209	84.7	219	15.3
Yiyecek-içecek	275	19.3	1153	80.7
Cinsel ilişki	947	66.3	481	33.7
Vücut salgıları	486	34.0	942	66.0
Doğum sırasında	767	53.7	661	46.3
Tokalaşma-öpüşme	181	12.7	1247	87.1
İğne veya kesici aletlerin ortak kullanımı	905	63.4	523	36.6
Dövme-piercing	619	43.3	809	56.7
Tuvalet	530	37.1	898	62.9

Tablo 4. Hepatit B'den korunma yolları hakkındaki bilgi düzeyi

Korunma Yolları	Var		Yok	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Korunma yöntemi yoktur	32	2.2	1396	97.8
Aşı	1301	91.1	127	8.9
Korunmalı (Kondom) cinsel ilişki	603	42.2	825	57.8
Tek eşlilik	402	28.2	1026	71.8
Kişiyeye özel (Tıraş bıçağı vb.) eşyalar	811	56.8	617	43.2

Tablo 5. Hepatit B için kişisel risk faktörleri sorgulaması

Risk Faktörleri	Var		Yok	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ailede Hepatit B hastası	90	6.3	1338	93.7
Kan nakli	37	2.6	1391	97.4
Korunmasız cinsel ilişki	93	6.5	1335	93.5
Diş tedavisi	395	27.7	1033	73.3
Dövme-piercing	54	3.8	1374	96.2
Ameliyat	87	6.1	1341	93.9
Diğer	709	49.6	719	50.4

Tablo 6. Tıp Fakültesi ile diğer fakültelerin hepatit B için bilgi düzeyinin karşılaştırılması

Fakülteler	Yok	Az	Çok
Tıp Fakültesi	2 (% 3)	24 (% 36.4)	40 (% 60.6)
Diğer fakülteler	228 (% 16.7)	978 (% 71.8)	156 (% 11.5)

Tablo 7. Tıp Fakültesi ile diğer öğrencilerin hepatit B aşısı yaptırma durumu

Aşı yaptırma	Var	Yok	Kan alınmadı
Tıp Fakültesi	27 (% 40.9)	39 (% 59.1)	0
Diğer fakülteler	167 (% 12.3)	1162 (% 85.3)	33 (% 2.4)

arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV taşıyıcılarının eşleri en çok tehlike altında olanlardır. Birden fazla heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır (9). Horizontal bulaşmanın mekanizması tam anlaşılamamıştır. Ancak, HBV'nin hepatositlerin yanı sıra perifer kanı mononükleer hücrelerinde de replike olabilme yeteneğinin olması nedeniyle, çok küçük miktarlardaki infekte kanın, infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derileriyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir (10). Perkütan bulaşma, HBV enfeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından biridir. Virüsün perkütan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur işlemi, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme (tatuaj) yaptırmayla olmaktadır. Ayrıca kan bulaşmış olan havlu, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası ve banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir (10).

Ülkemizde enfeksiyon, çoğunlukla çocukluk ve genç erişkin dönemlerinde tüm bulaşma yolları ile alınmaktadır. Ancak horizontal bulaşmanın havlu, diş fırçası, jilet, makas, manikür-pedikür setleri gibi malzemelerin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde, kuaförde ortak kullanılması; yaygın öpüşme alışkanlığı; çocuklar arasında oyun esnasındaki temaslara gibi faktörler nedeniyle ilk sırada yer aldığı söylenebilir(3). Ülkemizde HBsAg pozitifliği %1-14.3 arasında bulunmuştur (11,12). Akbulut ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, HBsAg pozitifliği (%11.5) bulunmuştur (13). Kurt ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HBsAg pozitifliği %5.5 anti-HBs pozitifliği ise %20.7 olarak bulunmuştur (14). Ülkemizde yapılan ve Denizli ilinin hepatit B seroprevalansının değerlendirilmesi çalışmasında, öğrencilerin HBsAg taşıyıcılığı %3 olarak bulunmuştur (15). Ünsal ve arkadaşlarının yapmış olduğu Erciyes üniversitesi tıp fakültesi öğrencilerinde hepatit B aşısı ile sağlanan serokonversiyon düzeyleri ve immün yanıtı ile ilişkilendirilen parametrelerin değerlendirilmesi çalışmasında 1232 öğrencinin HBV seroepidemiolojisi açısından Anti-HBs ve HBsAg değerleri ölçülmüştür. Anti-HBs seropozitivitesi %12,4, HBsAg seropozitivitesinde %0.8 bulunmuştur. Üç öğrencide ise nadir serolojik bir durum olarak HBsAg pozitifliği ile beraber anti-HBs pozitifliği bulunmuştur (16). Çalışmamızda 17 öğrencide (%1.2) HbsAg pozitifliği, 193 (%13,5) öğrencide Anti-HBs pozitifliği, bir öğrencide ise hem HBsAg hem de Anti-HBs pozitifliği saptandı. Bu so-

nuçlar değerlendirildiğinde özellikle kırsal kesimlerde HBsAg pozitifliğinin %11.5'lere kadar yükseldiği saptanmıştır, bunun nedeni eğitim düzeyinin yetersizliği, düşük sosyoekonomik durum ve vertikal bulaş olabilir. HBsAg pozitifliği toplumda yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Ancak üniversite öğrencileri üzerinde yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında sonuçlar benzer bulunmuştur. Bu da sosyokültürel düzey ile HBsAg pozitifliği arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Ünsal ve arkadaşlarının Erciyes üniversitesi tıp fakültesi öğrencilerinde yapmış olduğu çalışmayla karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur. Ünsal ve arkadaşlarının Erciyes üniversitesi tıp fakültesi öğrencilerinde yapmış olduğu çalışmada üç öğrencide nadir serolojik bir durum olarak HBsAg pozitifliği ile beraber Anti-HBs pozitifliği bulunmuştur. Çalışmamızda ise bir öğrencide HBsAg pozitifliği ile beraber Anti-HBs pozitifliği saptandı. Bu durum akut HBV enfeksiyonunun iyileşme dönemi, ciddi karaciğer hastalığı olan kronik HBV taşıyıcıları, farklı HbsAg subtipleri ile karşılaşmış taşıyıcılarda görülebileceği şeklinde yorumlandı. HBV epidemiyolojisini ve bulaş yollarını iyi bilmek, hastalığın önüne geçebilmek adına çok önemlidir.

SONUÇ

Çalışmamız kaynaklara bakıldığında Türkiye'de üniversite öğrencilerinin hepatit B ve aşı konusunda bilgi tutum ve davranışını araştıran en kapsamlı çalışmadır. Öğrencilerin HBV konusunda bilinç düzeyinin ve aşılama oranının düşük olduğu bulgusu, bu popülasyonda HBV'nin tamamen ortadan kalkmamasına ve hala HBV ilişkili karaciğer kanseri nedeniyle ölümlerin olmasına karşın, yaşamı tehdit eden bu hastalığın genel olarak göz ardı edildiğini göstermiştir. HBV ve aşı konusunda bilinç düzeyinin düşük olduğu bulgusu, HBV enfeksiyonunun önlenmesi ve HBV aşılama oranlarının artırılması için topluma eğitim verilmesinin önemi açısından kanıttır. Hepatit B'nin önlenilebilir bir hastalık olmasından dolayı Türkiye'nin farklı üniversitelerinde ve toplumun diğer bireylerinde daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Sağlık çalışanları, yüksek risk altındaki üniversite öğrencilerine HBV ve aşı uygulanması konusunda kamu eğitimi verilmesi konusunda sorumluluk almalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasını olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Etik Onam: Çalışma için Çukurova Üniversitesi etik kurulundan (2010 tarih ve 7/9 sayılı onay) onay alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures, *J Viral Hepat.* 2004 Mar;11(2):97-107.
2. Hepatit B ile ilgili genelge. Temel sağlık Hizmetleri Genelge: <http://www.saglik.gov.tr/modules.php?name=Content&pa=-showpage&pid=67>. G.M. Tarih.04.06.1998. Sayı:6856.
3. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S, Kardes BA, Kaysı A, Yılmaz G ve ark. Poliklinik hastalarında HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV prevalansı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2000;30:131-134.
4. Taşyaran MA, HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit*, 1. Baskı, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003:121-128.
5. Amerikan Kanser Derneği [ACS], 2005; Rosenblatt, Weiss, & Schwartz, 1996.
6. Alter & Mast, 1994; Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [CDC], 2006; Jee, Ohrr, Sull, & Samet, 2004; Safary & Beck, 2000.
7. Tasyaran MA. HBV enfeksiyonunun epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, Eds (1. baskı). *Viral Hepatit 2001*. İstanbul: Deniz Ofset, 2001:121-128.
8. CDC, 1997; Kane, 1995; WHO, 2000.
9. Balık I. Hepatit B Epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K. ed. *Viral Hepatit*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1994;91-101.
10. Robinson WS. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. USA: Churchill-Livingstone; 1995:1406-1439.
11. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virusu. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1350-1370.
12. Mıstık R, Balık G. Türkiyede viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In: Tekeli E, Balık İ, eds. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003:10-55.
13. Akbulut HH, Çelik İ, Güngör S, Aydınoglu H, Doğan Y. Elazığ ili 7-14 yaş arası çocuklarda hepatit virusları seropozitiflikleri. *Viral Hepatit Derg* 2001;1:266-269.
14. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yesilkaya A, Tekeli E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin yas ve cinsiyetlere göre dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;2:88-96.
15. Asan A. Denizli ilinin hepatit B prevalansının belirlenmesi, Uzmanlık, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, 2007.
16. Ünsal G. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde hepatit B aşısı ile sağlanan serokonversiyon düzeyleri ve immün yanıtı ile ilişkilendirilen parametrelerin değerlendirilmesi, Uzmanlık, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 2006.

Ek-1: Anket formu

HEPATİT B VE AŞI KONUSUNDA ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNİN BİLGİ TUTUM VE DAVRANIŞLARININ ARAŞTIRILMASI

AD SOYAD :.....
 CİNSİYET : ERKEK KADIN
 YAŞ :.....
 FAKÜLTE/BÖLÜM :..... SINIF :.....
 TELEFON :..... E-MAIL :.....@.....
 MESLEK :.....
 DOĞUM YERİ :.....
 ÖĞRENİM DURUMU : İLK ÖĞRETİM LİSE ÖNLİSANS
 LİSANS YÜKSEK LİSANS

<p>1) Annenizin eğitim düzeyi nedir? a) İlköğretim ve altı b) Lise c) 2 yıllık yüksek öğrenim d) 4 yıllık yüksek öğrenim veya üstü</p> <p>2) Babanızın eğitim düzeyi nedir? a) İlköğretim ve altı b) Lise c) 2 yıllık yüksek öğrenim d) 4 yıllık yüksek öğrenim veya üstü</p> <p>3) Siz hariç kaç kardeşiniz?</p> <p>4) Evde siz hariç kaç kişi yaşıyor?</p> <p>5) Sosyoekonomik açıdan kendinizi nasıl tanımlarsınız? a) Çok fakir b) Fakir c) Orta d) Zengin e) Çok zengin</p> <p>6) Hepatit hastalığı hakkında bilgi düzeyinizi nasıl tanımlarsınız? a) Yok b) Az c) Çok</p> <p>7) Hepatit B hangi yollarla bulaşır? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz) a) Kan yoluyla b) Yiyecek içecek ile c) Cinsel ilişki ile d) Vücut salgılan ile (ter, tükürük vb...) e) Anneden bebeğe doğum sırasında f) Tokalaşma ve öpme ile g) İğne veya kesici bir aletin birden fazla kişi tarafından kullanılması ile h) Dövme-piercing yaptırmak ile i) Tuvalet ile</p> <p>8) Hepatit B'den korunma yolları nelerdir? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz) a) Korunma yöntemi yoktur b) Aşı c) Korunmalı (Kondom ile) cinsel ilişki d) Tek eşlilik e) Tımak makası, tıraş bıçağı gibi aletlerin kişiye özel olması</p>	<p>9) Hepatitin belirtileri nelerdir? a) Halsizlik, yorgunluk b) Sarılık c) İdrar renginde koyulaşma d) İştahsızlık e) Gece terlemesi f) Yüksek ateş g) Ciltte döküntüler h) Bilmiyorum</p> <p>10) Hepatit taraması yaptınız mı? a) Evet b) Hayır</p> <p>11) 10. soruya cevabınız "Evet" ise neden yaptınız? a) Korunmak-aşı yaptırmak için b) Ailede Hepatit taşıyıcısı bulunduğu için c) Risk altında olduğum için..... d) Doktorun rutin tetkikleri arasında e) Kan bağışında bulunurken f) Çevre-aile baskısı nedeniyle</p> <p>12) Aşağıdaki risk faktörlerinden hangisi/hangilerine sahipsiniz? a) Ailede Hepatit B hastası b) Kan nakli c) Korunmasız cinsel ilişki d) Diş tedavisi e) Dövme-piercing yaptırdım f) Ameliyat oldum g) Diğer.....</p> <p>13) Ailede Hepatit B taşıyıcısı var ise kim? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz) a) Annem b) Babam c) Kardeşim d) Eşim e) Ev veya oda arkadaşım f) Diğer.....</p> <p>14) Hepatit B aşısı yaptınız mı? a) Hayır, yaptırmadım b) Evet, yaptırdım</p> <p>15) Hepatit B aşısı yaptırmadıysanız, neden yaptırmadınız? a) Hepatit B taşıyıcısı olduğum için b) Kimse önermedi c) Gerekli olduğunu düşünmüyorum d) Vaktim olmadı e) Diğer.....</p>
---	---

TARİH: ... / ... /

İMZA:

Eşzamanlı Kemoradyoterapi ile Tedavi Edilen Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda NQO1'in Prognostik Önemi

Prognostic Impact of NQO1 in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Concomitant Chemoradiotherapy

Celalettin EROĞLU¹, Esin KIRAZ¹, Olgun KONTAŞ², Ahmet ÖZTÜRK³

¹ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada da eşzamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen evre III küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'li hastalarda NQO1'in prediktif ve prognostik öneminin tespiti amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya eşzamanlı cisplatin+doksetaksel kemoradyoterapisi ile tedavi edilen evre III 64 KHDAK'li olgu dahil edildi. Hastaların patoloji preparatlarında NQO1 immünohistokimyasal (İHK) boyama yapılarak negatif ve pozitiflik açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Medyan yaş 63 (sınırlar, 35-83) olup olguların %86 (n=55)'si erkek idi. Olguların %27 (n=17)'si evre IIIA, %56 (n=36)'sı evre IIIB ve %17 (n=11)'si evre IIIC idi. Olgular histopatolojik olarak %47 (n=30) adenokarsinom, %47 (n=47)'si epidermoid karsinom ve %6 (n=4)'sı alt tipi belirlenemeyen KHDAK şeklinde sınıflandı. Medyan takip süresi 20 ay (sınırlar, 3-7 ay) bulundu. NQO1'in İHK boyaması sonucunda olguların 7 (%11)'si negatif, 11 (%17)'i (+) pozitif, 14 (%22)'ü (++) pozitif ve 32 (%50)'si (+++) pozitif olarak bulundu. Olguların NQO1'e göre medyan genel sağkalımı; (-)'lerde 21 ay, (+)'lerde 19 ay, (++)'lerde 16 ay ve (+++) 'lerde 19 ay bulundu. Pozitif NQO1 olan olgularda medyan genel sağkalım sayısal olarak negatif olan olgulardan daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.801).

Sonuç: Eşzamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen evre III KHDAK'li hastalarda NQO1 prognostik faktör olabilir ancak çok hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Eş zamanlı kemoradyoterapi, Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, NQO1

Abstract

Objective: In this study, we aimed to determine the predictive and prognostic value of NQO1 in patients with stage III non-small cell lung cancers (NSCLC) treated with concomitant chemoradiotherapy.

Materials and Methods: 64 patients with stage III NSCLC treated with concomitant cisplatin + docetaxel chemoradiotherapy were enrolled to the study. NQO1 immunohistochemical (IHC) staining was performed on the pathology preparations of the patients and compared in terms of the negative and positivity.

Results: The median age was 63 (range, 35-83 years). Most of the patients (86%, n=55) were male. 27% (n=17) of the patients were stage IIIA, 56% (n=36) were stage IIIB, and 17% (n=11) were stage IIIC. The patients were histopathologically classified as 47% (n=30) adenocarcinoma, 47% (n=30) as epidermoid carcinoma, and 6% (n=4) as NSCLC, Not otherwise specified. Median follow-up was 20 months (range, 3-7 months). As a result of the IHC staining of NQO1, 7 (11%) of the 64 patients were negative, 11 (17%) of the 64 patients were (+) positive, 14 (22%) of the 64 patients were (++) positive and 32 (50%) of the 64 patients were (+++) positive. Median overall survival of patients according to NQO1; was found 21 months in (-)'s, 19 months in (+)'s, 16 months in (++)'s and 19 months in (+++) 's. Although the median overall survival in patients with positive NQO1 was numerically lower than in patients with negative NQO1, which was not statistically significant (p=0.801).

Conclusion: NQO1 may be a prognostic factor in patients with stage III NSCLC treated with concomitant chemoradiotherapy, but further studies with a larger number of patients are needed.

Keywords: Concomitant chemoradiotherapy, Non-small cell lung cancer, NQO1

Yazışma Adresi: Celalettin EROĞLU, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Telefon: 05057404696 **e-mail:** ceroglu@erciyes.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-5743-2440, 0000-0002-7867-3227, 0000-0002-1372-1128, 0000-0002-7130-5624

Geliş tarihi: 03.02.2022

Kabul tarihi: 15.06.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1063749

GİRİŞ

Akciğer kanseri, akciğer dokusunun malign transformasyonu nedeniyle oluşan ve kanserden ölümün başlıca nedenidir (1). Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır. Ülkemizde akciğer kanserlerinin çoğu erkeklerde görülmektedir. Kadın/erkek oranı 1/7-8 civarındadır. Akciğer kanserleri, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki gruba ayrılır (2).

KHDAK akciğer kanseri olgularının %80-85 kademeden sorumludur ve başlıca üç tipi vardır; skuamöz hücreli kanser, adenokanser ve büyük hücreli kanser. KHDAK tedavisinde multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Erken evrede küratif tedavi şekli cerrahidir. Buna rağmen bu hastaların %40'ı lokal ileri rezeke edilemeyen veya sınırdaki rezeke edilebilir evre III hastalardır. Bu hastalarda altın standart tedavi eşzamanlı kemoradyoterapidir. Eşzamanlı kemoradyoterapide standart tedavi olarak cisplatin ile yeni kuşak kemoterapik ajanların (vinorelbine, docetaxel, paclitaksel, gemcitabin, etoposid ve pemetreksed ile) kombinasyonları kullanılmaktadır (3).

NAD (P) H: kinonoksidoredüktaz 1 (NQO1), kinonoksidoredüktaz 1 (NQO1, EC 1.6.99.2), DT-diyaforaz olarak iyi bilinir ve radyasyon ve kimyasal kaynaklı oksidatif strese karşı hücreleri koruyabilir (4,5). NQO1, elektron donörleri olarak NADH veya NADPH'yi kullanarak çeşitli kuinon substratlarının zorunlu iki elektron redüksiyonunu katalize eden bir sitosolikflavo enzimdir (6). Ksenobiyotik detoksifikasyon, süperoksit temizleme, p53 modülasyonu, endojen antioksidanların idame ettirilmesi ve proteazomal bozunum gibi NQO1'in fonksiyonları bulunmuştur (7). NQO1'in bu özellikleri nedeniyle normal hücrelerin oksidatif hasara ve elektrofilik atığa karşı korunmasında önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Paradoksal olarak, bu "hücre koruyucusu" durumuna rağmen, NQO1 ekspresyonunun adrenal bez, meme, kolon, akciğer, yumurtalık ve tiroid gibi bazı tümörlerde malign transformasyon sırasında arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca melanom hücrelerinin hücre döngüsü ilerlemesi ve proliferasyonunun indüksiyondan sonra da tespit edilmiştir. Bugüne kadar, NQO1'in kanser progresyonundaki rolü tartışmalı olarak devam etmekteydi. Son çalışmalar, NQO1'in esas olarak sitozolde ekspres edildiğini ve çekirdekte düşük ekspresyon seviyelerinin bulunduğunu bildirmiştir. Garate ve ark. NQO1 proteininin ekspresyonunun, hücre döngüsünün ilerlemesini önemli ölçüde indüklediğini ve siklin A2, B1 ve D1'in up-regülasyonu ile melanom hücrelerinin çoğalmasına yol açtığını belirttiler (8).

Bu çalışmada da eşzamanlı cisplatin+dosetaksel kemoradyoterapisi ile tedavi edilen evre III KHDAK'li hastalarda NQO1'in prediktif ve prognostik önemini tespit etmeyi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Nisan 2015-Haziran 2021 tarihleri arasında lokal ileri KHDAK tanısı ile tedavi ve takibi yapılan 81 olgu incelendi fakat uygun olan 64 olgu değerlendirildi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (No: 2018/352). Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (ID: 8407). Çalışmada lokal etik kurallara ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu.

Hastalar

Olgular multidisipliner bir konsey tarafından değerlendirilip lokal ileri rezeke edilemeyen evre III KHDAK olarak belirlendikten sonra tedaviye alındı. Bu çalışmaya alınma kriterleri;

1. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performansı 0 ve 1 olan,
2. Drene edilecek kadar plevral mayi olmayan,
3. Böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları ve tam kan sayımı değerleri normal olan,
4. Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi kalp hastalığı bulunmayan ve
5. Daha önce radyoterapi/kemoterapi uygulanmamış olgular olarak belirlendi.

Radyoterapi

Radyoterapi planlaması, intensity modulated radiationtherapy (IMRT) veya volumetric modulated arc therapy (VMAT) ile yapıldı. Lineer Akselaratör cihazları ile her fraksiyonda 2 Gy, haftanın beş günü, toplam 60-66 Gy dozunda uygulandı.

Kemoterapi

Radyoterapi süresince haftanın ilk günü haftalık cisplatin 20 mg/m² ve docetaxel 20 mg/m² olarak eşzamanlı uygulandı. Kemoradyoterapi bitiminden bir ay sonra yapılan tedavi yanıt değerlendirmesinden sonra hastalara 4 kür 21 günde bir cisplatin 75 mg/m² ve docetaxel 75 mg/m² konsolidasyon kemoterapisi uygulandı.

Yanıt Değerlendirmesi

Kemoradyoterapiye yanıt, tedavi bitiminden bir ay sonra bilgisayarlı tomografi yöntemi ile değerlendirildi. Yanıt değerlendirilmesinde Radiologic Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterleri kullanıldı. Buna göre; Tam yanıt: tüm hedef lezyonların kaybolması, Kısmi yanıt: hedef lezyonların çaplarının toplamında

en az %30'luk azalma, Progresif hastalık: hedef lezyonların çaplarının toplamında % 20 ve daha fazla artış olması, 1 veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkması, Stabil hastalık: ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artma göstermeyen lezyonlar olarak tanımlandı.

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Olguların patoloji raporları kontrol edilerek arşivden bloklar ve preparatları çıkartıldı. Bir kez daha tanımlar kontrol edildi. Bazı hastaların dokusu çok küçük olduğu, bazı hastaların bloğu hasta tarafından alındığı ve bazı bloklarda doku kalmadığı için çalışmaya alınmadı. Daha sonra immün boyama için uygun blok seçildi. Bloklardan 5 mikronluk kesitler hazırlandı. NQ01 antikoru 1/200 dilüsyonda kullanılarak Ventana Benchmark immünohistokimyasal boyama cihazı ile immünohistokimyasal boyama işlemi gerçekleştirildi. Boyanan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirilerek boyanmaların varlığı ve şiddeti kaydedildi. İmmün boyanmalar varlığına ve şiddetine göre (-), (+), (++) ve (+++) olarak dört gruba toplandı. Bu gruplar:

(-): Boyanan hücre yok

(+): Her birinde en çok on hücre olmak üzere en çok üç odakta fokal ve soluk pozitiflik

(++): Fokal olarak boyanmayan alanların olduğu, ancak keskin ve yoğun boyanma varlığı

(+++): En az %90 hücreyi kapsayan, yaygın ve güçlü pozitif boyanma olarak seçilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 paket programı kullanıldı. Genel Sağ Kalım tedavinin başlangıcından itibaren herhangi bir nedenden ölüme veya son takibe kadar geçen süre olarak hesaplandı. Progresyonsuz Sağ Kalım tedavinin başlangıcından hastalığın progresyonuna veya ölüme kadar geçen zaman olarak belirlendi. Lokal Kontrol ise tedavinin başlangıcından itibaren hastalığın akciğerde progresyonuna kadar geçen süre olarak saptandı. Tanımlayıcı veriler, sürekli değişkenler için ortalama veya ortanca olarak, kategorik değişkenler için frekanslar ve yüzdeler olarak verilecektir. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Sağkalımlar arasındaki istatistiksel farklılıklar log rank testiyle hesaplandı ve 0.05'ten küçük p değerleri ($p < 0.05$) anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Medyan yaş 63 (sınırlar, 35-83) olup %14 (n=9)'ü kadın ve %86 (n=55)'si erkek idi. Olguların %27 (n=17)'si evre IIIA, %56 (n=36)'sı evre IIIB ve %17 (n=11)'si evre IIIC olarak bulundu. Olgular histopatolojik olarak %47

(n=30) adenokarsinom, %47 (n=47)'sı epidermoid karsinom ve %6 (n=4)'sı alt tipi belirlenemeyen KHDAK şeklinde sınıflandı. NQ01'in İHK boyaması sonucu olguların 7 (%11)'si negatif, 11 (%17)'i (+) pozitif, 14 (%22)'ü (++) pozitif ve 32 (%50)'si (+++) pozitif olarak bulundu. **Tablo 1**'de olguların klinik ve tedavi özellikleri verildi.

Medyan takip süresi 20 ay (sınırlar, 3-7 ay) bulundu. 3 ve 5 yıllık Genel Sağ Kalım oranları sırasıyla %44 ve %19 olarak bulundu. Genel Sağ Kalım medyan 20 ± 6.5 ay (%95 GA: 6.26-31.74 ay), Lokal Kontrol medyan 12 ± 1.4 ay (%95 GA: 9.08-14.91 ay) ve Progresyonsuz Sağ Kalım medyan 15 ± 3.1 ay (%95 GA: 8.90-21.09 ay) olarak bulundu.

Tablo 1. Olguların klinik ve tedavi özellikleri

ÖZELLİKLER		n (%)
Olgu sayısı		64 (%100)
Yaş (medyan, sınırlar)		63 (35-83)
Cinsiyet	Kadın	9 (%14)
	Erkek	55 (%86)
T	T1	6 (%9)
	T2	7 (%11)
	T3	15 (%23)
	T4	36 (%57)
N	N0	6 (%9)
	N1	5 (%8)
	N2	35 (%55)
	N3	18 (%28)
Evre	IIIA	17 (%27)
	IIIB	36 (%56)
	IIIC	11 (%17)
Histopatoloji	Adenokarsinom	30 (%47)
	Epidermoid Ca	30 (%47)
	Sınıflandırılmayan	4 (%6)
Yanıt	TR	3 (%5)
	KR	48 (%75)
	SH	8 (%12)
	PH	5 (%8)
NQ01	(-)	7 (%11)
	(+)	11 (%17)
	(++)	14 (%22)
	(+++)	32 (%50)

NQ01: Kinonoksidoredüktaz 1, TR: Tam Remisyon,

KR: Kısmi remisyon, SH: Stabil hastalık,

PH: Progresif hastalık

Olguların NQO1'e göre medyan genel sağkalımı; (-)'lerde 21 ± 13 ay (%95 GA: 0.0-46.66 ay), (+)'lerde $19 \pm 7,70$ ay (%95 GA: 3.85-34.10 ay), (++)'lerde 16 ± 17.7 ay (%95 GA: 0.0-50.83 ay) ve (+++)'lerde 19 ± 7.92 ay (%95 GA: 3.47-34.53 ay) olarak bulundu (Şekil 1).

Pozitif NQO1 olan olgularda medyan genel sağkalım sayısal olarak negatif olan olgulardan daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.801$). Ayrıca negatif olgularla tüm pozitif olgular medyan sağkalım açısından karşılaştırıldığında da sayısal olarak fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla; 21 ± 13 ay (%95 GA: 0.0-46.66 ay) ve $19 \pm 7,54$ ay (%95 GA: 4.20-33.79 ay, $p=0.471$).

Olguların NQO1'e göre medyan hastalıksız sağkalım; (-)'lerde 11 ± 2.61 ay (%95 GA: 5.86-16.13 ay), (+)'lerde 10 ± 2.75 ay (%95 GA: 4.60-15.39 ay), (++)'lerde 8 ± 0.93 ay (%95 GA: 6.16-9.83 ay) ve (+++)'lerde 12 ± 1.69 ay (%95 GA: 8367-15.2 ay) olarak bulundu. NQO1'in negatif veya pozitif olmasına göre istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.287$).

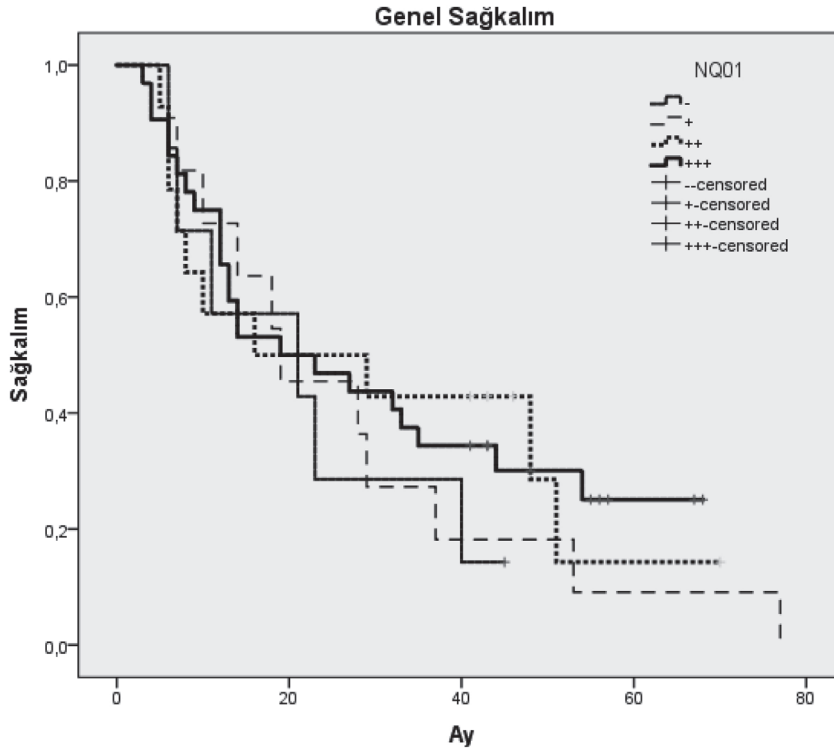
Olguların NQO1'e göre medyan progresyonsuz sağkalım açısından da (-)'lerde 21 ± 19.69 ay (%95 GA: 0.0-59.49 ay), (+)'lerde 13 ± 2.20 ay (%95 GA: 8.69-17.31 ay), (++)'lerde 16 ± 19.64 ay (%95 GA: 0.00-54.50 ay) ve (+++)'lerde 14 ± 8.48 ay (%95 GA: 0.00-30.63 ay) olarak bulundu. NQO1'in negatif veya pozitif olmasına göre istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.547$).

Yapılan tek değişkenli analizlerde; yaş, cinsiyet, T, N, evre, histopatoloji, yanıt, beyine metastaz ve NQO1'e göre genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Tek değişkenli analizlerde anlamlı sonuç elde edilmemesi nedeniyle çok değişkenli analizler yapılmadı

TARTIŞMA

Bu çalışmada eşzamanlı cisplatin+doksetsel kemoradyoterapisi ile tedavi edilen evre III KHDAK'li hastalarda NQO1'in pozitif olmasının kötü prognostik faktör olması açısından bir trend gösterdiği bulundu.

Zhenling Li ve ark tarafından yapılan çalışmada KHDAK nedeni ile opere edilen 150 hastada kanserli doku, kansere komşu tümör olmayan doku ve normal akciğer dokusundan immünohistokimyasal boyama yapılması ile NQO1'in, KHDAK'de upregüle olduğu, kötü bir prognostik faktör ve potansiyel bir terapötik hedef olabileceği gösterildi (9). NQO1 protein ekspresyonunun hem pozitiflik oranı hem de kuvvetli pozitiflik oranı komşu tümör olmayan (%8.0 ve %1.3) ve normal akciğer dokularına (%0) göre KHDAK'de (%59.3 ve %28.0) anlamlı derecede yüksek bulundu. Çok değişkenli analizde NQO1 proteininin güçlü pozitifliğinin; tümör boyutu, kötü diferansiyasyon, ileri klinik evre ve lenf nodu metastazı ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterildi. Ek



Şekil 1. NQO1'e göre Kaplan Meier sağkalım eğrisi

olarak, sağkalım analizleri, NQO1 pozitif ekspresyonu olan hastaların, NQO1 negatif ekspresyonu olanlara göre evre I-II, lenf nodu metastazı olmayan, T1-2, T3-4 hastalarda daha düşük genel sağkalım oranları olduğunu gösterdi. Ancak lenf nodu metastazı mevcut veya evre III-IV olan hasta gruplarında genel sağkalım oranı NQO1 pozitifliği ile korele değildi (sırasıyla; $p=0.553$ ve 0.050). Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak evre III KHDAK'li hastalarda NQO1 pozitifliği düşük sağkalımla ilişkili olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa kavuşmadı ($p=0.801$). Bunda hasta sayımızın azlığının, özellikle negatif hastalarımızın çok az sayıda olmasının katkısı olabilir.

Pankreas adenokarsinomlu hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada, NQO1'in bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptandı. Ayrıca; NQO1'in, pankreatik adenokarsinom oluşumunda önemli olduğu ve potansiyel terapötik hedef görevi görebileceği, NQO1 inhibitörlerinin tedavide kullanılabileceği vurgulandı (10).

Son yıllarda kanser kemoprevensiyonunda ve kemoterapide önemli rolü gösterildikten sonra NQO1 ilgi odağı oldu. NQO1'i hedefleyici ajanların keşfi ve geliştirilmesi akademik ve endüstriyel alanlardaki bilim adamlarından da büyük ilgi görmeye başladı (11,12). B-lapakon (β -lap), in vitro ve in vivo çeşitli kanser hücre dizilerine karşı güçlü sitotoksositeye sahip olduğu gösterilen, yeni bir NQO1 hedefleyen antikanser ilaçtır (13). Ayrıca sulindak, paklitaksel ve sisplatin gibi kemoterapötik ilaçlarla birlikte β -lap'ın çeşitli kombinasyon tedavileri bildirilmiştir (14).

NQO1 genetik polimorfizmi ile akciğer kanseri arasında bir ilişkinin olabileceğini gösteren çalışmalara karşın ülkemizde Özkan K ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NQO1 genindeki polimorfizm ile akciğer kanseri arasında bir ilişki bulunmadığı gösterilerek bu çelişkilerin, enzimin hem aktivasyon hem de detoksifikasyonda yer almasının yanı sıra, genetik ve çevresel faktörlerden de kaynaklandığından olduğu belirtilmiştir (15).

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı hasta sayımızın azlığı ve özellikle de negatif hasta sayımızın çok düşük sayıda olmasıdır.

Sonuç olarak, eşzamanlı cisplatin+dosetaksel kemoradyoterapisi ile tedavi edilen evre III KHDAK'li hastalarda NQO1 pozitifliğinin istatistiksel olarak kötü prognostik faktör olduğu ispatlanmasa da bir trend gösterdi. Bu sebeple kanser oluşum, gelişim ve tedavisinde multifaktöriyel etkenlerin rol oynadığı kanaatine varıldı. Lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda NQO1 pozitifliğinin kötü bir prognostik faktör olduğunun gösterilmesi için çok hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarları arasında herhangi bir çıkar çatışmasını olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: CE: Fikir/Konsept, Tasarım, Veri Toplama, Analiz, Literatür incelemesi, Makalenin yazılması. EK: Veri Toplama, Analiz, OK: Veri Toplama, Patolojik inceleme, yorumlama, Literatür incelemesi AÖ: İstatistik analiz ve yorumlama, Literatür incelemesi.

Etik Onam: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alınmıştır (No: 2018/352).

Teşekkür: Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer istatistics, CA Cancer J Clin. 2021;71:7-33.
2. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. N Engl J Med. 2020;383:640-649.
3. Jordan AT, Jeffrey MC, Betty CT, and Joseph KS. Non-Small Cell Lung Cancer. In: L.L. Gunderson, J.E. Teper. Clinical Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, Elsevier; 2021, p.836-867.
4. Jayanthi M K, Prathima C, SubbaRao MVSST. NQO1, Role in Lung Cancer: A Review. J. Pharm. Sci. Res. 2015;7(6):319-323.
5. Zhang K, Chen D, Ma K, Wu X, Hao H, Jiang S. NAD(P)H:quinoneoxidoreductase 1 (NQO1) as a therapeutic and diagnostic target in cancer. J MedChem. 2018;61:6983-7003.
6. Santanu B. Evaluation of the risk of lung cancer associated with NAD(P)H: quinoneoxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism in male current cigarette smokers from the Eastern India. Molecular Biology Research Communications 2020;9(3):111-115.
7. Hong Y, Hong-ying G, Hua G, Gui-zhen W, Yi-qing Yang, Qian H et al. Upregulation of wild-type p53 by small molecule-induced elevation of NQO1 in non-small cell lung cancer cells. Acta Pharmacologica Sinica 2022;43(3):692-702.
8. Garate M, Aijaz AW, Gang L. The NAD(P)H:quinoneoxidoreductase 1 induces cell cycle progression and proliferation of melanoma cells. FreeRadic. Biol. Med. 2010;48:1601-1609.
9. Li Z, Zhang Y, Jin T, Men J, Lin Z, Qi P et al. NQO1 protein expression predicts poor prognosis of non-small cell lung cancers. BMC Cancer 2015 Mar 31;15:207.
10. Ji M, Jin A, Sun J, Cui X, Yang Y, Chen L et al. Clinicopathological implications of NQO1 overexpression in the prognosis of pancreatic adenocarcinoma. OncolLett. 2017;13(5):2996-3002.
11. Liu HY, Li QR, Cheng XF, Wang GJ, Hao HP. NAMPT inhibition synergizes with NQO1-targeting agents in inducing apoptotic cell death in non-small cell lung cancer cells. Chin J NatMed. 2016;14(8):582-589.
12. Yen-Chi T, Yu-Jung C, Chun-Hsien W, Linyi C. Discovery of Isoplumbagin as a Novel NQO1 Substrate and Anti-Cancer Quinone. Int. J. Mol. Sci. 2020;21:4378.
13. Edward AM, Xiumei H, Naveen S, Jessica K, Noelle W, Xian-Jin X, et al. NQO1-dependent, tumor-selective radiosensitization of non small cell lung cancer. ClinCancerRes. 2019 April 15;25(8):2601-2609.

14. Zeekpudsa P, Kukongviriyapan V, Senggunprai L, Sripa B, Prawan A. Suppression of NAD(P)H-quinoneoxidoreductase 1 enhanced the susceptibility of cholangiocarcinoma cells to chemotherapeutic agents. *J ExpClinCancerRes*. 2014;33:11.
15. Özkan K. Akciğer kanserli hastalarda NQO1 gen polimorfizminin araştırılması. Yrd. Doç. Dr. Tammam Sipahi, EDİRNE-2008. (Tez çalışması).

Factors Affecting Survival on Biologic Treatments in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Single-Center Study From Turkey

Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Biyolojik İlaç Sağkalımını Etkileyen Faktörler: Türkiye'den Tek Merkezli Bir Çalışma

Beliz KARATAS¹, Baris YILMAZER²

¹ Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Sivas, Turkey

² Trakya University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Edirne, Turkey

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı; erişkin romatoid artrit (RA) hastalarında biyolojik ajan tedavilerinde ilaçta sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda 2013-2016 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji kliniğinde RA tanısı ile ayakta ya da yatırılarak takip edilmiş 245 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Otuz yedi hastanın verileri eksik olduğundan çalışmadan dışlandı. Kalan 208 hastanın verileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda ilerleyen yaşın ilaç sağkalım süresini 0.48 kat (%95 güven aralığı 0.23-0.97), kadın cinsiyetin 3 kat (%95 güven aralığı 1.09-10.3), hiperlipidemi varlığının 8 kat (%95 güven aralığı 2.12-32.5), tedavi öncesi eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksekliğinin 1.03 kat (%95 güven aralığı 1.01-1.04), Hepatit B yüzey antijen pozitifliğinin (HBsAg) 9.2 kat (%95 güven aralığı 2.4-35.3), sitrulinlenmiş proteine karşı oluşan antikor (Anti-CCP) pozitifliğinin 2.9 kat (%95 güven aralığı 1.3-6.4), glukokortikoid kullanımının 0.36 kat (%95 güven aralığı 0.17-0.76) kısalttığını gösterdik. Buna karşın; kronik böbrek hasarı olan hastalarda ilaçta kalma süresinin 0.18 kat (%95 güven aralığı 0.06-0.57) uzadığı gözlemlenmiştir.

Sonuç: RA hastalarına biyolojik ilaç başlarken bazı parametreler ilaçta sağ kalımı ön görmeye yardımcı olabilir. Etki sırasına göre; HBsAg pozitifliği, hiperlipidemi varlığı, kadın cinsiyet, anti-CCP pozitifliği, ESH yüksekliği, ileri yaş ve glukokortikoid kullanımı ilaçta kalma süresi için negatif marker iken; kronik böbrek hasarı ise pozitif marker olabilir.

Anahtar kelimeler: Biyolojik Ajanlar, Romatoid artrit, Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α)

Abstract

Objective: In our study, we aimed to determine the factors affecting survival on biologic treatment in adult rheumatoid arthritis (RA) patients using biological drugs.

Materials and Methods: In our study, the data of 245 patients who were followed up with the diagnosis of RA in the Rheumatology Clinic of Trakya University Medical Faculty Hospital between 2013 and 2016 were analyzed retrospectively. 37 patients were excluded due to missing data. The data of the remaining 208 patients were evaluated.

Results: In our study, we found that drug survival was reduced by 0.48 times (95% CI 0.23-0.97) in elderly patients and 3 times (95% CI 1.09-10.3) in females. According to the results of our study, drug survival is shortened 8 times (95% CI 2.12-32.5) in patients with hyperlipidemia and 1.03 times (95% CI 1.01-1.04) in patients with high pretreatment erythrocyte sedimentation rate (ESR). In addition, we found that shorter drug survival 9.2 times (95% CI 2.4-35.3) in patients with Hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity, 2.9 times (95% CI 1.3-6.4) in patients with antibody positivity against citrullinated protein (ACPA), in patients using glucocorticoids 0.36 times (95% CI 0.17-0.76). Despite that; in patients with chronic kidney disease, drug survival was prolonged by 0.18 times (95% CI 0.06-0.57).

Conclusion: When starting biologic drugs in RA patients, some parameters may help to predict drug survival. According to the order of effect; while HBsAg positivity, presence of hyperlipidemia, female gender, ACPA positivity, high ESR, advanced age and glucocorticoid use were negative markers for drug survival; chronic kidney damage can be a positive marker.

Keywords: Biological Agents, Rheumatoid arthritis, Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)

Yazışma Adresi: Beliz KARATAŞ, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, Sivas, Türkiye

Telefon: +905378876207 **e-mail:** dr_lizim@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-1894-8062; 0000-0001-7398-6120

Geliş tarihi: 5.02.2022

Kabul tarihi: 11.05.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1068756

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by persistent synovitis in small joints, systemic inflammation and the presence of autoantibodies (1,2). It is known that RA affects approximately 0.5-1% of the adult population in developed countries (2). RA is a disease that reduces the quality of life of patients due to joint involvement, causes loss of work force, as well as can cause extra-articular involvements and cause mortality with cardiovascular events. Therefore, our goal should be to achieve and maintain remission or low disease activity in RA patients (3).

Generally, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs and these are methotrexate, leflunamide, sulfasalazine, hydroxychloroquine) are used in the treatment of RA (4,5). Biological agents have also been added to this group of drugs, as the role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukins in the pathogenesis of RA has been better understood in the last two decades (6). TNF- α inhibitors (adalimumab, infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol), rituximab (CD20 antibody), abatacept (cytotoxic T lymphocyte antigen 4 immunoglobulin), tocilizumab (IL-6 antibody), tofacitinib and baricitinib started to be used in last 20 years (4,5). Biological drugs have revolutionized the treatment of RA and have been effective in patients who do not respond to synthetic DMARDs (3). However, there are some difficulties in the use of biologic drugs. Issues such as which biological treatment will be preferred for which patient and managing side effects are very important (7). In addition, the cost of biologic drugs and the difficulties in accessing the drug should be considered (3). Therefore, in order to use biological agents more rationally, survival in treatment and the factors affecting them should be examined (8). To date, the factors affecting the survival of biologics in treatment, such as the clinical characteristics of the patients and the course of the disease, have been investigated (9).

Although there are guidelines for the use of biological DMARDs by the European Rheumatism Association (EULAR) and the American Rheumatology Society (ACR), the use of biological drugs may differ between countries (10). These differences may cause the factors affecting survival in biological drugs to differ according to populations (11). For example, although a study conducted in the United States showed

that previous use of glucocorticoids and concomitant use of synthetic DMARDs affected the survival time of biologic drugs (12). The effect of factors such as age, low socio-demographic status, and the presence of comorbidities was determined in a study conducted in Japan (13). Therefore, in our study, we aimed to reveal the factors affecting the survival of biologic drugs in a center from Turkey. In our study, we hope to provide rheumatologists in our country with more information about the selection or switch of biologic drug therapies.

MATERIALS AND METHODS

Our study included 245 patients who were followed up with the diagnosis of RA in the Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, between 2013 and 2016. Thirty seven patients were excluded due to insufficient data. In our study, we retrospectively analyzed the data of 208 patients. Ethics Committee approval was obtained for our study with the protocol number of Trakya University Scientific Researchs Ethics Committee (TÜTF-BAEK) 2018/55 dated 19/02/18. Our study complies with the provisions of the Declaration of Helsinki. This article was produced from a medical specialty thesis. We retrospectively scanned the composite indices associated with demographic data, laboratory findings, disease activity and treatment responses of the cases included in the study from the hospital information system and recorded them in the data collection form.

Inclusion Criteria

1. Be over 18 years of age.
2. To be followed up for at least 36 months with the diagnosis of RA between 2013 and 2016, to be evaluated at least once every 3 months and twice.
3. Using biologic agents for the treatment of RA.

Exclusion Criteria

1. Be under the age of 18
2. Pregnancy or breastfeeding

Demographic data were recorded as gender, age and year of diagnosis. Disease duration was considered as months after diagnosis. Type 1 and Type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease, chronic kidney damage, and hyperlipidemia were recorded as comorbidities. We recorded the patients' C-reactive protein (CRP), ESR, pre-biological rheumatoid factor (RF), ACPA, hepatitis B and hepatitis

C test results before biologic therapy, at the time of initiation of therapy, and every 3 months while under biologic therapy. Serum CRP and RF levels were measured using the original kits in the nephelometer device in the central laboratory of our hospital. Serum ACPA levels were measured in the Central Laboratory using an autoanalyzer and original kits. The erythrocyte sedimentation rate was also measured in the Central Laboratory.

Composite indices used in our study are HAQ: health assessment questionnaire, VAS pain: visual analog scale pain, VAS physician: visual analog scale physician, VAS global: visual analog scale global, DAS-28: Disease Activity Score-28 and CDAI: Clinical Disease Activity Indices. The data obtained as a result of the measurements were recorded in the data collection form at certain intervals. We used Boolean remission criteria for remission assessment. In the evaluation of biological DMARDs, at least two visits were required. By evaluating the data of all visits for each patient, the duration of drug use was calculated in months as the time from the date the drug was prescribed to its discontinuation or switching. The patients were followed up for an average of 72 months (min 48-max 108 months). Treatment response assessment was done by changing the final DAS 28 score from the baseline DAS 28 score. No decrease in DAS 28 score was recorded as unresponsiveness, increase as worsening. At the last evaluation of all patients, those who were still on treatment were recorded.

As a statistical method, we checked the assumptions of normal distribution with the Shapiro-Wilk test. We used the t-test for group comparisons when the assumption of normal distribution was satisfied. Otherwise, we used the Mann-Whitney U test for group comparisons. We investigated the relationships between categorical variables using the Pearson Chi-Square test. We compared multivariate categorical data with the Kruskal-Wallis test. We used Cox-Regression test to determine the factors affecting the survival times of biologic drugs. We evaluated the potential factors that may affect the duration with univariate analyses. We performed multivariate analysis by including variables of comparisons with a P value less than 0.2 in the model. We gave the mean standard deviation or median and quartiles as descriptive statistics. We determined the level of significance as 5% in all statistical analyzes. Using the Kaplan Meier test, we analyzed

the time to biologic drug replacement. We used the SPSS.20 (Statistical Package for the Social Sciences) package program for statistical analysis.

RESULTS

Epidemiological Data

Of the 208 patients included in our study, 158 were female and 50 were male. The female/male ratio was 3.16. The median age of the patients was 59 years (25-75 percentile 49-67), the median age at which they were diagnosed was 52 years (25-75 percentile 42-61), and the median disease duration was 72 (25-75 percentile 48-108) months.

Comorbidities and treatment data

We grouped the patients according to diabetes mellitus, hypertension, chronic kidney injury (CKD), hyperlipidemia and coronary artery disease (CAD) and congestive heart failure (CHF). We included hyperlipidemia patients whose low density lipoprotein (LDL) level was above 160 mg/dl for at least 6 months, not using statins, and chronic carrier and/or chronic hepatitis B patients with HBsAg positivity older than 6 months. The distribution of patients with comorbidity in our study is as follows. 24 patients (11.5%) with type 2 diabetes mellitus, 68 patients (32.7%) with hypertension, 24 patients (11.5%) with CKD, 14 patients (6.7%) with hyperlipidemia, 49 patients (23.6%) with CAD and CHF.

The distribution of patients using conventional DMARDs is as follows: Hydroxychloroquine 88 patients (42.3%), leflunomide 53 patients (25.48%), methotrexate 130 patients (62.5%), sulfasalazine 109 patients (52.4%), NSAIDs 73 patients (35.09%), colchicine 1 patient (0.48%), glucocorticoid 155 patients (74.5%). The distribution of biological drugs used by the patients included in our study is as follows; 39 (18.8%) patients were treated with abatacept, 44 (21.2%) patients with adalimumab, 30 (14.4%) patients with etanercept, 19 (9.1%) patients with golimumab, 26 (12.5%) patients with infliximab, 24 (11.5%) patients were treated with rituximab, 5 (2.4%) patients with certolizumab, 12 (5.8%) patients with tocilizumab and 9 (4.3%) patients with tofacitinib (**Table 1**).

Laboratory and disease activity data

We analyzed the changes in laboratory values, clinical indexes, and physical examination findings according to gender and comorbidities of patients 12 months after biologic treatments (**Table 2**). Since these

Table 1. Demographic, comorbid, clinical and laboratory data of the patients

	Total number of patients (208)
Age (year)	*59 (49- 67)
Age of diagnosis (year)	*52 (42-61)
Disease duration (month)	*72 (48-108)
Female (n%)	158 (%76)
Male (n%)	50 (%24)
Diabetes mellitus (n%)	24 (%11.5)
Hypertension (n %)	68 (%32.7)
Chronic kidney damage (n%)	24 (%11.5)
Hyperlipidemia (n%)	14 (%6.7)
Coronary artery disease and congestive heart failure (n%)	49 (%23.6)
Hydroxychloroquine (n%)	88 (%42.3)
Leflunomide (n%)	53 (%25.48)
Methotrexate (n%)	130 (%62.5)
Sulfasalazine (n%)	109 (%52.4)
**NSAID (n%)	73 (%35.09)
Colchicine (n%)	1 (%0.48)
Glucocorticoid (n%)	155 (%74.5)
Dosage of glucocorticoid (mg/day)	†7 (2.5-32)
Abatacept (n%)	39 (%18.8)
Adalimumab (n%)	44 (%21.2)
Etanercept (n%)	30 (%14.4)
Golimumab (n%)	19 (%9.1)
Infliximab (n%)	26 (%12.5)
Rituximab (n%)	24 (%11.5)
Certolizumab (n%)	5 (%2.4)
Tocilizumab (n%)	12 (%5.8)
Tofacitinib (n%)	9 (%4.3)
‡ACPA pozitive	
§RF pozitive	68 (%32.6)
‡ACPA pozitive	
§RF negative	10 (%4.9)
‡ACPA negative	
§RF pozitive	10 (%4.9)
‡ACPA negative	
§RF negative	120 (%57.6)
¶HbsAg	12 (%5.76)
††Anti-HCV	61 (%29.32)

* Variables are given as median (25-75 percentile) values, **NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

† Variables are given as mean and standard deviation. ‡ACPA: Against citrullinated protein

§RF: Rheumatoid factor, ¶HbsAg: Hepatitis B virus surface antigen, ††Anti-HCV: Hepatitis C antibody

Table 2. Change of laboratory, clinical index and physical examination status of patients according to gender and comorbidities

At the end of 12 months in biological therapy	Total number of patients (208)	Female	Male	*p value	Presence of type 2 diabetes mellitus	Absence of type 2 diabetes mellitus	*p value	Presence of hyperlipidemia	Absence of hyperlipidemia	*p value	Presence of stage 1 and 2 chronic kidney damage	Absence of chronic kidney damage	*p value	HbA1c positive patients	HbA1c negative patients	*p value
**ESR (mm/sa)	30 (0-104)	32 (2-104)	20 (0-79)		32 (7-60)	29 (0-104)	0.65	41 (14-60)	29 (0-104)	0.34	38 (2-104)	29 (0-100)	0.12	54 (11-104)	29 (0-100)	0.28
†CRP (mg/dl)	1 (0-20)	0.82 (0-18)	0.4 (0-20)	0.01	1 (0-18)	1 (0-20)	0.01	2 (0-18)	1 (0-20)	0.01	1 (0-10)	1 (0-20)	0.2	1 (0-9)	1 (0-20)	0.72
‡DAS-28	3 (1-14)	3 (1-9)	2 (2-14)	0.03	3 (2-7)	3 (1-14)	0.65	5 (2-6)	3 (1-1)	0.1	4 (2-6)	3 (1-14)	0.59	3 (2-9)	3 (1-14)	0.44
§CDAI	7 (2-63)	7 (2-63)	7 (2-38)	0.01	7 (6-55)	7 (2-63)	0.5	32 (6-42)	7 (2-63)	0.1	10 (5-42)	7 (2-63)	0.34	9 (7-53)	7 (2-63)	0.43
¶HAQ	1 (0-20)	1 (0-3)	0 (0-20)	0.12	2 (0-3)	1 (0-20)	0.13	2 (0-3)	1 (0-20)	0.18	2 (0-3)	1 (0-20)	0.1	2 (1-3)	1 (0-20)	0.04
**VAS pain	40 (0-100)	40 (0-100)	30 (0-70)	0.28	40 (10-70)	40 (0-100)	0.68	50 (10-60)	0 (0-100)	0.34	60 (20-90)	40 (0-100)	0.03	50 (50-70)	40 (0-100)	0.05
§§VAS physician	30 (0-80)	30 (20-80)	30 (0-60)	0.31	30 (20-80)	30 (0-60)	0.7	40 (20-40)	30 (0-80)	0.24	30 (30-40)	30 (0-80)	0.03	30 (30-40)	30 (0-80)	0.4
##VAS global	40 (20-80)	40 (20-80)	40 (20-80)	0.01	40 (30-80)	40 (20-80)	0.8	40 (40-60)	40 (20-80)	0.13	40 (40-80)	40 (20-80)	0.1	50 (40-60)	40 (20-80)	0.07
Number of swollen joints	0 (0-28)	0 (0-28)	0 (0-14)	0.38	0 (0-24)	0 (0-28)	0.72	12 (0-16)	0 (0-28)	0.1	1 (0-16)	0 (0-28)	0.52	0 (0-22)	0 (0-28)	0.8
Number of tender joints	0 (0-28)	0 (0-28)	0 (0-14)	0.12	0 (0-24)	0 (0-28)	0.59	12 (0-16)	0 (0-28)	0.04	1 (0-16)	0 (0-28)	0.59	1 (0-22)	0 (0-28)	0.4

Variables are given with median, minimum and maximum values.

*p<0,05 : significant

**ESR (mm/hour): Erythrocyte sedimentation rate, †CRP (mg/dl): C-reactive protein, ‡DAS-28: Disease Activity Score-28, §CDAI: Clinical Disease Activity Index

¶HAQ: Health evaluation questionnaire, **VAS pain: Visual analog scale pain, §§VAS physician: Visual analog scale physician, ##VAS global: Visual analog scale global

parameters were not in the normal distribution, minimum and maximum values were determined by using the median. According to this calculation, the median ESR of all patients was 30mm/h (min 0-max 104), median CRP was 1 mg/dl (min 0-max 20), DAS-28 median was 3 (min 1-max 14). ESR, DAS-28, CDAI and VAS values were significantly higher in women. We found that CRP values increased in patients with type 2 DM (Diabetes Mellitus), CRP and number of sensitive joints increased in patients with hyperlipidemia, and VAS pain and VAS physician values increased in patients with stage 1 and 2 CKD. HAQ and VAS pain values were higher in patients with HBsAg positivity. 68 patients (32.6%) included in our study had RF and ACPA positivity. RF and ACPA were negative in 120 patients (57.6%). 12 (5.76%) patients had HBsAg positivity (Table 1).

Factors affecting the drug survival

When we examined the switch status of the drugs, we found that 142 patients (68.3%) continued their first biologic drugs. The most frequent switch was made within the first 12 months of treatment, and the number of patients whose biologic drug was changed once was 52 (25%). When the follow-up period of 36 months was completed, the number of patients who had more than one switch was found to be 14 (6.7%). The number of patients whose treatment was switched due to

ineffectiveness and adverse events was equal; it was 21 (10.1%). Treatment non-compliance, which occurred in 24 (11.53%) patients, was the most common cause of switch. Serious infections observed in 10 (4.8%) patients were the most common side effects (Table 3).

When we examined the relationship between the survival times of drugs and comorbidities, the duration of rituximab use was prolonged in Type 2 DM patients without CAD (Table 4). The duration of infliximab use was shortened in patients with CAD and CHF. The duration of use of golimumab was increased in patients with stage 1 and 2 CKD. Etanercept was used as the first biological agent in stage 3 and above CKD (Figure 1). The survival times of adalimumab and infliximab were shortened in the presence of respiratory tract diseases.

We found that drug survival duration was reduced 0.48 times (95% CI 0.23-0.97) in elderly patients and 3 times (95% CI 1.09-10.3) in women. In patients with hyperlipidemia, drug survival was reduced 8 times (95% CI 2.12-32.5). On the other hand, we observed that drug survival duration was increased by 0.18 times (95% confidence interval 0.06-0.57) in patients with chronic kidney disease. In our study, drug survival duration decreased in case of high ESR levels before biological treatments (1.03 times), HBsAg positivity (9.2 times), ACPA positivity (2.9 times), use of glucocorticoid (0,36 times) (Table 5).

Table 3. Drug change and reasons for change according to the follow-up period of the patients

Frequency of drug change	Total number of patients (208)
Never changed (%n)	142 (%68.3)
Patients whose drug was changed once at the end of the first 12 months (%n)	52 (%25)
Patients who changed more than one times drug at the end of 36 months (%n)	14 (%6.7)
Ineffectiveness (%n)	21 (%10.1)
Non-compliance with treatment (%n)	24 (%11.53)
Adverse effects (%n)	21 (%10.1)
Serious infection (%n)	10 (%4.8)
Allergic reaction (%n)	5 (%2.4)
Parapsoriasis (%n)	3 (%1.44)
*İBD (%n)	1 (%0.48)
Uveitis (%n)	1 (%0.48)
Hyperlipidemia (%n)	1 (%0.48)

*İBD: Inflammatory bowel disease

Table 4. Changes in patients' comorbidities and duration of drug use

Months±Standard Deviation	Presence of Tip 2 diabetes mellitus (absence of CAD)	Absence of Tip 2 diabetes mellitus	*p value
Rituximab usage time	52 ±16.3	34.8±17	0.01
	Presence of **stage 3 CAD-CHF	Absence of **CAD-CHF	*p value
Infliximab usage time	24 ±16.9	52±19.5	0.005
	Presence of †stage 1 and 2 CRD	Absence of †CRD	*p value
Golimumab usage time	48±0	33.4±12.7	0.00
	Presence of respiratory diseases	Absence of respiratory diseases	*p value
Infliximab usage time	28±18.3	53.2±19.3	0.043
Adalimumab usage time	23.5±17.3	47±29.7	0.05

*p<0,05: significant

**CAD-CHF: coronary artery disease - congestive heart failure, †CRD: chronic kidney damage

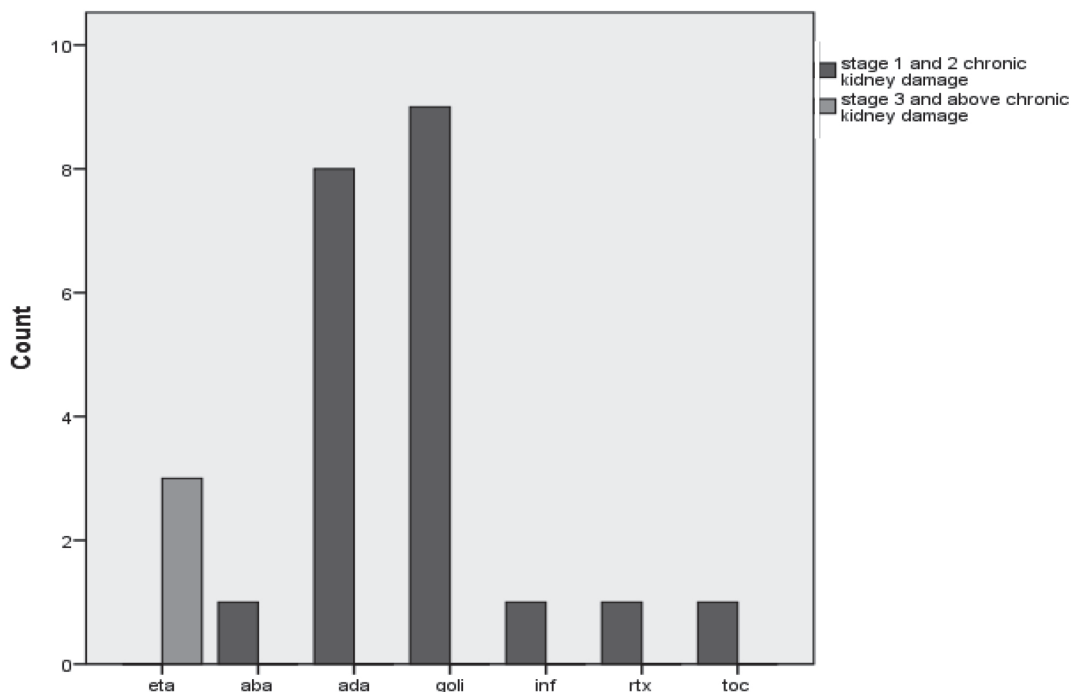


Figure 1. Biological drug distribution according to chronic kidney damage stages

Eta: Etanercept, **Aba:** Abatecept, **Ada:** Adalimumab, **Goli:** Golimumab **Inf:** Infliximab, **Rtx:** Rituximab, **Toc:** Tocilizumab

DISCUSSION

We examined the reasons for the switch in RA patients using biological drugs with regression analyses according to the clinical characteristics of the patients and the course of the disease. We showed that there is a relationship between drug survival times and older age, female gender, presence of hyperlipidemia, presence of chronic kidney damage, steroid using, pre-treatment ESR elevation, HBsAg positivity, and ACPA positivity.

In a meta-analysis by Souto *et al.*, a relationship was found that the female gender shortens drug survival (14). They attributed this to the increase in DAS-28 and HAQ values due to the increased frequency of fibromyalgia in women, and to changing the biological drug, which is assumed to be ineffective. In our study, although VAS global, ESR, DAS-28, and CDAI values were found to be higher in women at the end of 12 months when biologic therapy was most frequently changed, this was not associated with RA exacerbation.

Table 5. Multivariate COX regression analysis associated with variables affecting drug retention

	Odds Ratio (%95 confidence interval)	*p value
Age	-0.48 (0.23-0.97)	0.043
Female gender	-3.3 (1.09-10.3)	0.034
Presence of hyperlipidemia	-8.3 (2.12-32.5)	0.002
Chronic kidney damage	0.18 (0.06-0.57)	0.004
**ESR value before treatment	-1.03 (1.01-1.04)	0.000
†HbsAg pozitivity	-9.2 (2.4-35.3)	0.001
‡ACPA positivity	-2.9 (1.3-6.4)	0.005
Glucocorticoid using	-0.36 (0.17-0.76)	0.008

*p<0,05 : significant

**ESR: Erythrocyte sedimentation rate

†HbsAg: Hepatitis B virus surface antigen

‡ACPA: Against citrullinated protein

When we completed our study, we understood that the frequency of fibromyalgia was higher in women and this situation masked the remission and caused the change in medication and thus shortened drug survival.

Another factor that we investigated in our study was the age of the patients. In the study of Min Jung *et al.* with 682 Korean patients, it was stated that advanced age shortens the survival duration of biologic drugs. In this study, side effects, including drug-related infections, were more common in advanced age, and although it was not statistically significant, it was considered among the reasons for drug discontinuation (15). In a cohort study conducted by Mathieu *et al.* in France, they reported that the duration of etanercept use increased, but the duration of adalimumab use decreased in the elderly (16). In our study, a relationship was found between advanced age and biological drug survival, and adalimumab survival shortened with increasing age. This result is similar to the study of Mathieu *et al.* The reason for this is the discontinuation of biologic drugs due to the increasing frequency of life-threatening infections with advancing age.

Marchesoni *et al.* reported that comorbidities increase the drug survival (17). On the other hand, Markenson *et al.* reported in their study that comorbid conditions reduce the duration of etanercept treatment (18). The reason for this may be that other DMARDs are preferred over etanercept in conditions such as inflammatory bowel disease and uveitis (19). Soo Kyung Cho *et al.* showed that comorbidities such as diabetes, chronic pulmonary disease, mild liver disease, and baseline depression do not affect drug survival, while

peptic ulcer disease reduces the risk of discontinuation of TNF inhibitors. They explained this as the fact that patients using TNF inhibitors do not want to use oral medication (20). In our study, comorbidities affected the survival of drugs. We have demonstrated that drug survival is reduced in patients with LDL levels above 160 mg/dl for more than 6 months. The reason for this situation is that some biological agents cause hyperlipidemia more and therefore treatment change is needed. The reason for this situation is that some biological agents cause hyperlipidemia more and treatment change is needed because of this side effect. The most common biological drugs causing hyperlipidemia are Janus Kinase (JAK) inhibitors (21). Another remarkable biological drug in our study was tocilizumab. Singh *et al.* reported the relationship between tocilizumab and a significant increase in cholesterol levels (22). In addition, Alsulaim *et al.* also mentioned an increased cardiovascular risk due to tocilizumab-induced hyperlipidemia, although there is no clear evidence (23). In our study, we also observed a significant increase in the number of sensitive joints and CRP values in these patients, and we found that the drugs were switched due to ineffectiveness. In a study by Attar *et al.* in Saudi Arabia evaluating the relationship between hyperlipidemia and CRP values and disease activity in RA patients, they concluded that hyperlipidemia develops as a result of increased disease activity and inflammation. There are limited studies on this subject in the literature, some studies have shown a relationship between lipid profile and disease activity, and some have not found this relationship (24).

When we evaluated on a drug basis, we saw the effects of some comorbidities on the survival of some drugs. For example, the mean survival duration of rituximab was found to be significantly higher in patients with type 2 DM without CAD than in patients with concomitant CAD. This may be due to trying to control the increased disease activity due to high CRP levels in patients with type 2 DM without CAD. Stage 3 congestive heart failure is one of the reasons for discontinuation of biologic drugs and in our study, it resulted in discontinuation of infliximab treatment. The duration of adalimumab and infliximab use was shortened in the presence of respiratory tract diseases. The reason for this may be the necessity of changing the medication when lung involvement develops in RA.

Another comorbidity that affects drug survival, which we found in our study, is chronic kidney disease. In the presence of CKD, drug survival is prolonged. In the study of Soo Kyung Cho *et al.*, etanercept was reported to be safe and effective in CKD patients (25), Don BR. *et al.* reported that etanercept clearance in patients with end-stage renal disease was the same as in patients with normal renal function, and they observed no side effects (26). Therefore, etanercept survival time was prolonged in CKD cases in both studies. In accordance with the literature, etanercept has been used more frequently in our patients with stage 3 CKD. We explain this situation by the fact that safety and side effects concerns come to the fore in patients with advanced CKD. On the other hand, in our earlier stage CKD cases (stages 1 and 2), the treatment was changed due to non-compliance, and golimumab was preferred as the second biologic drug, as the patients demanded a drug with a longer dose range. We found that golimumab, which is used as a second drug in stage 1 and 2 CKD patients, prolongs the survival time significantly. VAS pain and VAS physician evaluation results were found to be significantly higher in patients with stage 1 and 2 CKD, and a significant relationship was found between unresponsiveness and switches.

Since hepatitis viruses play a role in the etiology of RA and affect the course of the disease and the drugs used (27,28), we also discussed hepatitis B and hepatitis C. In our study, we determined that HBsAg positivity lasting longer than 6 months shortens drug survival. In the literature, in a multicenter, retrospective study conducted by Carlino *et al.* on 486 patients, it was stated that the carrier of Hepatitis B core antigen significantly reduced the survival time of the first biological drug.

The reason for this was considered to be higher ESR and DAS-28 values in patients with hepatitis B core antigen positivity and unresponsiveness due to high disease activity (29). In our study, HAQ and VAS pain values were higher in patients with chronic HBsAg positivity. Therefore, drug change due to primary unresponsiveness was high in these patients. However, Zou *et al.* showed in their study that chronic hepatitis B infection did not have a significant effect on disease activity, synovitis or joint destruction in RA (30). Studies on the relationship between hepatitis B and RA are limited in the literature.

Although RF and/or ACPA positivity are associated with poor prognostic factors in RA, their effects on biologic drugs are not clear (31). Although Lin *et al.* found that abatacept survival increased in the first 3 years in ACPA positive patients, they reported that TNF- α inhibitors and tofacitinib's survival time decreased. Lin *et al.* could not prove the effect of ACPA positivity on rituximab survival (31). However, Sellam *et al.* stated that RF and ACPA positivity were associated with the survival of rituximab (32). On the other hand, Mulligen *et al.* showed that biologic drug survival increased in ACPA positive patients due to the inability to tapering the biologic treatments (33). In our study, it was determined that the survival time of infliximab was significantly reduced in these patients, especially in the first 2 years. In addition, we found that the number of seropositive patients using TNF inhibitors decreased in the first 2 years, and abatacept and rituximab were preferred as the second biologic agent in these patients. The fact that the most common cause of switch was unresponsiveness in our study suggested that seropositivity is a factor that reduces drug efficacy and causes switch.

Another poor prognostic factor affecting the prognosis of RA is high acute phase reactants (34). When we examined the effects of poor prognostic factors on the survival of biological drugs, we noticed that high ESR values shorten the duration of drug use. Marchesoni *et al.* reported that biological drug survival times were shortened due to side effects and ineffectiveness in patients with high ESR values (17). On the other hand, Flouri *et al.* reported that high CRP values before treatment prolong drug survival (35). Moreover; Kristensen *et al.* reported that patients with high CRP values were under control with biologic drugs, and accordingly, drug survival increased as treatment compliance increased (36). Relationships between drug

survival times and the number of synthetic DMARDs used, glucocorticoids and NSAIDs in RA continue to be investigated. Marchesoni *et al.* reported that the use of 4 or more DMARDs and 5 mg/day or more corticosteroids per day reduced the survival of biologic drugs. They reported that patients using multiple DMARDs had more resistant RA, which would be associated with the ineffectiveness of biologic drugs. The development of serious infection has been shown as the reason for the decrease in drug survival with the use of corticosteroids (17). On the contrary, Flouri *et al.* reported that low-dose glucocorticoid use is a protective factor in terms of drug survival (35). Similarly, Du Pan *et al.* reached the same conclusion, and stated that infusion reactions were prevented by the use of low-dose glucocorticoids, especially in patients using infliximab (37). In our study, we found a significant relationship between 3 or more DMARD experiences and biologic drug change, and the most common switch reason was ineffectiveness. However, we could not prove an effect on drug survival. The reason for this may be the decision to continue treatment with acceptable well-being in order to avoid adverse effects, including infections, especially in patients aged 75 years and older. We found that the use of glucocorticoids over 5 mg/day decreased drug survival. This situation can be explained by the increase of adverse events and infections with the use of glucocorticoids together with biologic drugs.

Methotrexate (MTX), a synthetic DMARD, is used extensively with TNF inhibitors. Kristensen *et al.* found a higher drug survival rate in patients using MTX concomitantly with TNF inhibitors. When compared to MTX, it was noticed that drug survival time could not be prolonged in patients using concomitant leflunamide, hydroxychloroquine, sulfasalazine with TNF inhibitors. Among the reasons that make methotrexate different, it can be said that its anti-rheumatic activity is strong and that it prevents the formation of immunopathogenic antibodies that can develop against TNF inhibitors (36). In our study, we did not observe a significant relationship between the use of MTX and the survival time of the biologic drug. We explain this situation with the fact that the patients could not tolerate MTX and did not want to use it, and therefore MTX treatment had to be stopped early.

The limitation of our study is the insufficient number of patients. In addition, due to the structuring in our electronic registration system, we had to exclude

many patients from the study because we could not fully access their data. Due to the difficulty in accessing patient information, patients who used biologic agents for the first time were included in the study. Therefore, the relationship between drug survival times, previous biological agent failure, and disease duration could not be evaluated.

CONCLUSION

It should be known that RA patients who cannot be controlled with synthetic DMARDs or who cannot use these drugs are switched to biological DMARD treatment and that RA is a difficult disease to manage. When starting biologic drugs in RA patients, some parameters may help predict drug survival. In the treatment of RA, achieving remission with the first biological therapy ensures the protection of the treatment options that we may need in the later stages of the treatment and increases the patient's comfort of life.

Declaration of conflicting interests: The authors declared no conflict of interest in the writing or publication of this article.

Financial statement: The authors have received no financial support for the research or authorship of this article.

Contribution: We would like to thank to Trakya University Faculty of Medicine Biostatistics and Medical Informatics Department Assoc. Dr. Fatma Nesrin TURAN and Dr. Instructor member Selçuk KORKMAZ. All authors have contributed significantly and are consistent with the content of the article.

Ethical Approval: Ethics Committee approval was obtained for our study with the protocol number of Trakya University Scientific Researchs Ethics Committee (TÜTF-BAEK) 2018/55 dated 19/02/18. It complies with the provisions of the Declaration of Helsinki (Brazil as revised in 2013).

REFERENCES

1. McInnes I. B, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017;389:2328–2337.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094–1108
3. Lipsky P. E. Rheumatoid arthritis (translation: S. Akar). Akkoç N, Biberoglu K. (Editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine Volume 2*. Istanbul: Nobel Medicine Bookstores;2013.

4. Smolen J. S, Aletaha D, Koeller M, Weisman M. H, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–1874.
5. Smolen J.S, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados et. al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *BMJ*. 2017;76:960–977.
6. Alptekin D. O. Current view of biological agents used in rheumatic diseases. *Bidder Journal of Medical Sciences*, 2011; Volume 3, Issue: 3, 41-49.
7. Keystone EC. Does anti-tumor necrosis factor- α therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis?: a review of longterm data. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1552-1562.
8. Koncz T, Pentek M, Brodsky V, Ersek K, Orlewska E, Gulacsi L. Adherence to biologic DMARD therapies in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*.2010;10(9):1367-11378.
9. Leon L, Rodriguez LR, Rosales Z, Gomez A, Lamas JR, Pato E et. al. Long-term drug survival of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(6):456-460.
10. Gulácsi L, Rencz F, Poór G, Szekanecz Z, Brodsky V, Baji P et.al. Patients' access to biological therapy in chronic inflammatory conditions; per capita GDP does not explain the intercountry differences. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):942-943.
11. Naffaa ME, Hassan F, Cohen AG, Merzon E, Green I, Saab A et. al. Factors associated with drug survival on first biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Rheumatol Int*. 2021;41(11):1905-1913.
12. Desai RJ, Rao JK, Hansen RA, Fang G, Maciejewski ML, Farley JF. Predictors of treatment initiation with tumor necrosis factor- α inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(11):1110-1120.
13. Mahlich J, Sruamsiri R. Persistence with biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis in Japan. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1509-1519.
14. Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):523-534.
15. Min Jung S, Lee SW, Song JJ, Park SH, Park YB. Drug Survival of Biologic Therapy in Elderly Patients With Rheumatoid Arthritis Compared With Nonelderly Patients: Results From the Korean College of Rheumatology Biologics Registry. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(1):81-88.
16. Mathieu S, Pereira B, Saraux A, Richez C, Combe B, Soubrier M. Disease-modifying drug retention rate according to patient age in patients with early rheumatoid arthritis: Analysis of the ESPOIR cohort. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):879-885.
17. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F et. al. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:837-846.
18. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J et. al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1273-1281.
19. Rubbert-Roth A, Szabó MZ, Kedves M, Nagy G, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Autoimmun Rev*. 2019;18(12):102398.
20. Cho SK, Sung YK, Choi CB, Bae SC. Impact of comorbidities on TNF inhibitor persistence in rheumatoid arthritis patients: an analysis of Korean National Health Insurance claims data. *Rheumatol Int*. 2012;32(12):3851-3856.
21. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25-36.
22. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD008331.
23. Alsulaim T, Alhassan N, Khalil H, Almutlaq A. Tocilizumab Effect on Lipid Profile in Correlation to Cardiovascular Events: A Retrospective Cohort Study. *Int J Rheumatol*. 2021;2021:5535486.
24. Attar SM. Hyperlipidemia in rheumatoid arthritis patients in Saudi Arabia. Correlation with C-reactive protein levels and disease activity. *Saudi Med J*. 2015;36(6):685-691.
25. Cho SK, Sung YK, Parki S, Bae SC. Etanercept treatment in rheumatoid arthritis patients with chronic kidney failure on predialysis. *Rheumatol Int*. 2010;30(11):1519-1522.
26. Don BR, Spin G, Nestorov I, Hutmacher M, Rose A, Kaysen GA. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol*. 2005;57(11):1407-1413.
27. Riccio A, Tarantino G. Hepatitis C virus-related arthritis and rheumatoid arthritis: could they be different aspects of the same disease?. *Int J Immunopathol Pharmacol*. Jan-Mar 2012;25(1):293-296.
28. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(5):470-475.
29. Carlino G, Fornaro M, Santo L, Bucci R, Semeraro A, Quarta L et. al. Occult HBV infection may negatively impact on drug survival in patients with rheumatoid arthritis on treatment with a first biologic drug. An appraisal from the Biologic Apulian Registry (BIOPURE). *Reumatismo*. 2019;71(1):24-30.
30. Zou CJ, Zhu LJ, Li YH, Mo YQ, Zheng DH, Ma JD et. al. The association between hepatitis B virus infection and disease activity, synovitis, or joint destruction in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(6):787-795.
31. Lin CT, Huang WN, Tsai WC, Chen JP, Hung WT, Hsieh TY et. al. Predictors of drug survival for biologic and targeted synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: Analysis from the TRA Clinical Electronic Registry. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250877.
32. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, Abbed K, Combe B, Loët XL et. al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):933-938.
33. Mulligen EV, Ahmed S, Weel AEAM, Hazes JMW, Mil AHM-VDHV, Jong PHP. Factors that influence biological survival in rheumatoid arthritis: results of a real-world academic cohort from the Netherlands. *Clin Rheumatol*. 2021;40(6):2177-2183.

34. Han X, Lobo F, Broder MS, Chang E, Gibbs SN, Ridley DJ et. al. Persistence with Early-Line Abatacept versus Tumor Necrosis Factor-Inhibitors for Rheumatoid Arthritis Complicated by Poor Prognostic Factors. *J Health Econ Outcomes Res.* 2021;8(1):71-78.
35. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L, et. al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Feb;43(4):447-457.
36. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):174.
37. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):560-568.

Erciyes Üniversitesi Öğrencilerinde Sigara İçme Durumunun 1985–2019 Yılları Arasındaki Değişimi

Change of Smoking Prevalence Among Erciyes University Students Between 1985-2019

Raşit DURSUN¹, Hasan DURMUŞ², Elçin BALCI³, Yunus DENİZ⁴, Nihat KÖYLÜCE⁵, Osman GÜNAY³

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁵ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi öğrencileri arasında sigara kullanım durumu ile nikotin bağımlılığı düzeyini saptamak ve elde edilen verilerin ilgili bölüm ve araştırmacılar tarafından 1985 ve 2005 yıllarında yapılan önceki çalışmalarla karşılaştırarak, tütün kullanma durumundaki değişimi değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu kesitsel Araştırma 2018-2019 eğitim döneminde, Erciyes Üniversitesi Tıp, Mühendislik ve İlahiyat fakültelerinde okuyan öğrenciler üzerinde yapıldı. Örneklem büyüklüğü 1500 kişi olarak hesaplandı. Veri toplama aracı olarak, araştırmacılar tarafından hazırlanan ve 48 sorudan oluşan anket formu ve altı sorudan oluşan Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) kullanıldı.

Bulgular: Çalışma 1348 öğrenci ile tamamlandı. Sigara kullanım oranı kadınlarda %6.3 ve erkeklerde %28.0 ve toplamda %16.1 olarak bulundu. Bölümlere göre en yüksek sigara içme oranı %25.9 ile mühendislik fakültesinde görüldü. Tıp fakültesi ve ilahiyat fakültelerinde sigara içme oranları sırasıyla %13.9 ve %5.0 olarak bulundu. Erkeklerde nikotin bağımlılık düzeyi yüksek ve çok yüksek olanların oranı %17.6 ile kadınların %6.4'lük oranından anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.027$). Toplam FNBT puan ortalaması 3.06 ± 2.32 idi. Genel anlamda sigara kullanım sıklığı değerlendirildiğinde; 1985 yılında % 29.8 (E: 33.90, K: 12.20) ve 2005 yılında % 16.7 (E: 25.60, K:5.10) iken, 2019 yılına gelindiğinde % 16.1 (E: 28.0, K:6.3) olmuştur.

Sonuç: Erciyes Üniversitesi öğrencilerinde sigara kullanım oranı öğrenci profilinin değişimine bağlı olarak etkilenmektedir. Her ne kadar alınan önlemler ile bir dönem sigara kullanımı düşmüş olsa da 2019 yılında, cinsiyet bazında; hem kadın, hem de erkeklerde sigara içme oranında bir yükselme olduğu söylenebilirken genel kullanım oranında ise düşüş görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Bağımlılık, Fagerström, Nikotin, Öğrenci, Sigara, Üniversite

Abstract

Objective: Aim of this study is to determine the smoking behaviours and nicotine dependence among Erciyes University students and assess of the change in smoking status by comparing with previous studies which was performed same department and researchers in 1985 and 2005.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted on students studying at Erciyes University Faculty of Medicine, Engineering and Theology in the 2018-2019 academic year. The sample size was calculated as 1500 students. A questionnaire consisting of 48 questions prepared by the researchers and the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) consisting of six questions were used as data collection tools.

Results: The study was completed with 1348 students. The rate of smoking was 6.3% among women and 28.0% among men, and 16.1% in total. Among departments, the highest smoking rate was seen in engineering faculty with 25.9%. Smoking rates in medical faculties and theology faculties were 13.9% and 5.0%, respectively. The rate of those with high and very high nicotine dependence levels among men was significantly higher than women, respectively 17.6% and 6.4% ($p=0.027$). The mean total FTND score was 3.06 ± 2.32 . Assessing frequency of smoking; it was 29.8% (M: 33.90, F: 12.20) in 1985, 16.7% (M: 25.60, F: 5.10) in 2005 and 16.1% (M: 28.0, F: 6.3) in 2019.

Conclusion: In conclusion, the rate of smoking among Erciyes University students is affected by the change in the student profile. Although smoking has decreased for a while with the tobacco control strategies, it can be said that there has been an increase trend of smoking both men and women in 2019 but there is decrease in the general usage rate.

Keywords: Addiction, Fagerström, Nicotine, Smoking, Students, University

Yazışma Adresi: Raşit DURSUN, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Telefon: 05549182145 **e-mail:** rasitdursun12@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-7641-7801, 0000-0001-5719-1475, 0000-0003-3203-198X, 0000-0003-0525-8986, 0000-0003-0079-3189, 0000-0001-7131-2253

Geliş tarihi: 08.02.2022

Kabul tarihi: 25.04.2022

DOI: 10.17517/ksutofd.1069978

GİRİŞ

Dünya genelinde her yıl 8 milyondan fazla tütün kullanımına bağlı ölüm gerçekleşmektedir (1). Tütün kullanımı dünya üzerinde erken ölümlerin nedenleri arasında bulunur; iskemik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, alt solunum yolu enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tüberküloz, trakea, bronş ve akciğer kanserine direkt etki etmektedir (2). Küresel Tütün Atlası verilerine göre 2008-2016 yılları içerisinde Türkiye’de erkek nüfusun %44.1’i, kadın nüfusun ise %19.2’si tütün ürünleri kullanmakta olup tütün ürünleri kullanan bireylerin %40.9’u 15-24 yaş arası gençlerdir (3). Güncel olarak 2019 yılında Türkiye’de tütün kullanma durumu erkeklerde %44.8, kadınlarda ise %18.1’dir (4). Tütün ürünleri arasında en yaygın kullanılan sigaradır ve bu nedenle tütün ve sigara sözcükleri çoğu kez birbirinin yerine kullanılmaktadır. Türkiye’de de en çok sigara olmak üzere nargile, az miktarda puro ve pipo ile yerel olarak sarma tütün ve Maraş otu tüketilmektedir (5).

Sigaraya başlama-deneme yaşı toplumdan topluma değişmekle birlikte genel olarak her 10 sigara içen kişiden 9’u sigaraya 18 yaşından önce ve neredeyse tamamı (%99) 26 yaşından önce başlamaktadır (6). Türkiye’de de benzer şekilde sigara içenlerin çoğunluğunun adolesan dönemde başladığı görülmektedir (7,8). Gençlik döneminde okul performansında düşme, sosyal olarak kendini kabul ettirme, düşük sosyoekonomik durumun getirmiş olduğu sigara konusunda yetersiz bilgi, okul aile ve karşı cinsle yaşanan problemler gibi etkilerin tütün, alkol ve madde kullanımını artırdığı düşünülmektedir (9). Üniversite öğrencilerinde depresyon yaygın bir ruh sağlığı bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumun sigaraya başlama ve kullanmada etkili bir faktör olduğu düşünülmektedir (10).

Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün hazırladığı Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi’ni 2004 yılı Nisan ayında imzalamıştır. Bu sözleşme 2004 yılı Kasım ayında TBMM (Türkiye Büyük Millet Meclisi) tarafından da onaylanmıştır. DSÖ’nün ülkelere yol göstermek adına önerdiği, tütün kontrolü konusunda etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış altı temel strateji (MPOWER: Monitor, Protect, Offer, Warn, Enforce, Raise) ülkemizde de mevcut yasal düzenlemelerle daha fazla karşılanı hale gelmiştir (11). “Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun” ile tütün ürünlerinin kapalı ortamlarda kullanılmamasına ilişkin müdahalelerin kapsamı genişletilmiştir. Yasa, tütün mamullerinin kullanımını özendirici reklam, tanıtım ve teşvik kampanyalarından etkilenmenin önlenmesi, temiz hava soluma hakkının korunması, 18 yaşından küçükler tütün ürünleri satılmasının yasaklanması ve

tütünsüz yaşam normunun geliştirilmesine ilişkin müdahaleleri içermektedir. Bu yasanın kabulü ve uygulanmaya başlamasıyla Türkiye Orta doğu ve Orta Asya’da ilk dumanlı hava sahasına sahip ülke olmuştur (12). Son olarak 2019 yılı itibari ile tütün ürünlerinin ambalajlanmasına ve tütün kullanımını artıracak, inhalasyonu kolaylaştıracak katkı maddeleri ve uyarıcı bileşikler kullanılmasına yönelik yeni kısıtlamalar getirilmiş olup Türkiye tütün ile mücadele kapsamında gerekli stratejilerin hepsini uygulayan ülkelerden birisidir (12,13). Bu araştırma Erciyes Üniversitesi öğrencileri arasında sigara kullanım durumu ile nikotin bağımlılığı düzeyini saptamak ve elde edilen verilerin ilgili bölüm ve araştırmacılar tarafından 1985 ve 2005 yıllarında yapılan daha önceki çalışmalarla karşılaştırarak, tütün kullanma durumundaki değişimi değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kesitsel araştırma 2018-2019 eğitim döneminde, Erciyes Üniversitesi Tıp, Mühendislik ve İlahiyat fakültelerinde okuyan öğrenciler üzerinde yapıldı. Bu fakültelerin tercih edilmesinin nedeni, bölüm ve koordinatör araştırmacı tarafından 1985 ve 2005 yıllarında yapılan çalışmaların bu fakültelerde yapılması ve üniversitenin fen, sosyal ve sağlık bilimleri ile ilgili birimlerinin daha iyi temsil edilebilmesidir. Bu fakültelerde okuyan toplam öğrenci sayısının 13438 olduğu belirlenmiştir. Epi-info programı ile sigara kullanma sıklığının %30, hata payı %5, desen etkisi 3 ve güven aralığı 0.95 alınarak, minimum örneklem büyüklüğü 945 olarak belirlenmiştir (4). Okula devam etmeyen veya başka bir nedenle okulda bulunamayan öğrenciler olacağı düşünülerek hesaplanan değer yaklaşık 1.5 katı olacak şekilde 1500 öğrencinin örnekleme alınması planlanmıştır. Fakülte-deki öğrenci sayısına göre tabakalandırma yapılmamış olup her fakülteden yaklaşık 500 öğrencinin çalışmaya alınması planlanmıştır. Fakültelerde çalışmaya alınacak kişiler için örnekleme yöntemine gidilmemiş olup gönüllülerin katılımı ile çalışma yürütülmüştür. Araştırmacılar ilgili fakülteleri ziyaret etmiş ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireylere anket uygulanmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 03.04.2019 tarihinde 2019/248 numarası ile etik onay ve ilgili fakültelerin dekanlıklarından idari izin alınmıştır.

Veri toplama aracı olarak, araştırmacılar tarafından hazırlanan ve 48 sorudan oluşan anket formu ile altı sorudan oluşan Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi kullanılmıştır. Anket formundaki soruların 19 tanesi öğrencilerin sosyodemografik özellikleri, 13 tanesi sigara kullanımı ve 22 tanesi nargile kullanımı ile ilgiliydi.

Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi'ndeki sorulara verilen cevaplar toplam on puan üzerinden değerlendirilmektedir. 0–2 puan çok düşük, 3–4 puan düşük, 5 puan orta, 6–7 yüksek, 8–10 puan çok yüksek derecede bağımlılık olarak değerlendirilmektedir (14,15).

Öğrenciler sınıflarında ziyaret edilerek, araştırma hakkında bilgilendirildi ve tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine dair yazılı onam belgesi alındı. Araştırmaya katılmayı kabul eden öğrencilere anket ve ölçek dağıtıldı. Anket ve ölçek, araştırmacıların gözleminde öğrenciler tarafından cevaplandırıldıktan sonra toplandı. Yapılan ziyaretlerde sınıfta bulunamayan 98 ve araştırmaya katılmayı kabul etmeyen 43 kişi araştırma kapsamından çıkarıldı. Anketi uygulayan 11 kişinin ise verdiği cevaplar yetersiz olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Toplam 1348 öğrenci ile ulaşılmaya planlanan öğrenci sayısının % 89.8'inin katılımıyla araştırma tamamlandı.

Verilerin analizi IBM SPSS programı versiyon 25.0 yardımıyla yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenlerde ortalama ve standart sapma ve kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde istatistikleri ile verilmiştir. Sigara kullanma oranları ile sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması Pearson Ki-kare testi kullanılarak yapılmış olup $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan öğrencilerden 741'i kadın, 607'si erkekti. Kadın öğrencilerin oranı %55.0 bulundu. Katılımcıların %78.9'unu 20 ve üzeri yaştaki öğrenciler oluşturuyordu. Öğrencilerin büyük bir kısmı ailesinin yanında ya da yurttta kalmaktadır. Ailesinin yanında kalanların oranı %39.2 iken, yurttta kalanların oranı %39 bulunmuştur. Katılımcıların anne ve babalarından öğrenim düzeyi ortaokul ve üzeri olanların oranı sırasıyla %58.2 ve %78.7 bulunmuştur. Öğrencilere ait sosyodemografik özellikler **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Öğrencilerin sigaraya başlama yaşı 16.8 ± 2.6 ve günlük ortalama tüketilen sigara miktarı ise 12.7 ± 7.4 'tür. Genel olarak sigara kullanım oranı %16.1 iken içip bırakmış olanların oranı % 7.9'dur.

Erkek öğrencilerde halen sigara içiyor olma ve içip bırakmış olmanın daha yaygın olduğu görülmüş olup sırasıyla %28.0 ve %10.4'tür. Kadın öğrencilerde halen içiyor olanların ve içip bırakanların oranları sırasıyla %6.3 ve %5.7'dir. Erkek öğrenciler kadın öğrencilere göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda sigara içmektedirler ($p < 0.001$, **Tablo 2**).

Araştırmaya alınan fakülteler baz alındığında sigara kullanım oranının % 25.9 ile mühendislik fakültesinde en fazla olduğu görülmektedir. Bu oran tıp ve

Tablo 1. Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Sosyo-Demografik Özelliklerinin Dağılımları

Sosyo-Demografik Özellikler (n=1348)		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	607	45.0
	Kadın	741	55.0
Yaş	20'nin altı	284	21.1
	20 ve üzeri	1064	78.9
En Uzun Süre Yaşanılan Yer	İl Merkezi	876	65.0
	İl Merkezi Dışı	472	35.0
Kaldığı Yer	Ailesinin yanı	529	39.2
	Yurt	526	39.0
	Arkadaşlarıyla Evde	204	15.1
	Evde Yalnız	52	3.9
	Akraba Yanında	18	1.3
	Diğer	19	1.4
Baba Öğrenim	İlkokulu Bitirmemiş	26	1.9
	İlkokul	262	19.4
	Ortaokul ve Üzeri	1060	78.7
Anne Öğrenim	İlkokulu Bitirmemiş	95	7.1
	İlkokul	468	34.7
	Ortaokul ve Üzeri	785	58.2
Toplam		1348	100.0

ilahiyat fakültelerinde sırasıyla %13.9 ve % 5.0'dir. Zaman geçtikçe sigaraya başlama oranının arttığı, 2'den daha yüksek sınıflarda sigara içme oranının, 2 ve altı sınıflara göre daha yüksek olduğu ve oranların sırasıyla %21.1 ve %12.9 olduğu görülmektedir (**Tablo 2**).

Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) puan ortalaması 3.06 ± 2.32 olarak bulunmuştur. Erkek öğrencilerde orta düzey bağımlılık oranı % 12.4 bulunurken, yüksek ve çok yüksek düzey bağımlılık oranı % 17.6 bulundu. Kadın öğrencilerde ise orta ve yüksek-çok yüksek düzey bağımlılık oranı sırasıyla %4.3 ve %6.4 bulundu. Erkek sigara kullanıcılarında bağımlılık seviyesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi. (**Tablo 3**).

Halen sigara içmekte olan 217 kişiden 124'ü sigara kullanmaya onsekiz yaşından önce başladığını belirtmiştir. Bağımlılık düzeyi açısından bakıldığında da bu öğrencilerde nikotin bağımlılık düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Onsekiz yaşından önce sigaraya başlayanların % 33.9'unu orta ve daha yüksek düzeyde bağımlı kişiler oluştururken, onsekiz yaşından sonra sigaraya başlayan öğrencilerde bu oran % 15.1 bulunmuştur (**Tablo 3**).

Öğrencilerin cinsiyete göre sigara kullanım durumlarının 1985-2019 yılları arasındaki dağılımı ise **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

Erkek öğrencilerde sigara kullanım sıklığının kadın öğrencilere göre anlamlı şekilde fazla olduğu görülmektedir. Hem kadın hem de erkeklerde ayrı ayrı sigara içme oranının artmış olmasına rağmen kadın cinsiyeteki öğrenci sayısında artmaya bağlı olarak toplam sigara kullanımının azaldığı görülmektedir (**Şekil 1**).

TARTIŞMA

Çalışmamız özellikle genç yaş grubundaki öğrencilerde sigara kullanım alışkanlıklarını ve bağımlılık düzeylerini incelemesi; ayrıca daha önce aynı üniversitede ve fakültelerde bölümümüzce yapılmış iki çalışmayla birlikte 34 yıllık bir süreçteki değişim trendini göstermesi ile literatüre katkı sağlamaktadır.

Tablo 1'de görüldüğü gibi kadın öğrenci sayısı erkek öğrenci sayısından daha fazladır. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda erkek ve kadın öğrencilerin oranları sırasıyla 1985'te %80.9 ve %19.1; 2005'te %56.7 ve %43.3 iken, 2019 yılında yapılan çalışmada bu oran %45.0 ve %55.0'dır (16,17). Yıllar içinde çalışmalara dahil olan kadın cinsiyet oranının arttığı görülmektedir.

Genel anlamda sigara kullanım sıklığı değerlendirildiğinde; 1985 yılında %29.8 olduğu 2005 yılında yapılan çalışmada sigara kullanım sıklığı %16.7 iken, 2019 yılına gelindiğinde % 16.1 olduğu görülmektedir (16).

Tablo 2. Katılımcıların Bazı Sosyodemografik ve Kayıtlı Olduğu Bölüm Özelliklerinin Sigara Kullanma Durumu ile İlişkisi

	n	Sigara Kullanma Durumu			X ² - p
		Hiç İçmemiş	İçip Bırakmış	Halen İçiyor	
Cinsiyet		Sayı - %	Sayı - %	Sayı - %	
Erkek	607	374 - 61.6	63 - 10.4	170 - 28.0	X ² =137.28 p<0.001
Kadın	741	652 - 88.0	42 - 5.7	47 - 6.3	
Fakülte					
Tıp	511	399 - 78.1	41 - 8.0	71 - 13.9	X ² =77.324 p<0.001
Mühendislik	499	324 - 64.9	46 - 9.2	129 - 25.9	
İlahiyat	338	303 - 89.6	18 - 5.3	17 - 5.0	
Ailede Sigara İçen					
Var	639	461 - 72.1	52 - 8.1	126 - 19.7	X ² =12.596 p=0.002
Yok	709	565 - 79.7	53 - 7.5	91 - 12.8	
Sınıf					
≤ 2	821	658 - 80.1	57 - 6.9	106 - 12.9	X ² =19.669 p=0.001
> 2	527	368 - 69.8	48 - 9.1	111 - 21.1	
Toplam	1348	1026 - 76.1	105 - 7.8	217 - 16.1	

Tablo 3. Öğrencilerin Bağımlılık Düzeyi Durumları

	n	Nikotin Bağımlılık Düzeyi			X ² - p
		Düşük - Çok Düşük	Orta	Yüksek - Çok Yüksek	
Cinsiyet		Sayı - %	Sayı - %	Sayı - %	
Erkek	170	119 - 70.0	21 - 12.4	30 - 17.6	X ² =7.210, p= 0.027
Kadın	47	42 - 89.4	2 - 4.3	3 - 6.4	
Başlangıç Yaşı					
<18	124	82 - 66.1	16 - 12.9	26 - 21.0	X ² =10.299, p= 0.006
≥18	93	79 - 84.9	7 - 7.5	7 - 7.5	
Toplam	217	161 - 74.2	23 - 10.6	33 - 15.2	

Tablo 4. Erciyes Üniversitesi Öğrencilerinde 1985 – 2019 Yılları Arasındaki Sigara İçme Durumu

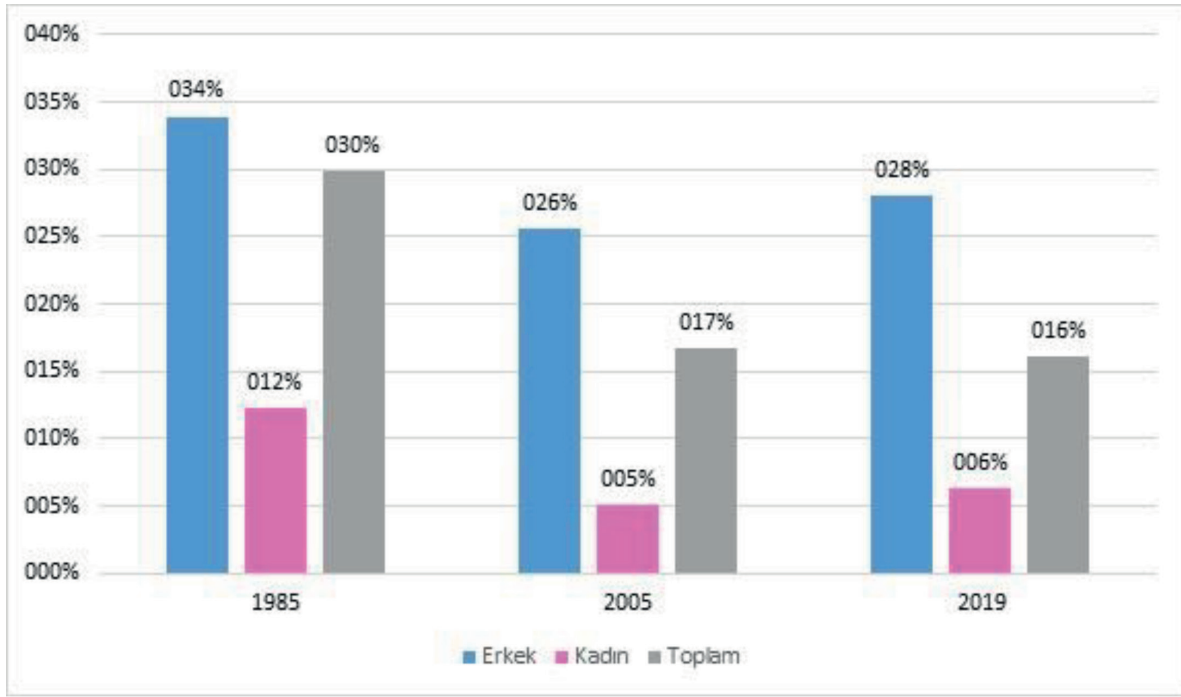
Cinsiyet	Sigara İçme Durumu	1985		2005		2019	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	İçiyor	247	33.9	152	25.6	170	28.0
	İçip Bırakmış	51	7.0	79	13.3	63	10.4
	Hiç İçmemiş	430	59.1	363	61.1	374	61.6
	Toplam	728	100.0	594	100.0	607	100.0
Kadın	İçiyor	21	12.2	23	5.1	47	6.3
	İçip Bırakmış	5	2.9	14	3.1	42	5.7
	Hiç İçmemiş	146	84.9	418	91.8	652	88.0
	Toplam	172	100.0	455	100.0	741	100.0
Toplam	İçiyor	268	29.8	175	16.7	217	16.1
	İçip Bırakmış	56	6.2	93	8.9	105	7.8
	Hiç İçmemiş	576	64.0	781	74.4	1026	76.1
	Genel Toplam	900	100.0	1049	100.0	1348	100.0

Yine geçmiş yıllarda olduğu gibi cinsiyet sigara kullanımını önemli ölçüde etkileyen faktörlerden biriydi.

2015 yılında Oğuz S. ve arkadaşları tarafından Türkiye'de başka bir üniversitede yapılmış çalışmada genel sigara içme oranı %20.6, erkeklerde %43.2 ve kadınlarda %10.5 olarak bulunmuştur (18). Türkiye'nin batı bölgesinde 2015 yılında yapılan başka bir çalışma da erkek öğrencilerin %51.7'si, kadın öğrencilerin %15.2'sinin sigara içtiği bulunmuştur (19). Merih YD ve ark tarafından yapılan sistematik derlemede; Türkiye'de üniversite öğrencileri arasında sigara içme düzeyinin kadınlarda %2.8 ile %51.3, erkeklerde ise %16.7 ile %60.4 arasında değiştiği görülmektedir. Aynı çalışmada yıllar içinde sigara içme trendinde ki değişim incelenmiş olup 2003-2008 yılları arasında yaklaşık üç öğrenciden birisi sigara içerken daha sonra sigaraya yönelik politikaların genişlemesiyle bu oran 2014 yılında %22.5 kadar gerilemiştir (20). Üniversite öğrencilerinde sigara içme ora-

nının yapılan çalışmalarda bu kadar geniş aralıkta olmasının sebebi; örnekleme seçilen bölümlerde bulunan öğrencilerin farklı alışkanlıklarının olmasından kaynaklanıyor olabilir. Tıp fakültelerinde okuyan öğrenciler üzerinde yapılan çalışmalarda daha düşük oranlar tespit edilirken, genel katılımlı yapılan araştırmalarda daha yüksek sigara içme alışkanlığı tespit edilmektedir (20-23). Bizim çalışmamızda da ilahiyat fakültesinde sigara içme oranı %5 ile en düşük olup genel ortalamayı etkilemektedir. İlahiyat fakültesinin çalışmaya dahil edildiği başka bir çalışmada sigara içme oranı %2 gibi düşük bir oranla karşımıza çıkmakta ve bu fakültede öğretim gören öğrencilerde dini inançların sigara içme oranını etkilediği düşünülmektedir (24,25).

Ailede sigara içen kişi ya da kişilerin bulunması bireyin sigara kullanımında etkili faktörlerden biridir. Çalışmamızda ailesinde sigara kullanan bireylerin bulunduğu grupta sigara içme oranı anlamlı biçimde daha



Şekil 1. Yıllara ve Cinsiyete Göre Sigara Kullanım Oranları

yüksekti. Birçok öğrencinin de on sekiz yaş altında sigara kullanmaya başladığı göz önünde bulundurulursa; bu durum, toplumun şekillenmesinde ailenin önemini gözler önüne sermektedir. Anne babanın rol model olduğu ve çocuğun çoğu zaman anne babanın davranışını taklit ettiği bilinmektedir. Adölesanlar üzerinde yapılan bir çalışma anne babası sigara içen çocukların, anne babası sigara içmeyenlere göre 4 kat daha fazla sigara içmeye başladığını göstermiştir (26). Yine 58 araştırmanın dahil edildiği bir meta-analizde anne ve babanın sigara içmesinin çocuğun sigaraya başlaması üzerine etkisi incelenmiş ve her iki ebeveyninde sigara içiyor olması çocuklarda sigaraya başlamayı 2.73 (Güven Aralığı: 2.28–3.28) kat artırmaktadır. Bu çalışmada dikkat çeken başka bir sonuç ise annenin tek başına sigara içiyor olması, çocuklarda sigara içme riskini, babanın tek başına sigara içiyor olmasından daha fazla artırmakta olup risk annede 2.19 (Güven Aralığı: 1.73–2.79) katken babada 1.66 (Güven Aralığı: 1.42–1.94) kattır.

Sigaraya başlama yaşı incelendiğinde, araştırmaya katılan katılımcıların çoğunluğunun 18 yaşından önce sigara başlamış olduğu görülmektedir. 1985'te yapılan çalışmada 16.9; 2005'te yapılan çalışmada 16.8 bulunan ortalama sigaraya başlama yaşının; 2019 yılında 16.8 olduğu belirlenmiştir (16). Küresel yetişkin tütün araştırmasında Türkiye'de 2012 yılı verilerine göre sigaraya başlama yaşı 17.2 (kadın: 18.1, erkek: 16.9) olarak belirlenmiştir (28). Merih YD. ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik derlemede sigaraya başlama

yaşının 15 - 18 aralığında olup üniversite döneminde zaman içinde sigara içme oranının arttığı görülmektedir (20). Bu durum; yasal olarak tespit edilmiş on sekiz yaşın altına sigara satışı yasağının suiistimal edildiğini ve bazı ailelerin çocukların sigaraya ulaşımı konusunda ihmalkâr davrandığını akla getirmektedir. Bu durumun engellenmesi adına ailelerin bilinçlendirilmesi ve satıcılara yönelik gerekli ve etkili denetim ve yaptırımların uygulanması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda erkek öğrencilerde bağımlılık düzeyi kadın öğrencilere göre daha yüksekti. Buna rağmen, genel tabloya bakıldığında sigara içen öğrencilerin % 74.2'sini düşük ve çok düşük bağımlılık seviyesindeki kullanıcılar oluşturmaktadır. Üniversite öğrencilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da FNBT puan ortalaması 3.29 ± 2.67 olarak bulunmuş olup, %56.4'ü hafif, %30.9'u orta ve %12.7'si yüksek derece sigara bağımlıdır (29). 2010 yılında üniversite öğrencilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada sigara içme oranının %37.2 ve FNBT puan ortalamasının 5.8 ± 2.7 gibi yüksek bir oranda olduğu görülmüştür (30). Öğrenci ve akademisyenlerin birlikte değerlendirildiği başka bir çalışmada; öğrencilerin FNBT puan ortalaması 4.1 ± 1.9 , akademisyenlerin ise 6.6 ± 2.3 olarak bulunmuştur (31). Bununla birlikte 338566 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada; FNBT puanının 50 yaşına kadar yaşla birlikte arttığı, alkol alanlarda ve erkeklerde daha yüksek olduğu gösterilmiş ve özellikle erkeklerde erken sigaraya başlangıcı olanlarda daha yüksek nikotin bağımlılığı

tespit edilmiştir (32). Sigaraya başlama yaşıyla bağımlılık düzeyi ilişkisine bakıldığında 18 yaşından önce sigaraya başlayan öğrencilerde bağımlılık düzeyi daha yüksektir. Aile hekimi polikliniğine başvuran hastalarla yapılan bir araştırmada; nikotin bağımlılık seviyesi düşük olan bireylerin yalnızca %18.5'i on beş yaş altında sigara kullanmaya başladığı, orta ve yüksek düzeyde nikotin bağımlılığı bulunan bireylerin % 43.2'si on beş yaş altında sigara kullanmaya başladığı belirtilmiştir (33). Nikotin bağımlılığın yaş, cinsiyet, alkol alımı gibi nedenlerden etkilendiği gibi bölgesel olarak da farklı sonuçlarının olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda nispeten düşük nikotin bağımlılığı olduğu ve erken yaşta sigaraya başlayanlarda literatürle uyumlu olarak yüksek bağımlılık düzeyleri olduğu söylenebilir.

Umut vaat edici ve üzerinde durulması gereken durumlardan biri ise çalışmaya katılan öğrencilerin %7.8'inin sigarayı bırakabilmiş olmasıdır. Kars ili merkezinde üniversite öğrencilerinde sigara kullanım sıklığı ve risk faktörlerini araştırmaya yönelik bir çalışmada içip bırakanlarda bu oran %6.1 bulunurken; Kırklareli Üniversitesi öğrencileri arasında sigara, alkol ve madde kullanım sıklığını saptamaya yönelik bir başka çalışmada %3.3 olarak tespit edilmiştir (34,35). Genç yaş grubunda sigarayı bırakabilmiş olmak, gelecekte oluşacak sigaraya bağlı sağlık sorunlarını ve sigaraya bağlı ölümleri azaltmakta faydalı olacaktır. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda öğrencilerin sigara bırakma nedenlerinin, nasıl bıraktıklarının, bırakma sürecinde yardım aldığı kuruluşların ve bu süreçte karşılaştığı sorunların irdelenmesi; hem bu konuda politika yapıcılara hem de sigarayı bırakmak isteyen sigara kullanıcılarına yol gösterici olacaktır.

Araştırmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yönleri

Çalışma için sadece üç adet fakültenin seçilmiş olması, örneklemin cinsiyet ve yaş gruplarına göre tabakalanmamış olması her ne kadar çalışmanın kısıtlılığı olarak karşımıza çıksa da 1985'den 2019 yılına kadar 34 yıllık sürede aynı fakültelerde tekrarlayan şekilde yürütülmüş olması sebebiyle benzer öğrenci profillerinin yıllar içinde sigara kullanımını karşılaştırma açısından güçlü bir çalışmadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak Erciyes Üniversitesi öğrencilerinde sigara kullanım oranı öğrenci profilinin değişimine bağlı olarak etkilenmektedir. Her ne kadar alınan önlemler ile 1985'ten 2005 yılına kadar sürede sigara kullanımını düşmüş olsa da; cinsiyet baz alındığında 2019 yılında hem kadın hem de erkeklerde sigara içme oranı 2005 yılına oranla yükselmiş durumdadır, genel sigara içme oranında ise düşüş gözlenmektedir. Çalışmamıza katılan 105 öğrencinin ise sigarayı bırakabilmiş olması

umut vaat edicidir. Yeni tedbirlerin alınması konusunda politika yapıcıların harekete geçmesinin bu konuda fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Genç yaşta sigaraya başlayan bireylerin bağımlılıklarının daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup, bu durum, genç yaş grubundaki kişilere, sigaraya başlamayı engelleyecek tedbirlerle birlikte, bırakmayı da teşvik eden eğitim ve sağlık programlarının artırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Sağlık ve eğitim imkânlarıyla üniversitenin, bunun en iyi uygulanacağı kurumlardan biri olduğu kanısındayız. Bu nedenle genç yaş grubuna yönelik yapılacak sigara karşıtı çalışmalar ile sigaraya başlamanın engellenmesi hem bu bireyler için faydalı olacak hem de gelecek nesiller adına bilinçli ve sağlıklı bir toplum oluşmasına katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.04.2019 tarihinde 2019/248 numarası ile etik onay ve ilgili fakültelerin dekanlıklarından idari izin alınmıştır.

Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı: Yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan ederler

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Fikir / Konsept: R.D.,E.B.,O.G. Tasarım: R.D.,E.B.,O.G. / Veri Toplama: R.D.,N.K.,Y.D. / Analiz: R.D.,H.D.,E.B.,Y.D.,N.K.,O.G. / Literatür incelemesi: R.D.,H.D.,E.B.,Y.D.,N.K.,O.G. /Makalenin yazılması: R.D.,H.D.,E.B.,Y.D.,N.K.,O.G.

** Bu araştırma 2019 yılında 3.Uluslararası 21.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. (2021). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2021: Addressing new and emerging products. World Health Organization.
2. OECD, World Health Organization. Tobacco2020.
3. Global Adult Tobacco Survey Fact Sheet Turkey 2016. https://www.tobaccofreekids.org/assets/global/pdfs/en/GATS_Turkey_2016_FactSheet.pdf2019.
4. Sezer RE. Türkiye'de Yetişkinlerin Tütün Ürünü Kullanma Durumlarında Değişim (1993-2019). In: Sarp Ü, Pınar O, editors. Türkiye Sağlık Raporu 2020. Ankara: Hipokrat Yayınevi; 2020; pp. 1017-1019.
5. Bakanlık TS, Müdürlüğü TSHG. Tütün bağımlılığı ile mücadele el kitabı (hekimler için). Ankara: Anıl Matbaacılık 2010.
6. US Department of Health Human Services. Preventing tobacco use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
7. Boyacı H, Çorapçioğlu A, Ilgazlı A, Başyigit İ, Yıldız F. Kocaeli Üniversitesi öğrencilerinin sigara içme alışkanlıklarının değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları 2003;14(3):169-175.
8. Tanrıku AÇ, Çarman KB, Palancı Y, Çetin D, Karaca M. Kars il merkezinde çeşitli üniversite öğrencileri arasında sigara kullanım sıklığı ve risk faktörleri. Tur Toraks Der 2009;11:101-106.
9. David A, Esson K, Perucic A-M, Fitzpatrick C. Tobacco use: Equity and social determinants. Equity, social determinants and public health programmes 2010;199:218.

10. Milic M, Gazibara T, Pekmezovic T, Kisic Tepavcevic D, Maric G, Popovic A et al. Tobacco smoking and health-related quality of life among university students: Mediating effect of depression. *PLOS ONE* 2020; 15(1): e0227042.
11. Bilir N. Türkiye tütün kontrolünde dünyanın neresinde? *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:31-34.
12. Saraçoğlu S, Öztürk F. Türkiye'de Tütün Kontrol Politikaları ve Tütün Tüketimi Üzerine Bir Değerlendirme. *Politik Ekonomik Kuram* 2020;4(1):20-44.
13. Balci E. Türkiye'de Tütün Kontrolü ile İlgili Yakın Tarihte Öne Çıkan Uygulamalar. In: Sarp Ü, Pınar O, editors. *Türkiye Sağlık Raporu 2020*. Ankara: Hipokrat Yayınevi; 2020:pp.1013-1015.
14. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction* 1991;86(9):1119-1127.
15. Sağlam L. Nikotin Bağımlılığının Klinik Değerlendirilmesi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2017;4(1):78-89.
16. Aykut M, Günay O, Öztürk Y, Çıtıl R, Akpınar F, Borlu A. Erciyes Üniversitesi Öğrencilerinde Sigara İçme Durumunun 1985-2005 Yılları Arasındaki Değişimi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009;31(2):126-134.
17. Aykut M, Öztürk Y. Erciyes Üniversitesi'nin çeşitli fakültelerinde okuyan öğrencilerin sigara içme durumu ve bunu etkileyen bazı faktörler. *Sağlık Dergisi* 1989;61:60-72.
18. Oğuz S, Çamcı G, Kazan M. Üniversite öğrencilerinin sigara kullanım sıklığı ve sigaranın neden olduğu hastalıkları bilme durumu. *Van Tıp Dergisi* 2018;25(3):332-337.
19. Duran S, Gözetin A. Üniversite Öğrencilerinde Sigara İçme Davranışı, Yalnızlık ve Stresle Baş Etme Biçimleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Bozok Tıp Dergisi* 2017;7(1):1-7.
20. Merih YD, Gündük Ö, Ertürk N, Yemenci M, Arğa KY, Satman İ. Üniversite Öğrencilerinde Tütün Kullanım Alışkanlıklarının Belirleyicileri ve Algular: Sistemik Bir Derleme Çalışması. *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi* 2021;4(1):49-84.
21. La Torre G, Kirch W, Bes-Rastrollo M, Ramos RM, Czaplicki M, Gualano MR et al. Tobacco use among medical students in Europe: Results of a multicentre study using the Global Health Professions Student Survey. *Public Health* 2012;126(2):159-164.
22. Arslan YT, Pirinççi S, Okyay P, Döğer FK. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi birinci sınıf öğrencilerinde sigara kullanımı ve ilişkili faktörler. *Meandros Medical Journal* 2016;17:146-152.
23. Kutlu R, Vatansav C, Demirbaş N, Taşer S. The frequency of tobacco and tobacco product use in medical faculty students. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* 2019;13(2):219-226.
24. Süngü H. Üniversite öğrencilerinin zararlı madde kullanımına ilişkin tutumları/the attitudes of university students on substance use. *Mustafa Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2014;11(26):167-194.
25. Dogan M, Cetinkaya F, Senol V, Nacar M. Smoking Behaviors and Viewpoints of Smoking by Erciyes University, Faculty of Theology Students. *Journal of Religion and Health* 2021;60(3):1729-1738.
26. den Exter Blokland EAW, Engels RCME, Hale WW, Meeus W, Willemsen MC. Lifetime parental smoking history and cessation and early adolescent smoking behavior. *Preventive Medicine* 2004;38(3):359-368.
27. Leonardi-Bee J, Jere ML, Britton J. Exposure to parental and sibling smoking and the risk of smoking uptake in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011;66(10):847.
28. Asma S. The GATS atlas: global adult tobacco survey. 2015.
29. Selçuk KT, Avcı D, Mercan Y. Üniversite öğrencilerinde sigara bağımlılığı, sigarayı bırakmaya yönelik istek ve öz-etkililik. *Clinical and Experimental Health* 2017;8:36-43.
30. Akan H, Hayran O, Özcan M, Acar U. Smoking prevalence among university students: a cross-sectional study. *Turkish Journal Of Family Practice* 2010;14(2):71-76.
31. Kaptanoğlu AY, Polat G, Soyer M. Marmara Üniversitesi Öğrencilerinde ve Öğretim Üyelerinde Sigara Alışkanlığı ve Durağan Maliyet İlişkisi. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi* 2012;2(2):119-125.
32. Park S, Lee JY, Song TM, Cho SI. Age-associated changes in nicotine dependence. *Public Health* 2012;126(6):482-489.
33. Yakar B, Pirinççi E. Bir Üniversite Hastanesi Polikliniğine Başvuran Hastaların Sigara ve Alkol Bağımlılık Düzeylerine Etki Eden Faktörler. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019;14(2):57-65.
34. Tanrıkulu AÇ, Çarman, KB, Palancı Y, Çetin D, Karaca M. Kars il merkezinde çeşitli üniversite öğrencileri arasında sigara kullanım sıklığı ve risk faktörleri. *Türk Toraks Dergisi*.2009;10(3),101-106.
35. Ulukoca N, Gökğöz Ş, Karakoç A. Kırklareli üniversitesi öğrencileri arasında sigara, alkol ve madde kullanım sıklığı. *Fırat Tıp Dergisi*.2013;18(4),230-234.

Diyabetik Nefropati, Retinopati ve Nöropatili Hastalarda Oksidatif Stres ve Serum Prolidaz Aktivitesi İlişkisi

The Relationship Between Oxidative Stress and Serum Prolidase Activity in Patients with Diabetic Nephropathy, Retinopathy and Neuropathy

Tuğba YILMAZ¹, Dilek TÜZÜN², Murat ŞAHİN², Metin KILINÇ³

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında oksidatif stresin belirteçlerini incelemek, prolidazın oksidatif stres göstergeleriyle ilişkisini incelemek, prolidazın prediktif değer olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 112 tip 2 Diyabetes Mellitusu (DM) olan hasta ve 44 sağlıklı kontrol birey alındı. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Açlık plazma glukozu (APG), hemoglobin A1c (HbA1C), kreatinin, spot idrarda mikrototal protein düzeyleri bakıldı. Göz dibi muayenesi ile diyabetik retinopati varlığı araştırıldı. Nöropati varlığı açısından nörolojik muayeneleri yapıldı. Ayrıca tüm hastaların sabah alınan kan örneğinde oksidatif stres için katalaz (CAT), superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), serum prolidaz aktivitesi ölçümü yapıldı.

Bulgular: Tip 2 DM olan hastaların 80'inde (%71.42) komplikasyon mevcut iken 41'inde (%28.58) komplikasyon yoktu. Açlık plazma glukozu diyabetik komplikasyonu olan grupta diğer gruplara anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). HbA1c düzeyi diyabetik komplikasyonu olan grupta diğer gruplara anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Antioksidan stres belirteçleri (CAT, SOD, GPx) diyabetik komplikasyonlu grupta diğer gruplara göre daha düşük olarak saptanırken oksidatif stres belirteçleri (MDA, NO) komplikasyonlu grupta diğer gruplara göre daha yüksek olarak saptandı (p sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). Prolidaz düzeyi diyabetik komplikasyonlu grupta diğer gruplara göre daha yüksek olarak saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda serum prolidaz aktivitesinin ve oksidatif stres parametrelerinin, komplikasyonu olan diyabetik hastalarda, sağlıklı kontrol ve diyabetes mellituslu olup komplikasyonu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı ve prolidaz ile oksidatif stres belirteçleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunması nedeniyle prolidaz aktivitesinin diyabetik hastalarda mikrokompplikasyonları belirlemede prediktif değeri olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Diyabet, Komplikasyon, Oksidatif stres, Prolidaz

Abstract

Objective: To examine the markers of oxidative stress in microvascular complications of diabetes, to examine the relationship of prolidase with oxidative stress indicators, to investigate the usability of prolidase as a predictive value.

Materials and Methods: 112 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and 44 healthy controls were included in the study. Detailed anamnesis of the patients was taken and physical examinations were performed. Fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c (HbA1C), creatinine, micrototal protein levels in spot urine were measured. Presence of diabetic retinopathy was investigated by fundus examination. Neurological examinations were performed for the presence of neuropathy. In addition, catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), serum prolidase activities were measured for oxidative stress in the morning blood sample of all patients.

Results: Eighty (71.42%) patients with type 2 DM had complications, while 41 (28.58%) had no complications. Fasting plasma glucose was significantly higher in the diabetic complication group than in the other groups ($p<0.001$). The HbA1c level was significantly higher in the diabetic complication group than in the other groups ($p<0.001$). While antioxidant stress markers (CAT, SOD, GPx) were found to be lower in the diabetic complication group than in the other groups, oxidative stress markers (MDA, NO) were found to be higher in the complicated group than in the other groups ($p<0.001$, $p<0.001$, respectively). Prolidase level was found to be higher in the group with diabetic complications compared to the other groups ($p<0.001$).

Conclusion: We think that prolidase activity will have a predictive value in determining microcomplications in diabetic patients, since serum prolidase activity and oxidative stress parameters were found to be statistically significantly increased in diabetic patients with complications compared to healthy controls and those with diabetes mellitus but without complications, and there was a positive correlation between prolidase and oxidative stress markers.

Keywords: Complication, Diabetes, Oxidative stress, Prolidase

Yazışma Adresi: Tuğba YILMAZ, Kayseri Yolu, Avşar Kampüsü Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, 46100, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 05378333543 **e-mail:** tugba_yilmaz86@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8975-2166, 0000-0002-6693-4928, 0000-0001-7969-9157, 0000-0002-1623-0201

Geliş tarihi: 03.03.2022

Kabul tarihi: 05.05.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1079948

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları mevcuttur. Kronik komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardır. Mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, retinopati, nöropati olarak sınıflandırılırken makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı, periferik arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar olarak sınıflandırılabilir (1).

Oksidatif stres, oksijene ihtiyaç duyan tüm canlı sistemlerde çeşitli basamaklarda meydana gelen doğal bir süreçtir. Bazı özel mekanizmalarla biyolojik sistemler tarafından bu stres kontrol altına alınır. Ancak kontrol mekanizmaları yetersiz olduğunda oksidatif hasar oluşur. Prooksidan ve antioksidanlar arasında bir denge vardır. Oksidatif stres bu dengenin prooksidan maddeler lehine kaymasıdır (2). Kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, nörolojik hastalıklar, astım, amfizem, hepatit, siroz, kronik böbrek yetmezliği, DM, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, preeklampsi, yaşlanma, kanser dahil olmak üzere birçok hastalık oksidatif stres ile ilişkilidir (3).

Kollajen, ekstraselüler matrixin (ESM) ana proteinlerinden biridir. ESM turnoverinin artışı; ateroskleroz ve endotelial disfonksiyonun progresyon patofizyolojisinde rol oynayabilir. Kollajen biyosentezindeki enzimlerden biri de prolidazdır. Prolidaz bir iminodipeptidazdır. Kollajen sentezi ve hücre büyümesinde rol alır. Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol oynamaktadır (4). Ek olarak oksidatif stres seviyeleri direkt olarak kollajen üretiminin inhibisyonu ile ilişkilidir. Prolidazın bu aşamada önemli bir hedef enzim olduğu düşünülmektedir (5).

Kronik hastalıklarda oksidatif stres ve serum prolidaz aktivitesinin ilişkisi bildirilmiştir. Bununla birlikte, DM veya diyabetik nefropatili (DN) hastalarda serum prolidaz aktivitesi ile ilgili sınırlı ve çelişkili bilgiler mevcuttur (6-8).

Diyabetik retinopati ile prolidaz aktivitesinin ilişkisi bizim bilgilerimize göre incelenmemiştir. Bu nedenle biz de bu çalışmada tip 2 DM in mikrovasküler komplikasyonları olan nefropati, retinopati ve nöropatide, prolidaz ve oksidatif stres belirteçlerinin ilişkisini incelemeyi ve DM' nin mikrovasküler komplikasyonlarında serum prolidaz aktivitesinin prediktif olarak kullanılıp kullanılmayacağını aydınlatmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.05.2015 tarihli ve 12 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışma Dizayını ve Hastalar

Çalışmamıza, 2015-2016 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı poliklinik ve kliniğinde takip ve tedavisi yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmaya tip 2 DM olan 112 hasta ve sağlıklı olan 44 birey alındı. Tip 2 (Diyabetes Mellitus) DM olan hastalar mikrovasküler komplikasyonlar yönünden de araştırıldı. Diyabetik nöropati tanısı, hastanın klinik semptom ve nörolojik muayenesi ile konuldu. Diyabetik retinopati tanısı için göz dibi muayenesi yapıldı. Diyabetik nefropati tanısı için spot idrar protein/kreatinin oranı ölçüldü. 300 mg/dl'nin üstü nefropati olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan bütün bireylerin: Açlık plazma glukozu (APG), kreatinin, Alanin transaminaz (ALT), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), HbA1c, tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), C-Reaktif Protein (CRP), Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutatyon Peroksidaz (GPx), Katalaz (CAT), Malondialdehit (MDA), Nitrik Oksit (NO), Prolidaz seviyeleri ölçüldü.

Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş üstü, tip 2 DM tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Karaciğer yetmezliği, hiperkortizolemi, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu olanlar, gebeler ve laktasyon döneminde olan kadınlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca sigara kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grup: herhangi bir ek hastalığı olmayan 18 yaş üstü kadın ve erkek bireylerden oluşmaktaydı. Komplikasyonu olmayan tip 2 DM'li grup: diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından nefropati, retinopati ya da nöropatisi olmayan, ek hastalığı bulunmayan tip 2 DM'li hastalardan oluşmaktaydı. Komplikasyonu olan tip 2 DM'li grup: diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından nefropati, retinopati, nöropatiden bir ya da daha fazlasına sahip tip 2 DM'li hastalardan oluşmaktaydı.

Laboratuvar Analiz

Hastaların glukoz, HbA1C, üre, kreatinin, total kolesterol, LDL, trigliserit, alanin aminotransferaz, TSH,

sT4, spot idrarda mikrototal protein düzeylerini içeren biyokimyasal ve hormonal parametreleri rutin laboratuvar yöntemleri ile çalışıldı. Ayrıca tüm hastaların sabah alınan kan örneğinde oksidatif stress için katalaz, SOD, GPx, MDA, NO, serum prolidaz aktivitesi tayini yapıldı.

Kreatin, alanin aminotransferaz, lipid profili (LDL, TG) biyokimya analizörü ve ticari kit (Siemens, Advia 1800 Chemistry System, Germany) kullanılarak spektrofotometrik metodla ölçüldü. HbA1c, High liquid pressure chromatography (HPLC) cihazı ve ticari kit (BioRad D-10 Hemoglobin Testing System, France) kullanılarak HPLC metoduyla ölçüldü. TSH, sT4 hormon analizörü ve ticari kit (Siemens, Advia Centaur XP System, Germany) kullanılarak kemiluminesans metodla Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

İstatistik Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların ortalama standart sapma ($\text{ort} \pm \text{std}$) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ANOVA testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise pearson korelasyon testi kullanıldı. P değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 112 tip 2 DM olan hasta ve 44 sağlıklı birey alındı. Sağlıklı kontrol ve diyabetik hastalar yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tip 2 DM olan hastaların 80'inde (%71.42) komplikasyon mevcut iken 41'inde (%28.58) komplikasyon yoktu. Diyabetik komplikasyonu olan hastaların 32'sinde sadece diyabetik nöropati, 13'ünde sadece diyabetik nefropati, 3'ünde sadece diyabetik retinopati, 21'inde nefropati ve retinopati birlikteliği, 3'ünde nöropati ve nefropati birlikteliği, 1'inde retinopati ve nefropati birlikteliği, 1'inde retinopati, nöropati ve nefropati birlikteliği mevcuttu.

Gruplar biyokimyasal veriler açısından karşılaştırıldığında; Açlık plazma glukozu, HbA1c, kreatinin, CRP, spot idrarda protein ve trigliserid düzeyi, diyabetik komplikasyonu olan grupta diğer gruplara anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). LDL düzeyi; diyabetik komplikasyonu olan grupta diğer gruplara anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.018$). TSH ve sT4 düzeyi açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmedi (**Tablo 1**).

Gruplar oksidatif stres belirteçleri açısından karşılaştırıldığında; antioksidan stres belirteçleri (CAT, SOD, GPx) diyabetik komplikasyonlu grupta diğer gruplara göre daha düşük olarak saptanırken oksidatif stres belirteçleri (MDA, NO) komplikasyonlu grupta diğer gruplara göre daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$) Gruplar prolidaz açısından karşılaştırıldığında; prolidaz düzeyi komplikasyonlu grupta diğer gruplara göre daha yüksek olarak saptandı ($p < 0.001$) (**Tablo 2**), (**Şekil 1**).

Diyabetik komplikasyonlara göre oksidatif stres belirteçleri açısından alt grup analizi yapıldığında; katalaz seviyesi; nefropati ve nöropatisi birlikte olan grupta en düşük saptandı. Süperoksit dismutaz seviyesi; nefropati ve nöropatisi birlikte olan grupta en düşük saptandı. Glutasyon Peroksidaz Seviyesi; retinopati, nefropati ve nöropatisi birlikte olan grupta en düşük saptandı. Nitrik oksit seviyesi; nefropati ve nöropatisi birlikte olan grupta en yüksek saptandı. Malondialdehit seviyesi; retinopati ve nöropatisi birlikte olan grupta en yüksek saptandı. Diyabetik komplikasyonlara göre prolidaz açısından alt grup analizi yapıldığında; prolidaz seviyesi, diyabetik nöropati ve nefropatisi birlikte olan hastalarda en yüksek düzeyde bulundu (**Şekil 2**).

Prolidaz ile HbA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.484$; $p < 0.001$). Prolidaz ile APG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.301$; $p < 0.001$). Prolidaz ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.621$; $p < 0.001$). Katalaz ile Açlık plazma glukozu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r = -0.477$; $p < 0.001$). HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r = -0.579$; $p < 0.001$). Kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r = -0.328$; $p = 0.025$). Spot protein arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r = -0.179$; $p = 0.025$). Süperoksit Dismutaz ile; Açlık plazma glukozu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r = -0.413$; $p < 0.001$). HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r = -0.528$; $p < 0.001$). Kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r = -0.325$; $p < 0.001$). Glutasyon Peroksidaz ile; Açlık plazma glukozu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r = -0.411$; $p < 0.001$). HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r = -0.505$; $p < 0.001$). Kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r = -0.337$; $p < 0.001$). Spot protein arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r = -0.202$; $p = 0.025$).

Tablo 1. Grupların biyokimyasal verilere göre karşılaştırılması

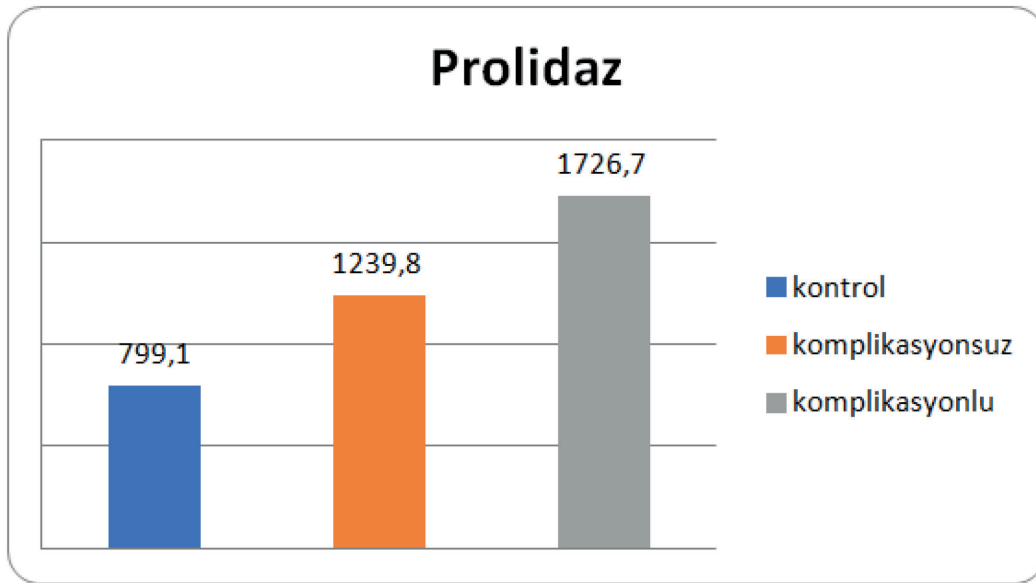
	Parametreler	Ortalama±Standart Sapma	p
Sağlıklı Kontrol	CRP	3.30± 0.19	<0.001
Dm Komp Yok		5.23±2.91	
Dm Komp Var		21.36±12.89	
Sağlıklı Kontrol	APG(mg/dl)	81.57±6.34	<0.001
Dm Komp Yok		150.50±36.40	
Dm Komp Var		164.10±56.21	
Sağlıklı Kontrol	Kreatinin(mg/dl)	0.72±.14	<0.001
Dm Komp Yok		0.72±.22	
Dm Komp Var		1.27±.96	
Sağlıklı Kontrol	ALT(U/L)	18.27±7.79	0.004
Dm Komp Yok		27.09±10.24	
Dm Komp Var		26.17±16.91	
Sağlıklı Kontrol	LDL(mg/dl)	99.33±32.64	0.018
Dm Komp Yok		115.19±33.15	
Dm Komp Var		117.076±28.75	
Sağlıklı Kontrol	TG(mg/dl)	91.93±51.44	<0.001
Dm Komp Yok		165.815±87.65	
Dm Komp Var		187.56±93.82	
Sağlıklı Kontrol	TSH(mUI/mL)	1.99±1.07	0.501
Dm Komp Yok		2.06±.67	
Dm Komp Var		1.88±.62	
Sağlıklı Kontrol	ST4(mUI/mL)	1.17±.12	0.775
Dm Komp Yok		1.20±.14	
Dm Komp Var		1.18±.15	
Sağlıklı Kontrol	HBA1C %	5.19±.37	<0.001
Dm Komp Yok		9.18±2.14	
Dm Komp Var		9.72±2.14	
Sağlıklı Kontrol	SpotPro (mg/dl)	67.83±26.96	<0.001
Dm Komp Yok		103.05±37.82	
Dm Komp Var		*1461.57±259.70	

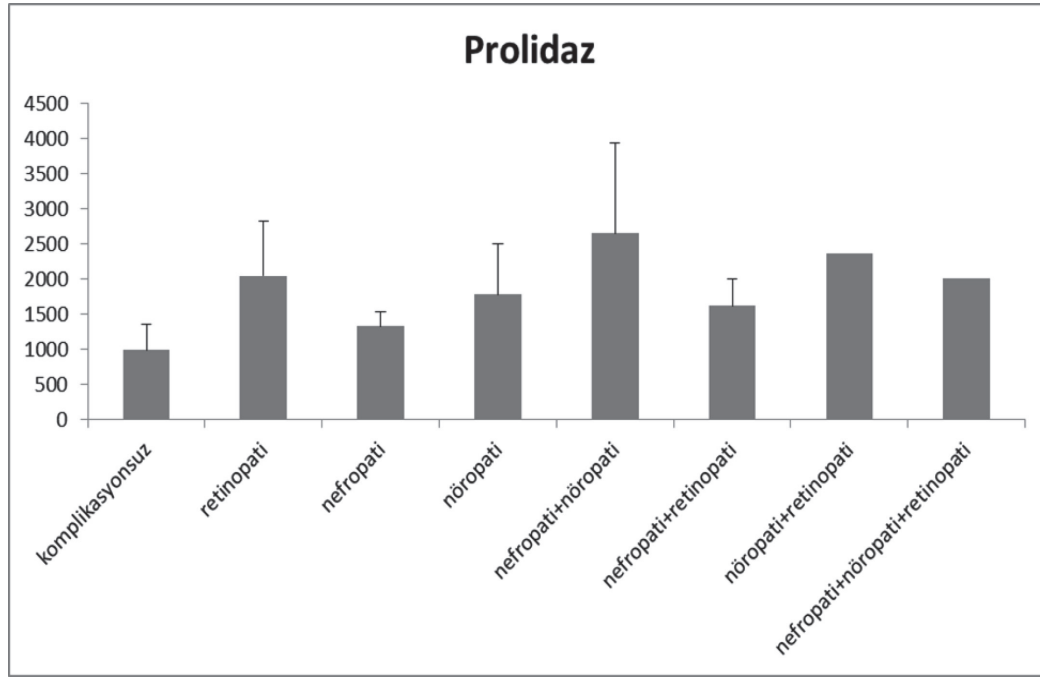
DM komp yok: Diyabetik komplikasyonu olmayan hasta grubu; DM komp var: Diyabetik komplikasyonu olan hasta grubu; CRP: C-Reaktif Protein; APG: Açlık plazma glukoz; ALT: Alanin aminotransferaz; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; TG: Trigliserid; TSH: Tiroid stimüle edici hormon; sT4, Serbest tiroksin; SpotPro; Spot idrarda protein. *Standart hata kullanılmıştır.

Tablo 2. Grupların oksidatif stres belirteçleri, prolidaz açısından karşılaştırılması

	Parametreler	n	Ortalama±Standart Sapma	p
Sağlıklı Kontrol	CAT	44	300.49±56.56	<0.001
Dm Komp Yok		32	181.12±56.03	
Dm Komp Var		80	66.82±75.91	
Sağlıklı Kontrol	SOD	44	95.55±40.76	<0.001
Dm Komp Yok		32	51.74±24.03	
Dm Komp Var		80	30.70±25.84	
Sağlıklı Kontrol	GPX	44	1.50±0.35	<0.001
Dm Komp Yok		32	1.30±0.28	
Dm Komp Var		80	0.65±0.27	
Sağlıklı Kontrol	NO	44	1.37±0.13	<0.001
Dm Komp Yok		32	1.64±0.06	
Dm Komp Var		80	2.57±0.93	
Sağlıklı Kontrol	MDA	44	20.31±5.55	<0.001
Dm Komp Yok		32	33.86±3.21	
Dm Komp Var		80	38.80±3.05	
Sağlıklı Kontrol	Prolidaz	44	799.11±261.46	<0.001
Dm Komp Yok		32	1300.88±292.16	
Dm Komp Var		80	1647.52±663.89	

DM komp yok: Diyabetik komplikasyonu olmayan hasta grubu; DM komp var: Diyabetik komplikasyonu olan hasta grubu; SOD Süperoksit Dismutaz, GPx: Glutasyon Peroksidaz, CAT: Katalaz, MDA: Malondialdehit, NO: Nitrik Oksit

**Şekil 1.** Grupların prolidaz açısından karşılaştırılması



Şekil 2. Prolidaz alt grup analizi

Nitrik Oksit ile; Açlık plazma glukozu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı ($r=-0.309$; $p<0.001$). HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı ($r=+0.462$; $p<0.001$). Kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı ($r=+0.202$; $p<0.001$). Malondialdehit ile; Açlık plazma glukozu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı ($r=+0.529$; $p<0.001$). HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı ($r=+0.648$; $p<0.001$). Kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı ($r=+0.292$; $p<0.001$).

TARTIŞMA

Prolidaz, dipeptitlerin karboksil terminal pozisyonundaki prolin veya hidroksprolini ayıran bir sitozolik egzopeptidazdır (9). Kalp, beyin, böbrek, bağırsak mukozası, rahim ve timus, gibi çeşitli organlarda ve plazmada bulunur. Prolidaz aktivitesinin böbrek, bağırsak mukozası ve eritrositlerde nispeten daha yüksek olduğu gösterilmiştir; karaciğer ve plazmada daha düşük bulunmuştur(10). Embriyonik gelişme, yara iyileşmesi, inflamasyon, karsinogenez, anjiyogenez, hücre göçü ve hücre farklılaşması gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli rolleri vardır (11). Glomerüler bazal membranın en önemli bileşenlerinden biri tip 4 kollajendir. Prolidaz, prolin içeren ve çoğunlukla hidroksprolin ile zenginleştirilmiş olan tip 4 kollajenin turnoverında önemli bir rol oynamaktadır (12). Bazı klinik çalışmalarda prolidaz aktivitesinin arttığı bildirilmiş (13-15), bazılarında ise azaldığı bildirilmiştir (7,16-18).

Bununla birlikte, DM veya DN'li hastalarda serum prolidaz aktivitesi ile ilgili sınırlı ve çelişkili bilgiler mevcuttur (7,8,16). Diyabetik retinopati ile prolidaz aktivitesinin ilişkisi bizim bilgilerimize göre incelenmemiştir. Bu nedenle biz de bu çalışmada tip 2 DM nin mikrovasküler komplikasyonları olan nefropati, retinopati ve nöropatide, prolidaz ve oksidatif stres belirteçlerinin ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Sayın ve arkadaşları, çalışmalarında tip 2 diyabetik nöropatik hastalarda prolidaz aktivitesi ile NO, MDA ve total antioksidan seviye (TAS) seviyeleri arasındaki ilişkileri incelemişlerdir. Diyabetik nöropati hastalarının serum prolidaz aktivitesi ve TAS düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük, serum NO düzeyleri ve MDA düzeylerini ise diyabetik nöropati hastalarında kontrollerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca prolidaz aktivitesi ile NO ve MDA düzeyleri arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (19). Uzar ve arkadaşları diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmalarında, serum prolidaz aktivitesini diyabetik nöropatilerde kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada diyabetik hastalarda nöropati olsun ya da olmasın oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (8) Bizim çalışmamızda da prolidazın komplikasyonlarda, sağlıklı kontrol ve diyabetes mellituslu olup komplikasyonu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı bulunmuştur. Ayrıca prolidaz aktivitesi, diyabetik nöropatisi olan diyabetiklerde komplikasyonu olmayan diyabetik hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Prolidaz ile antioksidan stres belirteçleri (CAT, SOD, GPx) arasında

istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanırken oksidatif stres belirteçleri (MDA ve NO) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Literatüre göre nefropatili hastalarda glomeruler bazal membran kalınlaşması ile mezengiyal artış meydana gelmektedir ve bunlar hastalığın ilerlemesiyle daha da belirginleşmektedir. Bunun nedeni olarak da bu dokularda kollajenin fazlaca birikmesi gösterilmektedir (20). Lijima ve arkadaşları ile Yagame ve arkadaşlarının ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda tip IV kollajenin üriner atılımının normoalbuminürik ve/veya sağlıklılarla karşılaştırıldığında mikroalbuminürik diyabetli hastalarda anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir (21,22). Xu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum tip IV kollajen seviyesinin mikroalbuminürik diyabetlilerde artmış olduğu gösterilmiştir (23). Yine birçok çalışmada Tip III veya tip IV kollajenin serum konsantrasyonlarının insülin bağımlı olmayan diyabet ile ilişkili erken nefropatide prognostik bir belirteç olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (24-29). Ellis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tip I diyabetli hastalarda tip III kollajenin üriner atılımının diyabetik mikroalbuminüriklerde arttığını ve diyabetik nefropatide gösterge olarak kullanılabilirliğini göstermişlerdir (30).

Sabuncu ve arkadaşları diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmada, mikroalbuminürik grupta prolidaz aktivitesini normoalbuminürik olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır. Prolidaz enzim aktivitesindeki bu yükseklik, mikroalbuminürik hastalarda kollajenin birikimiyle birlikte mikroanjiopatik patolojilerin ortaya çıktığını ve kollajenin metabolizmasının değişikliğe uğrayıp, yıkılıp yeniden sentez edilmesinin hızlandığını göstermektedir (31). Bizim çalışmamızda da diyabetik nefropatili olan hastalarda prolidaz düzeyi diyabetik ve komplikasyonu olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Prolidaz enzimi kollajen proteininin hem yıkımında hem de yeniden sentez edilebilmesi için prolin amino asitinin temin edilmesinde esas enzim olması itibarıyla artmış bulunmaktadır. Bununla birlikte prolidaz enzim aktivitesinin diyabet ve onun nefropati veya diğer komplikasyonlarının erken tanı ve klinik seyirlerinin takibi açısından rutin bir parametre olarak kullanılabilirliğini ortaya koyabilmek için daha kapsamlı ve detaylı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabetes mellitus, Amerika Birleşik Devletleri'nde de 20-74 yaş arasında körlüğün önlenabilir ve/veya tedavi edilebilir en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik hastaların kör olma olasılığı diyabetik olmayanlara göre 25 kat fazla olduğu için retinopati önemlidir. Tip 1 DM hastalarının hastalığın ikinci dekadında neredeyse tamamında, Tip 2 diyabetiklerinde %60'dan fazlasında

retinopati vardır (32). Literatürde diyabetik retinopati ve prolidaz arasındaki ilişki ile ilgili yayın bulunmamaktadır. Biz diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi retinopati ile de prolidaz arasındaki ilişkisini araştırdık. Sonuç olarak prolidaz aktivitesi, diyabetik retinopatili olan diyabetiklerde komplikasyonu olmayan diyabetik hastalara göre daha yüksek bulundu.

Oksidatif stresin oksidanlardaki bir artış ve / veya antioksidan kapasitesinde bir azalma olarak tanımlanabileceği çok iyi bilinmektedir ve çeşitli oksidanlar ve antioksidanlar oksidatif durum üzerine ilave etkilere sahiptir (33). Verma ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında göre tip 2 DM de diyabetik nefropatiye ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerledikçe oksidatif stres markerlerinin arttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca Tip 2 DM, diyabetik nefropati ve SDBY'de kronik yüksek kan şekeri ile oksidatif marker ile anlamlı korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Yine kreatin ve oksidatif stres markeri ile korelasyon saptamışlardır (34). Bizim çalışmamızda da kreatinin ile oksidan parametrelerle pozitif, antioksidan parametrelerle negatif korelasyon izlendi.

Kronik yüksek kan şekeri, Tip 2 DM'li hastalarda kronik oksidatif stresin neden olduğu glikoz toksisitesine yol açar (35,36). Susztak ve arkadaşları Tip 2DM ve diyabetik nefropatili hastalarda, oksijen serbest radikallerinin artan glikoz artışı ile arttığını ve bunun oksidatif strese neden olduğunu belirtmişlerdir (37). Bazı çalışmalarda da; artmış kreatinin düzeyinin Tip 2 DM'li hastalarda oksidatif stres yaratan artmış glukoz ile korele olduğunu gösterilmiştir (38).

Çalışmamızda da diyabetik hastalarda sağlıklı kontrol gruba göre oksidan parametreler artmış olarak bulundu. Bunların aksine diyabetik ve diyabetik komplikasyonu olan hastalarda sağlıklı kontrole ve komplikasyonu olmayan diyabetiklere göre antioksidan değerleri azalmış olarak izlendi. Glukoz ile oksidan parametrelerle pozitif, antioksidan parametrelerle negatif korelasyon izlendi.

Nitrik oksit, non kollajen metabolizmasının regulasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Yüksek NO konsantrasyonları artmış kollajen biyosentezi ve modifikasyonu ile ilişkilidir. Prolidaz ve onun NO ile ilişkisi kollajen turnover düzenlenmesinde önemli rol oynuyor olabilir (39).

Aslan ve arkadaşları, NO ve ürünlerinin diyabetik nöropatili bireylerde belirgin olarak yüksek olduğu göstermişlerdir. Diyabet ve periferik sinirlerdeki metabolik değişiklikler NO üretiminde düşmeye ve sınırlara kan akımında azalmaya yol açıyor diye yorumlamışlardır (40). Bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda ve komplikasyonu olan diyabetik hastalarda NO yüksek düzeyde bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda serum prolidaz aktivitesinin ve oksidatif stres parametrelerinin, komplikasyonu olan diyabetik hastalarda, sağlıklı kontrol ve DM olup komplikasyonu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı ve prolidaz ile oksidatif stres belirteçleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunması nedeniyle prolidaz aktivitesinin diyabetik hastalarda mikrokompikasyonları belirlemede prediktif değeri olacağını düşünmekteyiz. Ancak altta yatan mekanizmaların ve diyabetik komplikasyonu gelişiminde serum prolidaz aktivitesinin önemini anlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Etik Onam: Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.05.2015 tarihli ve 12 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

KAYNAKLAR

- Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25:1551-1556.
- Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am. J. Med.* 1991;91:31-38
- Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. Free radicals, antioksidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96.
- Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2001;49:1023-1028.
- Huang Y, Mironova M, M.F. Lopes-Virella M.F. Oxidized LDL stimulates matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(11):2640-2647.
- Eren MA, Torun AN, Tabur S, Ulas T, Demir M, Sabuncu T, et al. Serum prolidase activity in diabetic foot ulcers. *Acta Diabetol.* 2013;50:423-427.
- Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2007;27:339-344.
- Uzar E, Tamam Y, Evliyaoglu O, Tuzcu A, Beyaz C, Acar A, et al. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with diabetic neuropathy. *Neurol Sci.* 2012;32:875-880.
- Zanaboni G, Dyne KM, Rossi A. Prolidase deficiency: biochemical study of erythrocyte and skin fibroblast prolidase activity in Italian patients. *Haematologica.* 1994;79:13-18.
- Hui KS, Lajtha A. Prolidase activity in brain: Comparison with other organs. *J Neurochem.* 1978;30:321-327.
- McRae PA, Porter BE. The perineuronal net component of the extracellular matrix in plasticity and epilepsy. *Neurochem Int.* 2012;61:963-972.
- Levidiotis V, PowerDA. New insights into the molecular biology of the glomerular filtration barrier and associated disease. *Nephrology (Carlton).* 2005;10(2):157-166.
- Brosset B, Myara I, Fabre M, Lemonnier A. Plasma prolidase and prolinase activity in alcoholic liver disease. *Clin Chim Acta.* 1988;175:291-295.
- Myara I, Marcon P, Lemonnier A, Chatelier B, Mangeot M. Determination of prolinase activity in plasma. *Clin. Biochem.* 1985;18:220-223.
- Demirbag R, Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, Elci K, Aksoy N. Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy. *Clin. Biochem.* 2007;40:1020-1025.
- Erbagci AB, Araz M, Erbagci A, Tarakcioglu M, Namiduru ES. Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2002;35:263-268.
- Evrenkaya TR, Atasoyu EM, Kara M, Unver S, Gultepe M. The role of prolidase activity in the diagnosis of uremic bone disease. *Ren Fail.* 2006;28:271-274.
- Verma AK, Chandra S, Singh RG, Singh TB, Srivastava S, Srivastava R. Serum prolidase activity and oxidative stress in diabetic nephropathy and end stage renal disease: a correlative study with glucose and creatinine. *Biochem Res Int.* 2014;2014:291458.
- Sayın R, Aslan M, Kucukoglu ME, Luleci A, Atmaca M, Esen R et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative stress levels in patients with diabetic neuropathy. *Endocrine.* 2014;47:146-151.
- Myara I, Charpentier C, Lemonnier A. Optimal conditions for prolidase assay by proline colorimetric determination: Application to imminodipeptiduria. *Clin Chim Acta.* 1982;125:193-205.
- Iijima T, Suzuki S, Sekizuka K. Follow-up study on urinary type IV collagen in patients with early stage diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal.* 1998;12(6):378-382.
- Yagame M, Suzuki D, Jinde K. Significance of urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy using a highly sensitive one-step sandwich enzyme immunoassay. *J Clin Lab Anal.* 1997;11(2):110-116.
- Xu X, Wu Z, Zhou Q. The role of determining the levels of serum kollagen type IV in diagnosing early diabetic nephropathy. *Ren Fail.* 2002;24:747-753.
- Matsumoto E, Matsumoto G, Bessho H, Kikuoka H, Nanjo K. Serum concentrations of intact type IV collagen in diabetics. *J Diabetic Complication.* 1991;5:189-190.
- Hayashi Y, Makino H, Shikata K, Haramoto T, Yamasaki Y, Kumagai I, et al. Increased concentrations of the basement membrane component type IV collagen in sera and urine of diabetics. *J Diabetic Complication.* 1991;5:195-196.
- Hayashi Y, Makino H, Ota Z. Serum and urinary concentrations of type IV collagen and laminin as a marker of microangiopathy in diabetes. *Diabetic Med* 1992;9:366-370.
- Tomono S, Kawazu S, Kato N, Ohno T, Utsugi T, Murata K. Clinical implications of serum levels of basement membrane components in diabetic patients with and without albuminuria. *J Diabetic Complication.* 1991;5:193-194.
- Okazaki R, Matsuoka K, Atsumi Y, Maruyama K, Matsuki H, Okazaki I. Serum concentrations of basement membrane proteins in NIDDM as a prognostic marker for nephropathy. *Diabetic Res Clin Pract.* 1995;27: 39-49.
- Ishimura E, Nishizawa Y, Shoji S, Mori H. Serum type III, IV collagens and timp in patients with type II diabetes mellitus. *Life Sci.* 1996;58:1331-1333.

30. Ellis D, Forrest K, Erbey J, & Orchard T.J. Urinary measurement of transforming growth factor- β and type IV collagen as new markers of renal injury: application in diabetic nephropathy. *Clinical Chemistry*. 1998;44,5:950–956.
31. Sabuncu T, Boduroglu O, Eren MA, Torun AN, Aksoy N. The Value of Serum Prolidase Activity in Progression of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):557-562.
32. Way JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:343560.
33. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Barclay LR, Locke S.J. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim. Biophys Acta*. 1987;924:408–419.
34. Verma AK, Chandra S, Singh RG, Singh TB, Srivastava S, Srivastava R. Serum prolidase activity and oxidative stress in diabetic nephropathy and end stage renal disease: a correlative study with glucose and creatinine. *Biochem Res Int*. 2014;2014:291458.
35. Shah S, Iqbal M, Karam J, Salifu M, McFarlane SI. Oxidative stress, glucose metabolism, and the prevention of type 2 diabetes: pathophysiological insights. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2007;9:911–929.
36. Robertson RP, Harmon JS. Diabetes, glucose toxicity, and oxidative stress: a case of double jeopardy for the pancreatic islet β cell. *Free Radical Biology and Medicine* 2006;41(2):177–184.
37. Susztack K, Raff AC, Schiffer M, Böttinger EP. Glucose induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2006;55(1):225–233.
38. Monnier L, Mas E, Ginet C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association*. 2006;295:1681–1687.
39. Surazynski A, Liu Y, Milyk W, Phang JM. Nitric oxide regulates prolidase activity by serine/threonine phosphorylation. *J. Cell. Biochem*. 2005;96:1086–1094.
40. Aslan M, Sabuncu TA, Kocyigit A, Celik H, Selek S. Relationship between total oxidant status and severity of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:734–740.

Yüzme Egzersizi Yaptırılan Farelere Alfa-Lipoik Asit Uygulamasının Lipid Peroksidasyon, Kreatin Kinaz ve Laktat Düzeyleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Investigations of The Alpha-Lipoic Acid Administration on Lipid Peroxidation, Creatin Kinase and Lactate Levels of Mice Exposed to Swimming Exercise

Mürşit Ceyhun BİRİNCİ¹, Ali KARADENİZ²

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümü, Samsun, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji, Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, yüzme egzersizi yaptırılan farelere alfa-lipoik asit (ALA) uygulamasının lipid peroksidasyonu, kreatin kinaz ve laktat düzeyleri üzerine etkisi incelendi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 20-25 gram (gr) ağırlığında, 30 adet Swiss albino cinsi fare kullanıldı. Fareler kontrol, ALA-50 ve ALA-100 şeklinde her grupta 10 adet olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna 10 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) izotonik serum uygulandı. ALA gruplarına ise 10 gün boyunca i.p. yolla sırasıyla 50 ve 100 mg/kg konsantrasyonlarda ALA uygulandı. Onuncu günün sonunda fareler yüzme havuzlarına alınarak test edildi. Yüzme testi sonrası farelerin kas ve kan örnekleri alınarak biyokimyasal olarak incelendi.

Bulgular: Elde edilen veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALA uygulanan grupların yüzme süresinde, GSH, GSH-Px ve SOD seviyelerinde artış, CK, LDH ve MDA değerlerinde ise azalma olduğu görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerin kas dokusundaki hasarın varlığı biyokimyasal olarak tespit edildi. ALA uygulamalarının tüketici yüzme egzersizinin oluşturduğu oksidatif hasarın engellenmesinde ve kas yorgunluğunun geciktirilmesinde etkili olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Alfa lipoik asit, Fare, Kas, Oksidatif stres, Yüzme

Abstract

Objective: In this study, the effect of alpha-lipoic acid (ALA) administration on the lipid peroxidation, kreatin kinase and lactate levels in mice exposed to swimming exercise was examined.

Materials and Methods: In this study 30 adult Swiss albino mice weighing 20-25 g were used. The mice were divided into three groups as control, ALA-50 and ALA-100 each consisting of 10. The mice in control group received intraperitoneal (i.p) isotonic serum throughout 10 days. The ALA-50 and ALA-100 groups were given 50 and 100 mg/kg concentrated ALA, i.p. At the end of the 10th day, the mice were taken into the swimming pools and subjected to swimming test. After the swimming test, the muscles and blood samples of the mice were collected and analyzed biochemically

Results: When the data obtained were compared with the control group, there was an increase at the swimming period, GSH, GSH-Px and SOD values, and a decrease at the levels of CK, LDH and MDA.

Conclusion: As a result, the presence of the damage in muscle tissues of the mice performed acute swimming exercise was biochemically detected. We believe that it will be possible to be able to preventing or delaying oxidative damage and muscle fatigue caused by strenuous swimming exercise by the administration of alpha lipoic acid.

Keywords: Alpha lipoic acid, Mouse, Muscle, Oxidative stress, Swim

Yazışma Adresi: Ali KARADENİZ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Onikişubat, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 05055235868 **e-mail:** karadenizali@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-7258-1217, 0000-0002-0976-9380

Geliş tarihi: 28.02.2022

Kabul tarihi: 19.03.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1080134

GİRİŞ

İnsanlar fiziksel kuvvet ve dayanıklılığı artırmak, çeşitli vücut fonksiyonlarını iyileştirmek ya da varolan bozukluklarını düzeltmek için çeşitli bireysel egzersiz programları yapmaktadır (1). Günümüzde sağlık alanında çalışma yapan araştırmacıların büyük bir kısmı bazı özel hareketlerin hergün tekrar edilmesinin sağlık üzerine olumlu etkisinin olduğu konusunda fikir birliğine varmışlardır. Bu olumlu etkiler ya doğrudan organ ve sistemler üzerinde direkt oluşmakta ya da indirekt olarak bu hareketlerden kaynaklı duygusal/psşik durumun iyileşmesi sonucunda meydana gelmektedir (2,3).

Dış yörüngesinde bir veya birden fazla çiftlenmemiş elektron içeren, reaktivitesi yüksek, yarılanma ömürü kısa olan moleküllere serbest radikaller adı verilir. Hidroksil ($\bullet\text{OH}$), süperoksit (O_2^-), nitrik oksit (NO) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) önemli serbest radikallerdir (4,5). Organizmada serbest radikaller, normal metabolik süreç içerisindeki biyokimyasal reaksiyonlar sırasında meydana gelen maddeler olup hücrede pek çok fizyolojik olaylara aracılık ederler. Meydana gelen bu radikaller hücredeki mevcut antioksidan sistemler tarafından ortamda uzaklaştırılırlar (4). Normalde vücutta oluşan reaktif oksijen türleri ile antioksidan enzimler arasında kritik öneme sahip bir denge vardır (6). Bu denge serbest radikaller yönüne kayarsa, hücrede hasar veya ölüm bağı olarakta doku işlevlerinde bozukluk oluşur (7). Şiddetine ve süresine bağı olarak egzersiz hücredeki metabolik olayları ve oksijenin kullanımını artırarak serbest radikallerin oluşumunu hızlandırmaktadır Serbest radikal oluşum hızı antioksidan kapasiteyi aşarsa lipid peroksidasyon (LPO) adı verilen zincir reaksiyona neden olmaktadır (8,9).

Tiyol grubu bir antioksidan olan alfa lipoik asit (ALA) normalde fizyolojik sistemlerde bulunan bir mikromoleküldür (10). Bu moleküle yüksek reaktivite özelliğini katan şey onun okside olmuş ditiyolan hal-kasıdır. (11). Günlük olarak besinlerle yeteri miktarda alınmasına rağmen hücre mitokondrisinde de novo olarak da lipoik asit sentaz enzimi tarafından sentezlenmektedir (10).

Dışarıdan eksojen olarak verildiğinde ALA serbest radikalleri süpürücü, metaller ile şelasyon yapıcı, glutatyon enziminin, alfa tokoferolun ve askorbik asitin sentezi gibi pek çok antoksidan etkiler göstermektedir (12). Redükte formu olan dihidrolipoik asit (DH-LA)'nın antioksidan gücü ALA'dan daha fazladır (13). ALA'nın her iki formunda $\bullet\text{OH}$, singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) ve hipokloröz asit (HOCl)'i doğrudan temizler, H_2O_2 'i ise redükte eder. Oksidatif strese karşı uzun süreli fizyolojik dozlarda ALA alan kişilerde antioksidan savunmanın güçlendiği bildirilmiştir (14-16). Bildirilen bu

güçlü antioksidan özelliklerinden dolayı bu çalışmada, tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelere ALA uygulamasının iskelet kasında meydana getirdiği biyokimyasal değişiklikler incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik Kurul, Deney Hayvanları ve Gruplar

Bu çalışmaya ait bütün deneysel uygulamalar Atatürk Üniversitesinde bulunan Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi ile yine aynı üniversitenin Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesine ait Etik Kurulun 27.04.2011 tarih ve 2011.2.1/13 numaralı kararı ile onay belgesi alınmıştır.

Araştırma için Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma merkezi tarafından üretilen, ortalama ağırlığı 20-25 gr olan, 30 adet Swiss albino erişkin dişi fareler kullanıldı. Uygulamalar boyunca etik kurul şartları gözetilerek farelerin bakım ve beslemeleri sağlandı. Farelerin bakım, besleme ve barınmaları araştırma merkezinin 21 ± 2 °C'lik üretim odalarında ad libitum standart pelet tipi yem verilerek sağlandı.

Deneysel uygulamalara başlamadan önce fareler bireysel kafeslerine alındı ve 7 gün boyunca ayrıldıkları bu yeni ortama alışmaları sağlandı. Yedinci günün sonunda fareler herbirinde 10 adet fare bulunan 3 gruba ayrıldı. Gruplar ve uygulamalar şu şekildedir;

Kontrol: Bu gruptaki farelere 10 gün boyunca izotonik serum intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.

ALA-50 mg/kg: Bu gruptaki farelere 10 gün boyunca 50 mg/kg konsantrasyonda ALA i.p. olarak uygulandı.

ALA-100 mg/kg: Bu gruptaki farelere 10 gün boyunca 100 mg/kg konsantrasyonda ALA i.p. olarak uygulandı.

Bütün gruplardaki fareler 10. günün sonunda bireysel olarak yüzme havuzlarına alınarak tüketici yüzme testi uygulandı.

Yüzdürme Testi

Kontrol ve deneme gruplarına ait farelerin yüzme testi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan 30 ± 1 °C'lik su sıcaklığı olan akvaryumda yapıldı. Bu test Zhao ve ark. (17)'nin bildirdikleri metoda uygun olarak gerçekleştirildi. Bildirilen bu teste göre farelerin kuyruklarına vücut ağırlıklarının %5'i oranında ağırlık bağlanarak havuza alındı. Devamında kronometre çalıştırılarak farelerin tükenene kadar yüzmesi beklendi. Farelerin yüzerken suya batması, devam eden 8 sn'lik içinde tekrar yüzeye dönmemesi ve su içinde hareketsiz kalması farede tükenme kriteri

olarak kabul edildi. Bu sırada kronometre durdurularak her fare için yüzme süresi tespit edildi.

Tükendiği tespit edilen fareler egzersiz sonrası havuzdan hemen alınıp anestezi edilerek ötenazi işlemi gerçekleştirildi. Gruptaki her hayvanın bir adet *M. gastrocnemius* kası ile kan örnekleri antikoagulanlı boş cam tüplere alındı. Biyokimyasal analizler için alınan kas dokuları izotonik salin ile yıkanıp kurutulmuş, kanlar ise serumları için 2000 devirde 5 dk santrifüj edildi. Elde edilen kas ve serum örnekleri -80°C'lik derin dondurucuda analiz edilinceye kadar saklandı.

Biyokimyasal Analizler

Analiz için dondurucudan çıkarılan kas örnekleri öncelikle tüplere konuldu. Tüplere konulan kasların üzerine daha sonra kendi tartı ağırlıklarının 10 katı Tris tamponu ilave edilerek homojenizatör ile parçalandı. Parçalanmış dokular daha sonra +4°C'lik buzdolabında beklemeye alındı. Vorteksleme yapıp devamında ultrasonik katör ile hücre membranlarının parçalanması sağlandı. Elde edilen süpernatantlar ependorf tüplere alındı. Ependorf tüpler yeniden 16000 devirde 30 dk santifürüj yapıldı, üstteki süpernatant mikropipet ile küçük ependoforlara alınarak biyokimyasal analizleri yapıldı. Elde edilen süpernatantlarda biyokimyasal olarak malondialdehit (MDA) (18), glutatyon (GSH) (19,20), süperoksit dismutaz (SOD) (21) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) (22) ve kreatin kinaz (CK) (23) analizleri ilgili referanslarda belirtilen protokollere uygun olarak yapıldı. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) tayininde ise Mc Queen (24)'ün bildirdiği yöntem kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel olarak değerlendirmede elde edilen verilere SPSS 17.0 ile Varyans analizi Duncan testi uygulandı. Sonuçlar ortalama (X) ve standart sapma (S.D.) şeklinde verilirken önem derecesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Makroskobik Bulgular

Tüketici yüzdürme egzersizi sonrası yapılan makroskobik incelemede hiçbir grupta herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek gibi gözle görülebilen bütün organların rengi, kıvamı ve büyüklüğü normaldi. Üstelik bu organların üzerinde veya çevre dokularında herhangi bir yapışma veya apse benzeri patolojik bir durum gözlenmedi.

Yüzme süresi

Yüzme sürelerine bakıldığında, ALA'nın 50 ve 100 mg/kg'lık konsantrasyonlarının verildiği her iki gruptaki farelerin kontrol grubu farelere kıyasla daha uzun süre yüzdüğü tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 1).

MDA, CK ve LDH

Sunulan çalışmada LPO'nun varlığını işaret eden olan MDA ile kas hücrelerindeki yıkımlanmanın bir göstergesi olarak kabul edilen CK ve LDH enzim düzeyleri sadece i.p. izotonik serum uygulanan kontrol grubunda önemli oranda artmıştı ($p < 0.05$). Bu artışla birlikte ALA'nın 50 ve 100 mg/kg'lık dozlarının uygulandığı gruplarda ise bu üç enzimin miktarı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü (Tablo 1).

GSH, GSH-Px ve SOD

Çalışmada iskelet kasında analizlerini yaptığımız antioksidan enzimlerin (GSH-Px, GSH ve SOD) düzeyi kontrol grubunda yine önemli oranda düşük olarak tespit edildi ($p < 0.05$). Ancak ALA'nın 50 ve 100 mg/kg'lık her iki dozunun uygulaması kasa ait bu üç antioksidan enzim seviyelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir artışa neden olmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve deney gruplarına ait yüzme süresi, biyokimyasal sonuçlar ve yüzde değişim oranları

Gruplar	n	Yüzme süresi (sn)	MDA (nmol/g protein)	GSH (μ mol/mg protein)	GSH-Px (μ U/mg protein)	SOD (μ U/mg protein)	CK (U/mg protein)	LDH (mmol/L)
Kontrol	10	3200±150 ^a	47.25±4.20 ^a	2.75±0.50 ^a	4.25±0.50 ^a	0.98±0.09 ^a	1.15±0.10 ^a	70.30±6.50 ^a
ALA-50 mg/kg	10	4500±200 ^b % 40 ↑	35.30±5.50 ^b % 25 ↓	3.10±0.40 ^b % 12 ↑	5.80±0.30 ^b % 36 ↑	1.10±0.20 ^b % 12 ↑	0.85±0.07 ^b % 26 ↓	55.25±4.50 ^b % 21 ↓
ALA-100 mg/kg	10	6200±350 ^c % 93 ↑	20.50±5.20 ^c % 57 ↓	3.75±0.25 ^c % 36 ↑	7.10±0.40 ^c % 67 ↑	1.25±0.25 ^c % 27 ↑	0.70±0.10 ^c % 39 ↓	47.50±6.30 ^c % 32 ↓

a,b,c:Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0.05$). (X ± S.D.)

MDA: Malondialdehit, GSH: Glutatyon, GSH-Px: Glutatyon peroksidaz SOD: CK: Kreatin kinaz LDH: Laktat dehidrogenaz

TARTIŞMA

Güçlü bir egzersiz sırasında metabolik hız normalin 10, oksijen tüketimi ise 20 katına kadar yükselebilmektedir. Maksimum şiddette uzun süreli yapılan fiziksel bir egzersiz dokulara taşınan oksijenin miktarında ve dağılımında yine ciddi bozulmalara neden olmaktadır. Bu aksaklıklara bağlı olarak bir tarafta reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi de hızlı bir şekilde artmaktadır (9). Canlı organizmada serbest radikaller enerjetik, reaktif ve metabolik süreç adı verilen üç temel mekanizma ile oluşur. Bunlardan birisi olan metabolik reaksiyonlar sırasında oluşan yüksek reaktiviteye sahip ROS'lar hücrede hasara neden olur (25).

LPO, reaktif aldehid oluşumuna neden olarak ya da membran yapısını bozarak hücrede hasar meydana getirirler. Direkt hasar adıda verilen membran yapısının bozulmasında hücre membran geçirgenliğinde artış ile membranın iki tarafı arasındaki iyon dengesinde bozulmalar meydana gelir. İndirekt hasar denilen reaktif aldehid oluşumunda ise hücre membran yapısına katılan yapılar arasında çapraz bağ oluşumu ve polimerizasyon meydana gelir. Her iki durumun sonucu olarak hücre membran yapısında bozulma, iyon transportu ve enzim aktivitelerinde değişiklikler şekillenir (25,26).

Çalışmamızda yüzme egzersizinin neden olduğu hücre hasarın takibi LPO'nun son ürünü olan MDA düzeyinin ölçümü ile yapıldı. Çalışmamızda kontrol grubu farelerin MDA değerleri (47.25 ± 4.20 nmol/g), ALA uygulanan her iki grup ile karşılaştırıldığında önemli oranda yüksek olarak tespit edildi. MDA seviyesinin yüksek olarak bulunması egzersiz sırasında LPO'nun oluştuğunu ve kas hasarının buna bağlı olarak meydana geldiğini bildiren daha önceki çalışmaları destekleyen bir sonuçtur. Geçmişte yapılmış birçok çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin Temiz ve ark. (27)'nin ratlarda, Semin ve ark. (28)'nin ise farelerde yaptıkları yorucu koşu egzersizleri sonrası iskelet kası ve böbrek dokularındaki LPO seviyelerini yüksek olarak bildirmişlerdir. Benzer şekilde Hara ve ark. (29) ratlarda yüzme egzersizi sonrası ölçülen karaciğer, kas ve beyin dokularındaki LPO düzeylerini oldukça yüksek bulmuşlardır.

Koruyucu olarak verdiğimiz ALA gruplarında ölçülen MDA değerleri (ALA-50 grubunda 35.30 ± 5.50 nmol/mg, ALA-100 grubunda 20.50 ± 5.20 nmol/mg) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında konsantrasyona bağlı olarak oldukça düşük olarak ölçüldü. Bu düşüşün muhtemel nedeni egzersiz sırasında meydana gelen radikallerin ALA'nın süpürücü etkisiyle ortadan kaldırılması olabilir. Sonuçlarımıza benzer olarak geçmişte yapılan pek çok çalışmada ALA uygulamalarının MDA seviyelerini önemli oranda düşürdüğü bildirilmiştir.

Örneğin; Khanna ve ark. (30) egzersiz öncesi ALA uygulamalarının egzersiz sonrası kalp, karaciğer ve gastromiyokard kasında (30), Almajed ve ark. (31) ise dokusorubisin ile oluşturulan miyokard hasarındaki ALA uygulamalarının ilgili dokuları LPO'ya karşı koruduklarını tespit etmişlerdir. Lee ve ark. (32) gerbil beyin homojenatlarının bulunduğu in vitro ortama H_2O_2 ve FAS (ferrous ammonium sulfate) ilavesi ile oluşturdukları LPO miktarının ortama ilave edilen ALA'nın konsantrasyonuna bağlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Bildirilen bu sonuçlar bize ALA'nın metalleri uzaklaştırması, H_2O_2 ve $\bullet OH$ gibi reaktif oksijen radikallerini temizleme potansiyeline sahip güçlü bir antioksidan ajan olduğunu düşündürmektedir (31).

Metabolik olaylar sonucu sürekli olarak meydana gelen serbest radikalleri organizmadaki mevcut antioksidan savunma sistemler tarafından ortadan kaldırılmaya çalışılır (33). Egzersiz sırasında açığa çıkan oksidan ve antioksidanların oranı egzersizin şiddetine bağlı olarak değişiklik gösterir. Bu oranın kritik sınırlar içerisinde tutulması hücre, organ ve son olarakta sistemlerin sürdürülebilir çalışmaları için oldukça önemlidir (9). Serbest oksijen radikallerinin ortamdaki uzaklaştırılmasında endojen enzimler (SOD, GSH-Px, GSH gibi) ve bazı özel vitaminler (Vitamin C, Vitamin E gibi) görev almakla birlikte eksojen antioksidanlara (ellagic asit, flavonoidler, beta karoten, likopen, resveratrol vb.) da ihtiyaç duyulmaktadır. Birçok hastalığın önlenmesi, geciktirilmesi ya da iyileştirilmesinde eksojen antioksidanlar oldukça yararlı olmaktadır (25).

Günlük olarak alınan meyve ve sebzelerde bolca bulunan antosiyaninler, fenolik asitler, flavanoller, flavonol ve tanin gibi bileşikler serbest radikallerin hücreler üzerine olan zararlı etkilerini sınırlayan güçlü antioksidanlardır. Antioksidan içeriği yüksek yiyeceklerin tüketiminin, diyabet, hipertansiyon ve kanser gibi bazı hastalıkların görülme sıklığını azaltmada etkili olduğu bilinmektedir (34). Antioksidan etki gücünün yüksek olduğu bilinen tiyol grubu kimyasal bileşiklerden birisi de ALA'dır (13). ALA eksojen olarak verildiğinde serbest radikalleri temizleyici, metalleri uzaklaştırıcı, vitamin E, vitamin C ve GSH'nin sentezi gibi bazı önemli antioksidan özellikler gösterir. ALA bu etkisini $\bullet OH$, HOCl ve 1O_2 radikallerini ortamdaki direkt uzaklaştırarak, H_2O_2 'i ise indirgeyerek gösterir (32).

Bu çalışmada, egzersizin neden olduğu oksidatif hasarın şiddeti ve hasarın engellenmesinde ALA'nın koruyuculuğunun kas dokusuna olan yansımaları antioksidan enzim düzeylerinin ölçümü ile araştırıldı. Bunun için çalışmadaki kontrol grubuna ait kaslarda ölçülen GSH seviyesi (2.75 ± 0.50 $\mu mol/mg$) oldukça düşüktü. GSH'daki bu düşüklüğe benzer olarak kas

dokusunda ölçülen GSH-Px seviyesi ($4.25 \pm 0.50 \mu\text{U}/\text{mg}$) ve SOD enzim aktivite değeri ($0.98 \pm 0.09 \mu\text{U}/\text{mg}$) de diğer iki grup ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu veriler tüketici yüzme egzersizi sırasında fazlaca ROS oluşumuna ve bunların yıkımlanması için kastaki mevcut depolarda bulunan GSH, GSH-Px ve SOD enzimlerinin kullanılarak depoların tüketildiğine işaret etmektedir. Üstelik ortamda oluşan H_2O_2 'nin SOD üzerindeki direk yıkımlayıcı etkisi veya süperoksit radikallerinin dismutasyonu sırasında SOD enzimin aşırı kullanılması SOD seviyesindeki azalmanın bir nedeni olarak ileri sürülmektedir (33,34).

Çalışmamızda kullandığımız ALA'nın her iki dozu bu gruplara ait kasların GSH, GSH-Px ve SOD enzim düzeylerinde artışa neden olmuştur. Bu değerler sırasıyla ALA-50 grubu için $3.10 \pm 0.40 \mu\text{mol}/\text{mg}$, $5.80 \pm 0.30 \mu\text{U}/\text{mg}$ ve $1.10 \pm 0.20 \mu\text{U}/\text{mg}$, ALA-100 grubu için ise $3.75 \pm 0.25 \mu\text{mol}/\text{mg}$, $7.10 \pm 0.40 \mu\text{U}/\text{mg}$ ve $1.25 \pm 0.25 \mu\text{U}/\text{mg}$ 'dir. Bu durum ALA uygulanan farelerin yüzme sürelerine (ALA-50 grubu 4500 ± 200 sn, ALA-100 grubu 6200 ± 350 sn) de yansımakta olup kontrol grubuna (3200 ± 150 sn) oranla daha uzun süre yüzdükleri görülmüştür. Elde edilen sonuçlar ALA uygulamalarının dokularda antioksidan düzeyleri artırdığına ilişkin daha önce yapılmış yayınların sonuçları ile uyumluydu. Örneğin Kim ve ark. (2018), sisplatin ile ototoksitite geliştirdikleri ratlarda kohlear LPO düzeyinde artış, GSH düzeyinde ise azalma olduğunu bildirilmiştir. Ancak i.p. ALA uygulaması yapılan ratlarda sisplatinin kohleada neden olduğu LPO artışı ve GSH azalışının engellendiği bildirilmiştir (35). Yine ratlarda andriaminin ile oluşturulan testiküler mitokondriopati (36) ve epididimal spermelerde siklofosfamidin neden olduğu LPO artışında (37) i.p uygulanan ALA mitokondri ve spermelerdeki GSH düzeylerinde önemli bir artışa neden olmuştur.

Doku hasarı varlığının tespitinde yaygın olarak kullanılan enzimlerin başında CK ve LDH gelmektedir. Normalde hücre içi olarak bulunan bu enzimler hücrede hasar oluştuğunda önce hücreler arasına, oradan da dolaşıma aktarılarak kandaki seviyeleri arttır (16,30). Bu enzimlerin kas dışında çeşitli organ ve hücrelere özgü alt tipleri bulunmakla birlikte sunulan bu çalışmada bu enzimlerin total seviyeleri ölçüldü. Çalışmamızda her iki enzimin seviyesi kontrol grubunda (sırasıyla $1.15 \pm 0.10 \text{ U}/\text{mg}$, $70.30 \pm 6.50 \text{ mmol}/\text{L}$) oldukça yüksekti. Bu sonuçlar farelerde yüzme sırasında oluşan kas hasarının şiddetli olduğuna işaret etmektedir. Kontrol grubunda tespit edilen yüksek seviyelere oranla ALA uygulanan grupların hem CK (ALA-50 grubu $0.85 \pm 0.07 \text{ U}/\text{mg}$, ALA-100 grubu $0.70 \pm 0.10 \text{ U}/\text{mg}$) enzimi, hem de LDH (ALA-50 grubu 55.25 ± 4.50

mmol/L , ALA-100 grubu $47.50 \pm 6.30 \text{ mmol}/\text{L}$) enzim düzeylerinde ALA'nın dozuna bağlı olarak önemli bir azalma meydana gelmiştir. Bütün bu sonuçlar bize farelere yüzme öncesi uygulanan ALA'nın kas hücrelerindeki antioksidan kapasiteyi artırdığını; buna bağlı olarak hücrelerde membran bütünlüğünün korunduğunu, ve yüzme sırasında oluşan ROS'lara ve bunların neden olacağı hasarlara karşı hücreyi koruduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonucunda elde edilen bulgular farelere eksojen ALA uygulamasının egzersize bağlı iskelet kasındaki LPO oluşumunu azalttığını göstermiştir. Ayrıca ALA uygulamalarının kas dokusundaki antioksidan enzim seviyelerini artırarak olumlu bir etki de yapmıştır. Sonuç olarak normal bir seviyede egzersizler öncesi ALA alımının yüzmede olduğu gibi diğer spor dallarında meydana gelecek oksidatif kas hasarlarını engelleyebileceği ve bunda sporcu performansları üzerine olumlu bir etki yapabileceği kanısına varıldı.

Etik Onam: Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 27.04.2011 tarih ve 2011.2.1/13 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada yazarlar arası çıkar çatışması yoktur ve herhangi bir finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Bu çalışmada araştırmacılar eşit oranda katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kin A. Step ve Aerobik Dansın Üniversiteli Bayanların Fizyolojik Parametrelerine Etkisinin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi; Ankara: ODTÜ, 1996.
2. Baltacı Kasım A. Çocuklarda yüzme egzersizinin solunum parametrelerine etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi; Konya: Selçuk Üniversitesi, 1990.
3. Stanford D, Stanforth PR, Velasquez KS. Aerobic Requirement of bench stepping. *Int. J. Sports Med.* 1993;14:129-133.
4. Turanlıv AY. Deri Yaşlanmasında Serbest Radikallerin Yeri, 3. Uludağ Dermatkozmetoloji Günleri Sempozyumu, 2005:100-106.
5. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS et al. Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives. *Cells.* 2022;11(3):552.
6. Barghi N, Bambaiechi E, Rezaei-Tavirani M, Khaleli N. Aerobic exercises induce antioxidant pathways activation in rats. *Int J Prev Med.* 2020;11:144.
7. Öztürkcan S, Kayhan TÇ. Deri yaşlanmasına karşı medikal önlemler, *Dermatoz* 2010;1:77-82.
8. Lu Y, Wiltshire HD, Baker JS, Wang Q. Effects of high intensity exercise on oxidative stress and antioxidant status in untrained humans: A Systematic Review. *Biology (Basel).* 2021;10(12):1272.
9. Pala R, Beyaz F, Tuzcu M, Er B, Sahin N, Cinar V ve ark. The effects of coenzyme Q10 on oxidative stress and heat shock proteins in rats subjected to acute and chronic exercise. *J. Exerc. Nutrition Biochem.* 2018;22(3):14-20.

10. Liang JF, Akaike T. Inhibition of nitric oxide synthesis in primary cultured Mouse hepatocytes by α -lipoic acid. *Chem. Biol. Interact.* 2000; 124:53-60.
11. St Clair D, Zhao Y, Chaiswing L, Oberley T. Modulation of skin tumorigenesis by SOD. *Biomed. Pharmacother.* 2005;59:209-214.
12. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tümer T et al. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules.* 2019;9(8):356.
13. Çakatay U. Pro-oxidant actions of α -lipoic acid and dihydro-lipoic acid. *Med. Hypotheses.* 2006;66:110-117.
14. Ji LL, Yeo D. Oxidative stress: an evolving definition. *Fac Rev.* 2021;10:13.
15. Podyacheva EY, Kushnareva EA, Karpov AA, Toropova YG. Analysis of Models of Doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats and mice. A modern view from the perspective of the pathophysiolgist and the clinician. *Front Pharmacol.* 2021;12:670479.
16. Greathouse KL, Samuels M, DiMarco NM, Criswell DS. Effects of increased dietary fat and exercise on skeletal muscle lipid peroxidation and antioxidant capacity in male rats. *Eur J Nutr.* 2005;44(7):429-435.
17. Zhaobao W, Bing Y. *Gastrodia elata* Blume extract ameliorates exercise induced fatigue. *Afr. J. Biotechnol.* 2010;9:5978-5982.
18. Karakoç A. Paraoksonaz polimorfizmleri ile tip 2 diabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilimdalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2008.
19. Tietze F. Enzymatic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: Applications to mammalian blood and other tissues. *Anal. Biochem.* 1969;27:502-522.
20. Fairbans VE, Klee GG. Biochemical aspects of hematology. In: CoA. Burtis and ER Ashwood, Editors, *Tietz Textbook of clinical Chemistry*, Saunders, Philadelphia. 1999: 1991-2106.
21. Alp HH. Hiper ve Hipotiroidili Hastalarda Homosistein S-Adenozilmetiyonin ve Antioksidan Düzeyleri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2005.
22. Paglia DE, Valentina WN. Studies on the quantitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 1967;70:158-169.
23. Yavaş ID, Zengin M, Kaklıkaya İ, Uzun Z, Değer O, Özcan F ve ark. Serbest oksijen radikal temizleyici olarak aprotinin'in rolü, Türk Göğüs Kalp Damar Cer. Derg. 1994;2:208-215.
24. Mc Queen MJ. Optimal Assay of LDH and α -HBD at 37 °C. *Ann. Clin. Biochem.* 1972;9(1-6):21-25.
25. Yılmaz İ. Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2010;17:143-153.
26. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993; 57: 715-725.
27. Temiz A, Baskurt OK, Pekçetin C, Kandemir F, Güre A. Leukocyte activation, oxidant stress and red blood cell properties after acute, exhausting exercise in rats. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2000;22:253-259.
28. Semin I, Kayatekin BM, Gönenç S, Açıkgöz E, Uysal N, Delen Y et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels of intestinal and muscle tissues after a 60 minutes exercise in tarined mice, *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2000;44:419-427.
29. Hara M, Ligo M, Othani-Kaneko R, Nakamura N, Suzuki T, Reiter RJ et al. Administration of melatonin and related indoles prevents exercise-induced cellular oxidative changes in rats. *Biol. Signals Recept.* 1997;6:90-100.
30. Khanna S, Atalay M, Laaksonen DE, Gül M, Roy S, Sen CK. Alpha-lipoic acid supplementation: tissue glutathione homeostasis at rest and after exercise. *J. Appl. Physiol.* 1999;86:1191-1196.
31. Al-Majed AA, Gado AM, Al-Shabanah OA, Mansour MA. Alpha-Lipoic acid ameliorates myocardial toxicity induced by doxorubicin. *Pharmacol. Res.* 2002;46:499-503.
32. Lee SR, Im KJ, Suh SI, Jung JG. Protective effect of green tea polyphenol (-) epigallocatechin gallate and other antioxidants on lipid peroxidation in gerbil brain homogenates. *Phytother. Res.* 2003;17:206-209.
33. Gök V, Kayacıer A, Telli R. Hayvansal ve mikrobiyal kaynaklı antioksidanlar. *Gıda Tek. Elektronik Derg.* 2006;2:35-40.
34. Güleşçi N, Aygül İ. Beslenmede yer alan antioksidan ve fenolik madde içerenli çerezler. *GÜJHS.* 2016;5(1):109-129.
35. Kim KH, Lee B, Kim YR, Kim MA, Ryu N, Jung DJ, Kim UK et al. Evaluating protective and therapeutic effects of alpha-lipoic acid on cisplatin-induced ototoxicity. *Cell Death Dis.* 2018;1;9(8):827.
36. Prahalathan C, Selvakumar E, Varalakshmi P. Lipoic acid ameliorates adriamycin induced testicular mitochondriopathy. *Reprod Toxicol.* 2005;20:111-116.
37. Selvakumar E, Prahalathan C, Sudharsan PT, Varalakshmi P. Chemoprotective effect of lipoic acid against cyclophosphamide-induced changes in the rat sperm. *J. Toxicol.* 2006;217:71-78.

Skabies İnsidansında Artış: Üçüncü Basamak, Retrospektif, Tek Merkez Çalışması

Increase in Scabies Incidence: Tertiary, Retrospective, Single Center Study

Neşe GÖÇER GÜROK¹

¹ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: Son yıllarda bölgemizde gözlemediğimiz skabies olgularındaki artışı ve skabies hastalarının demografik özelliklerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniğine Ocak 2019 ve Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran ve skabies tanısı alan tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, vatandaşlık ve başvuru tarihleri hastane veri tabanından anonimleştirilerek elde edildi.

Bulgular: 2019-2021 yılları arasında dermatoloji polikliniğine başvuran toplam 191925 hastanın 2898'ine skabies tanısı kondu. Bu üç yılda gözlenen skabies hasta sıklıklarının istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği gözlemlendi (χ^2 :296.158; $p=0.000$). Skabies frekansının son üç yılda tedricen arttığı (sırasıyla %0.95, %1.75 ve %1.99) gözlemlendi. Hastalık erkeklerde kadınlara oranla anlamlı olarak daha sıkı ($p<0.001$). Hastaların yaş ortalaması yıllara göre 27.52, 27.74, 26.78 idi. Yıllar içinde toplam yaş ortalaması ve erkek hastaların yaş ortalamasında değişim olmazken kadınların yaş ortalamasında anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0.001$). Yaş gruplarına göre skabies görülme sıklığı her yıl için 15-44 yaş arasındaki hastalarda en yüksek izlendi. Yılın çeyrekleri değerlendirildiğinde skabies frekansının, son çeyreklerde anlamlı derecede arttığı ve en yüksek değerine 2021 yılının son çeyreğinde ulaştığı gözlemlendi ($p<0.001$).

Sonuç: Bölgemizdeki skabies hasta sıklığının son üç yıl içinde giderek arttığı, bu artışın en fazla 2021 yılında ve yılın son çeyreğinde olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: İnsidans, Salgın, Skabies

Abstract

Objective: The purpose of this study was to investigate the increase in scabies cases that we have observed in our region in recent years and changes in the frequency of scabies.

Materials and Methods: All patients who applied to Elazığ Fethi Sekin City Hospital Dermatology Clinic between January 2019 and December 2021 and were diagnosed with scabies were evaluated retrospectively. Age, gender, citizenship and application dates were obtained by anonymizing from the hospital database.

Results: Scabies was diagnosed in 2898 of a total of 191925 patients who applied to the dermatology outpatient clinic between 2019-2021. It was observed that there was a statistically significant increase in the frequency of scabies patients in this period (χ^2 :296.158; $p=0.000$). It was observed that the frequency of scabies increased gradually in the last three years (0.95%, 1.75% and 1.99%, respectively). The disease was significantly more common in males than females ($p<0.001$). The mean age of the patients was 27.52, 27.74, 26.78 by years. There was no change in the mean age of the total patients and the mean age of the male patients over the years. However, a significant decrease was found in the mean age of women ($p<0.001$). According to age groups, the incidence of scabies was highest in patients between the ages of 15-44 for each year. When the quarters of the year were evaluated, it was observed that the frequency of scabies increased significantly in the last quarters and reached its highest value in the last quarter of 2021 ($p<0.001$).

Conclusion: It was detected that the frequency of patients with scabies in our region has been increasing gradually in the last three years. It was determined that this increase was the most in 2021 and in the last quarter of the year.

Keywords: Incidence, Outbreak, Scabies

Yazışma Adresi: Neşe GÖÇER GÜROK, Fethi Sekin Şehir Hastanesi, 23119, Elazığ, Türkiye

Telefon: +904246066000/6081 **e-mail:** dr.n_g@hotmail.com

ORCID No: 0000-0001-7069-0447

Geliş tarihi: 12.02.2022

Kabul tarihi: 28.05.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1086638

GİRİŞ

Tüm dünyada yaygın görülen en kaşıntılı dermatozlardan olan skabies, deride özellikle geceleri şiddetlenen kaşıntı yanında polimorfik döküntü ve süperenfeksiyonlarla karakterize bir klinik tablodur. Uyuz hastalığı olarak bilinen skabies ilkçağlardan beri bilinmekle birlikte etkeni ilk defa 1687 yılında Bonomo tarafından gösterilmiştir. Bulaşıcı bir hastalık olan skabiesin etkeni artropod sınıfından bir akar olan zorunlu insan paraziti *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*'tir. Yunancada sarkopt ve skabies kelimeleri sarx (et), coptein (kesen) scabere (kaşınmak) kelimelerinden türemiştir (1).

Ekonomisi kısıtlı, özellikle nüfus yoğunluğunun yüksek olduğu tropik ülkelerde görülmesine rağmen, her yaştan ve sosyoekonomik düzeyden insanı etkileyen nispeten yaygın bir enfestasyondur (2). Sonbahar ve kış aylarında sıklığı artar. Göç, yurt gibi ortak alanlarda yaşama ve barınma, hijyen koşullarının kötü olduğu kamplar, sağlık hizmetlerinden yoksun kalma hastalığın bulaşmasını etkileyen en kritik faktörlerdendir (3).

Skabies akarının yaşam döngüsü, döllenmiş dişi parazitinin insan epidermisine girmesi ve günde 2-3 yumurta bırakmasıyla başlar. Yumurtalardan çıkan larvalar iki hafta içinde ergin akarlara dönüşür ve 4-6 hafta içinde yaşam döngülerini tamamlarlar. Enfestasyon, cinsel temas dâhil olmak üzere cilde temas veya daha az yaygın olarak; akarlar normal oda koşullarında 24-36 saat insan vücudunun dışında yaşayabildiğinden ve bu dönemde hala bulaşıcı olduğundan skabies sarkoptu taşıyan eşyalarla (örneğin yatak çarşafı, giysiler, havlular gibi cansız nesnelere) temas yoluyla gerçekleşir (4,5).

Geceleri şiddetlenen kaşıntı ve deri döküntüsü gibi semptomlar, akar proteinlerine ve dışkıya karşı duyarlılıktan kaynaklanır. Bu nedenle ilk enfestasyondan 3 ila 6 hafta sonra belirtiler ortaya çıkarken yeniden bulaşmada bu süre 1-2 gündür. Tüm vücudu tutabilmekle birlikte en çok el parmakları, el bileği fleksör yüzü, kulak arkası, koltuk altı, ayaklar, ayak bilekleri, kalçalar, kemer bölgesi, alt karın, meme başı, erkeklerde genital bölge etkilenir. Yüz ve interskapular bölge etkilenmez ancak bu bölgeler de dahil olmak üzere immüno-supresan veya yaşlı hastalarda yaygın tutulum olabilir. Yetişkinlerin aksine, çocuklarda ve bebeklerde baş, boyun, avuç içi ve ayak tabanları tutulabilir (6,7). Deri döküntüleri genellikle küçük, eritemli, spesifik olmayan, ekskoriye papüllerdir. Şiddetli kaşıntı nedeniyle tünel (sillion) ve vezikül perle patognomik olmalarına rağmen kaşıntı nedeniyle sağlam görülmeleri zordur (4). Predispozan lokasyonlarda ekskoriye papüller, tipik dağılım, yoğun gece kaşıntısı, aile ve temas öyküsü gibi klinik özellikler tanı için genellikle yeterlidir (8). Ancak zor vakalarda doğrudan mikroskopi, dermatoskopi, refleksif konfokal mikroskopi ve hatta biyopsi tanıya yardımcı olmaktadır (4).

Tedavide permetrin %5 krem veya losyon, krotamiton %10 krem, lindan %1 losyon, benzil benzoat %25 losyon, sistemik ivermektin tablet ve %5-10 kükürt içeriği topikal majistral ilaçlar kullanılmaktadır (4).

Skabies, bazı hastalarda enfestasyona sekonder gelişen streptokok deri enfeksiyonları sonrasında görülebilen kronik böbrek ve romatizmal kalp hastalıklarına neden olabilmesi ve psikososyal sıkıntılar nedeniyle bireylerin yaşam kalitesini etkileyebilmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (6,9). Son yıllarda dünyada ve ülkemizin bazı bölgelerinde skabies insidansında artış olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır (8-10). Bununla paralel olarak bölgemizde son yıllarda skabies vakalarında artış olduğunu gözlemledik. Bu nedenle bu çalışmada, son yıllarda bölgemizdeki skabies insidansının ve demografik verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 1 Ocak 2019- 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran ve skabies tanısı konulan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, uyruk, başvuru tarihi gibi verileri ve ICD-10 (International Classification of Diseases-10th Revision) kodları elektronik kayıt veri tabanından anonim hale getirilerek elde edilmiştir. İlk kez başvuran veya tekrarlayan semptomları olan hastalara tanı konulurken hemen hemen hiçbir laboratuvar ve görüntüleme yöntemi kullanılmamıştır. Çalışmaya sadece dermatolog tarafından tanı konan hastalar dahil edilmiş olup dermatoloji dışındaki diğer bölümlerde kayıtlı skabies tanılı hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Dermatoloji veri tabanında skabies teşhisi konan tüm hastalar değerlendirildiği için herhangi bir dışlama kriteri tanımlanmamıştır ancak bir önceki başvurudan sonraki on gün içinde tekrarlanan tüm başvurular önemsiz kabul edilmiş ve kayıtlardan çıkarılmıştır. Fırat Üniversitesi yerel etik kurulundan onay alınmıştır (Karar No: 2022/02-29). Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle yazılı onam alınamamıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS) 24.0 paket programı kullanılmıştır. Araştırmada değerlendirilen hastaların yıllara göre skabies tanı sıklıkları, cinsiyet ve yaş dağılımlarının belirlenmesinde frekans ve yüzde dağılımı analizi kullanılmıştır. Ayrıca araştırmaya katılanların ortalama yaş değerlerinin belirlenmesinde ortalama ve standart sapma değerleri incelenmiştir. Araştırma kapsamında elde edilen verilerinin normal dağılım gösterip göstermediklerini

belirlemek amacıyla uygulanan “One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test” sonucunda normal dağılım göstermedikleri belirlenmiştir. Bu sebeple non-parametrik analiz teknikleri kullanılmıştır. Hastaların ortalama yaş değerlerinin yıllar itibarıyla farklılıklarını belirlemek amacıyla “Kruskal-Wallis H test”, yıllar içinde kadın ve erkek hastaların yaşları arasındaki farklılıkları belirlemek amacıyla ise “Mann-Whitney U test” uygulanmıştır. Skabies tanısı konan hasta oranlarının yıllar itibarıyla, hastaların cinsiyetine göre, üçer aylık dönemlerdeki hastalık oranına göre ve skabies tanısı konan hastaların yaş grupları dağılımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gösterip göstermediklerini belirlemek amacıyla “Chi-Square Test” (Ki-Kare Testi) uygulanmıştır. Sonuçlar %99 ($p<0.01$) ve %95 ($p<0.05$) güven düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

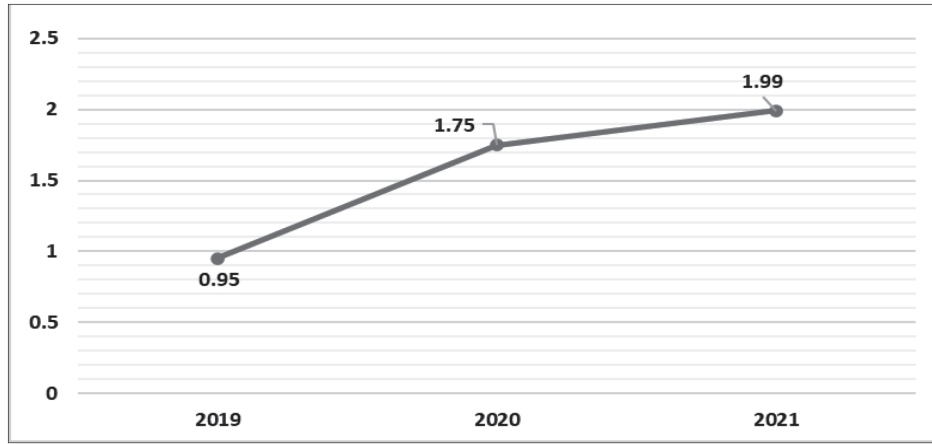
BULGULAR

2019-2021 yılları arasında dermatoloji polikliniğine toplam 191925 hasta başvurmuş ve 2898 hastaya skabies tanısı konmuştur. Hasta dağılımı yıllara göre incelendiğinde 2019 yılında dermatoloji polikliniğine toplam 80514 hasta başvurmuş ve bunların 770 tanesine (%0.95) skabies tanısı konulmuştur. 2020 yılında toplam 39974 hastanın 701 tanesine (%1,75) ve 2021 yı-

lında ise toplam 71437 hastanın 1427 tanesine (%1.99) skabies tanısı konulmuştur. Yıllar içerisinde skabies sıklığında kademeli bir artış olması dikkat çekmektedir (Şekil 1). Her yıl üçer aylık dört döneme ayrılmış ve söz konusu yılların her bir çeyreğinde başvuran hasta sayısı incelendiğinde en fazla başvurunun 2021 yılının 4. Çeyreğinde olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Hastaların skabies tanı sıklıklarında yıllar itibarıyla, cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmiştir ($\chi^2:22.583$; $p=0.000$). İlgili yıllarda hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde; her yıl için erkek cinsiyet baskınlığı gözlenmiştir. 2019 yılında skabies tanısı konan hastaların %37.14’ü, 2020 yılında %35.80’i ve 2021 yılında ise %45.13’ü kadın hastalardan oluşmaktadır. 2019 ve 2020 yıllarında skabies tanılı hastalarda erkek hasta oranı (sırasıyla %62.86, %64.e anlamlı bir yükselme gözlenmiş ve erkek hasta ve kadın hasta oranı birbirine yakın değerlerde bulunmuştur (Şekil 2).

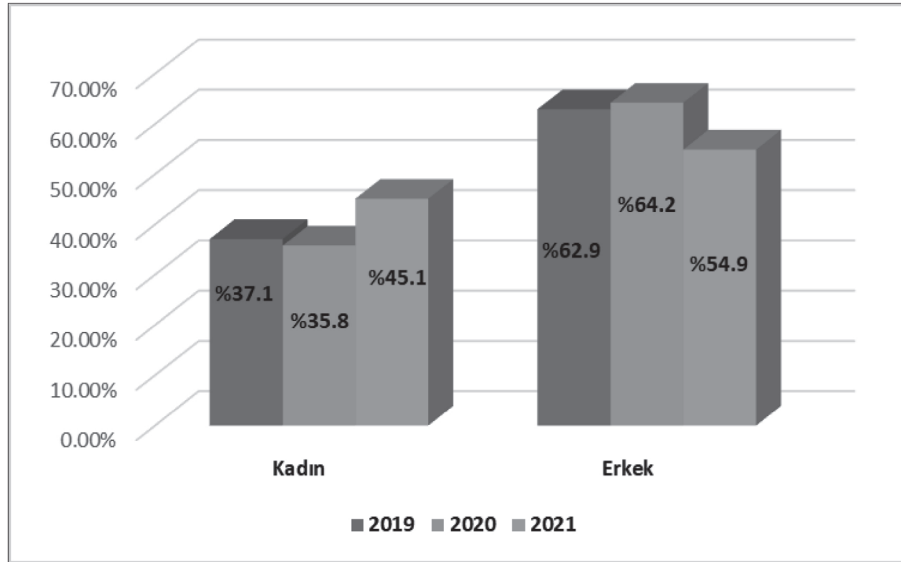
Analiz sonucunda yıllar içerisinde hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($\chi^2:1.932$; $p=0.381$). Bunun yanında 2019 ve 2021 yıllarındaki kadın hastaların yaş ortalaması değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2:3.147$; $p=0.047$). Buna göre



Şekil 1. Skabies sıklığının yıllar içindeki değişimi (%)

Tablo 1. Yılın çeyreklerinde skabies sıklığının değişimi

		I.Çeyrek	II.Çeyrek	III.Çeyrek	IV.Çeyrek	Toplam
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
2019	Skabies	213(0.98)	133(0.69)	148(0.76)	276(1.35)	770(0.95)
	Toplam Hasta	21636	19267	19271	20340	80514
2020	Skabies	230(1.57)	106(1.91)	161(1.75)	204(1.91)	701(1.75)
	Toplam Hasta	14629	5545	9150	10650	39974
2021	Skabies	340(2.14)	318(1.83)	277(1.51)	492(2.46)	1427(1.99)
	Toplam Hasta	15880	17299	18295	19963	71437



Şekil 2. Hasta sayılarının cinsiyete göre değişimi

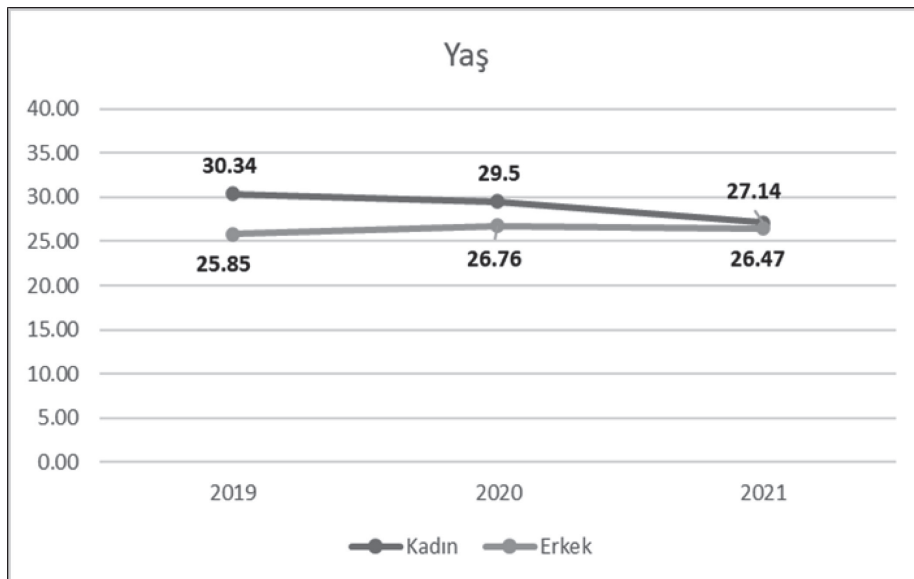
2021 yılı kadın hastaların yaş değerleri, 2019 yılı kadın hasta yaş değerlerine göre daha düşüktür. Yıllar itibarıyla kadın hastaların yaş değerlerinde anlamlı bir azalma söz konusudur (Şekil 3).

Skabies tanısı konan hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde anlamlı bir değişim gösterdikleri tespit edilmiştir (χ^2 :27.872; $p=0.002$). İlgili yıllarda hastaların yaş dağılımları incelendiğinde; skabies görülme sıklığı her yıl için en yüksek 15 yaş ile 44 yaş arasındaki hastalarda izlenmiştir. Yedi yaş altı hasta sayısı en yüksek 2019'da, 7-14 yaş hasta sayısı 2021'de, 15-44 yaş arası hasta sayısı 2020'de, 45-65 yaş arası hasta sayısı 2021'de, 65 yaş üstü hasta sayısı 2019'da en yüksek seviyesine ulaşmıştır. Hastaların yaş gruplarının yıllar içindeki değişimi değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 2).

Mülteci hastaların skabies tanı sıklıklarında yıllar itibarıyla, mülteci hasta oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmiştir (χ^2 :187.552; $p=0.000$). Buna göre 2019 yılında (%27.66) skabies tanısı konan mülteci hasta oranı, 2020 (%8.70) ve 2021 (%7.98) yıllarında skabies tanısı konan mülteci hasta oranından daha yüksektir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü skabiesin tüm dünyadaki insanları etkilediğini ve bunun bir halk sağlığı sorunu olduğunu bildirmektedir. DSÖ verilerine göre skabies prevalansı %0.2 ile %71 arasında değişmektedir (11). Ülkemizde skabies ile ilgili epidemiyolojik veriler incelendiğinde 1970-2000 yılları arasında yapılan çalışmalarda bildirilen hastalığın prevalansı %1.74-11.5



Şekil 3. Hastaların yaş ortalamalarının yıllar içindeki değişimi

Tablo 2. Skabies tanısı konan hastaların yıllara göre hasta sayısı, yaş ve cinsiyet değişimleri

Değişkenler	2019 (n=770)	2020 (n=701)	2021 (n=1427)	P
Yaş "x (±ss)"	27.52 (±19.72)	27.74 (±18.71)	26.78 (±18.65)	0.381 ^a
Kadın Yaş "x (±ss)"	30.34 (±21.48)	29.50 (±20.27)	27.14 (±19.15)	0.047 ^{*a} (2019-2021)
Erkek Yaş "x (±ss)"	25.85 (±17.56)	26.76 (±17.73)	26.47 (±18.23)	0.726 ^a
P	0.006^{*b}	.098 ^b	.505 ^b	
Cinsiyet (K/E)	286/484	251/450	644/783	0.000 ^{**c}
Mülteci Hasta (n)(%)	213 (27.66)	61 (8.70)	114 (7.98)	0.000 ^{**c}
Yaş Dağılımı				
0-2 Yaş Arası	65 (%8.4)	42 (%6.0)	110 (%7.7)	0.858 ^c
3-6 Yaş Arası	52 (%6.8)	41 (%5.8)	72 (%5.0)	0.838 ^c
7-14 Yaş Arası	57 (%7.5)	69 (%9.8)	191 (%13.4)	0.505 ^c
15-44 Yaş Arası	450 (%58.4)	420 (%59.9)	802 (%56.2)	0.849 ^c
45-65 Yaş Arası	102 (%13.2)	90 (%12.9)	193 (%13.6)	0.972 ^c
66 Yaş ve Üstü	44 (%5.7)	39 (%5.6)	59 (%4.1)	0.810 ^c
Toplam	770	701	1427	0.002 ^{**c}
Çeyreklerde skabies sıklığı				
Q1 (Ocak-Mart)	213 (%0.98)	230 (%1.57)	340 (%2.14)	0.000 ^{**c}
Q2 (Nisan-Haziran)	133 (%0.69)	106 (%1.91)	318 (%1.83)	0.000 ^{**c}
Q3 (Temmuz-Eylül)	148 (%0.76)	161 (%1.75)	277 (%1.51)	0.000 ^{**c}
Q4 (Ekim-Aralık)	276 (%1.35)	204 (%1.91)	492 (%2.46)	0.000 ^{**c}
Toplam (Ocak-Aralık)	770 (%0.95)	701 (%1.75)	1427 (%1.99)	0.000 ^{**c}

Q1: 1.çeyrek, Q2: 2.çeyrek, Q3: 3.çeyrek, Q4: 4.çeyrek, SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek

arasında değişirken, 2000 yılından sonra yapılan çalışmalarda %1'in altında olduğu görülmektedir (12-15). Ancak bizim de çalışmamızda tespit ettiğimiz gibi son yıllarda ülkemizde skabies sıklığında ciddi artış gözlenmektedir (8,9,16-18).

Çetinkaya ve ark. (19) Ocak 2006 ile Nisan 2017 tarihleri arasında Kayseri merkez ve çevre illerinden toplam 3908 skabies olgusu tespit etmişlerdir. Enfestasyonda kadın olgu sayısının daha yüksek olduğu ve skabies olgularının en sık 25-44 yaş grubunda görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca 2017'nin ilk dört ayında bir önceki yıla göre olgu sayılarının iki kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.

Özden ve ark. (18) Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinde bulunan 12 üçüncü basamak dermatoloji kliniğinde skabies hastalarının verilerinin derlendiği çok merkezli bir çalışma yapmışlardır. 2014-2019 yıllarındaki skabies hastalarının verilerini inceledikleri çalışmada hastaların %52.8'inin erkek, %47.2'sinin kadın olduğu ve ortalama yaşın 36.49 olduğu saptanmıştır. 2014 ve 2019 yılları arasında her yıl skabies tanısı alan hasta sayısı sırasıyla 57, 34, 6, 25, 186 ve 805 dir. Toplam 18 (%2.42) mülteci hasta tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda artışın sadece bir bölgede değil, tüm ülkede gerçekleştiği ve ülke genelinde toplam vaka artış ora-

nının 2018 yılında %81, 2019 yılında ise %138 olduğu belirtilmiştir.

Baykal ve ark. (17) Ocak 2016 ile Aralık 2019 yılları arasında İstanbul'da iki üçüncü basamak dermatoloji merkezinde yaptıkları skabies tanı sıklığı hakkında retrospektif bir çalışmada skabies hastalarının sayısının 2016 ve 2017 yılları arasında nispeten sabit kalırken, 2018 yılının dördüncü çeyreğinden itibaren iki kattan fazla bir artış fark edildiğini ve her iki merkezde 2019 yılının dördüncü çeyreğinde zirveye ulaşan bir artışın devam ettiğini belirtmişlerdir. Bu hastaların çoğunluğunun kadın olduğunu ve ikinci merkezde tüm skabies hastalarının %2.94'ü mülteci olduğunu belirtmişlerdir. Çalışma 2016 ve 2017 yıllarında skabies hastalarının yüzdesinin her iki merkezde de %1'in altında veya %1 civarında olduğunu gösterirken, 2018'de esas olarak 4. çeyrekteki artışa bağlı olarak %1.5'e yükseldiğini, tüm yıldaki artış nedeniyle 2019'da %3.0'a yükseldiğini göstermiştir.

Aktaş ve ark.(9) Karabük ilinde 2013 Ocak -2018 Temmuz arasında, skabies tanısı alan hastaları retrospektif olarak incelediği çalışmada, son beş yıl içinde, dermatoloji polikliniğinde skabies görülme sıklığının %0.4 den %1'e kadar yükseldiğini saptamışlardır. Skabies tanısı alan hastaların yaş ortalamasının da, bu 5 yıl

içinde 49.7'den 31.4'e düştüğünü, skabies tanılı kadın hastaların daha fazla olduğunu ve skabiesli kadın hastaların yaş ortalamasının erkek hastaların yaş ortalamasına göre daha büyük olduğunu bildirmişlerdir.

Turan ve ark.(8) yaptığı 2017-2019 yıllarını kapsayan retrospektif çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hastalık erkeklerde kadınlara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastalığın en sık görüldüğü grup bizim çalışmamızda da olduğu gibi genç yetişkinlerdir (15-44 yaş). Skabies frekansının son üç yılda tedricen arttığı (%0.55, %0.80 ve %0.94; sırasıyla) gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da yıllar içinde frekansın giderek arttığı gözlemlendi (%0.95, %1.75, %1.99; sırasıyla). Yine bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde yılın çeyrekleri arasındaki skabies frekansının, son çeyreklerde anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir.

Skabies tanısı alan olguların 2010-2019 yılları arasında, retrospektif olarak tarandığı başka bir çalışmada, 2010-2013 yılları arasında skabies vaka sayısının %0.26'nın altında olduğu ve 2014 yılında bir önceki yıla göre 3.5 kat artarak %0.9'u aştığı ve bu ilerlemenin sonraki yıllarda da devam ettiği belirlenmiştir. Tanı alan olguların yaş ortalaması 29.78 yıldır. Çalışmada olguların %57.5'inin kadın, %42.4'ünün erkek olduğu ve yaş ortalamalarının sırasıyla 31.48 ve 26.05 olduğu saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 2019-2021 yıllarında sırasıyla 27.52, 27.74, 26.78 idi. Yaş ortalaması erkeklerde yıllar içinde sırasıyla 25.85, 26.76, 26.47, kadınlarda sırasıyla 30.34, 29.50, 27.14 idi. Erkeklerin yaş ortalamasında belirgin bir değişiklik gözlenmezken kadınların yıllar içinde azalan yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlıydı.

Skabies her iki cinsiyette de görülmekle birlikte, bazı araştırmalar erkeklerde baskın olduğunu belirtirken, diğerleri kadınlarda daha sık olduğunu göstermektedir (20). Kadın egemenliğinin gözlemlendiği Türkiye'de de yapılan diğer birçok araştırmanın aksine, pek çok çalışmada erkek egemenliğine dikkat çekilmiştir (8). Bu çelişkili sonuçlar, çalışmalardaki popülasyon ve coğrafi farklılıklardan kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda da her yıl için geçerli anlamlı bir erkek baskınlığı gözlenmiştir. Yine anlamlı bir erkek cinsiyet baskınlığı olmasına rağmen 2021 yılında 2019 ve 2020 yılına göre erkek hasta oranında azalma ve kadın hasta oranında ise diğer yıllara göre anlamlı bir yükselme gözlenmiştir. Erkeklerin sosyal hayatta daha baskın olduğu bölgemizde kadının sosyal hayattaki yeri arttıkça skabies bulaşma sıklığı açısından erkeklerle aynı risk grubunda olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamız pandemi öncesi, pandemi sırası ve normalleşme sonrası dönemleri kapsadığından bu dönemlerle ilgili makaleler de incelendi. Turan ve ark. (21) Ocak 2019 ve Eylül 2020 arasındaki skabies sıklığını inceledikleri ve Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19)

salgını sırasında skabies vakalarındaki artışa dikkat çektiği bir çalışmada 2020 yılının ilk çeyreğinde skabies görülme sıklığının %1.87 olduğunu ve 2019 yılındaki skabies hasta sayısının yarısından fazlasının 2020 yılının sadece ilk 3 ayı içerisinde görüldüğünü bildirmişlerdir. 2020 yılının ilk 3 çeyreğindeki skabies görülme sıklığı, 2019 yılına göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Normalleşme döneminin ilk ayından sonra skabies hastalarının sayı ve oranında artış olduğu, ardından günlük COVID-19 olgu sayısında da artış olduğu kaydedilmiştir (21). Yine başka bir çalışmada Ocak 2017 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Kırklareli ilindeki sağlık kuruluşlarında skabies tanısı konulan hasta kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesi sonucu vakaların beklenen değeri Eylül 2019'u aşmaya başladığı saptanmıştır. Pandemi öncesi artan ve salgın boyutuna ulaşan skabies vakalarının sayısı Mart ve Nisan 2020'de önemli ölçüde azaldığı ve normalleşme süreciyle birlikte Mayıs ve Haziran aylarında salgının kaldığı yerden devam ettiği bildirilmiştir (22). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde üç yıl içerisinde en düşük vaka sayımız COVID-19 önlemlerinin sıkı bir şekilde uygulandığı normalleşme öncesi döneme denk gelmektedir.

Bizim çalışmamızda, mülteci hasta sayısını belirten diğer çalışmalardan daha fazla sayıda mülteci hastaya rastlanmıştır. Bu çalışmalarda ortalama %2 civarında bir mülteci hasta oranı belirtilirken bizim çalışmamızda 2019 yılında görülen skabies tanılı 770 hastanın 213'ü, 2020 yılında görülen 701 hastanın 61'i, 2021 yılında görülen 1427 hastanın 114'ü mültecidir. Oran olarak yıllar içerisinde sırasıyla %27.66, %8.70, %7.98'dir. Vaka sayılarının mevsimsel değişiklik gösterdiği ülkelerde, serin ve nemli havanın akarların yaşama ve üreme koşullarına daha uygun olması nedeniyle kış aylarında zirve yapabildiği düşünülmektedir. Ayrıca soğuk aylardaki artışın bir diğer nedeninin, enfekte kişilerle artan yakın teması destekleyen küçük alanları paylaşma eğiliminin olabileceği düşünülmektedir (23). Bu nedenlerle mülteci hasta sayısının fazla olması bölgemizde bazı bölgelere göre daha fazla mülteci barındığına, mültecilerin yaşam koşullarına ve iklim şartlarına bağlanabilir. Yine çalışmamızda birçok çalışmaya benzer şekilde yılın son çeyreklerinde saptanan hasta sayısı artışı bölgemizdeki iklim şartlarına ve dar alanlarda daha sık temas eğiliminin olmasına bağlanabilir.

Son zamanlarda dünyada çok sayıda ülkeden yapılan birçok çalışma, skabies insidansında bir artış olduğunu bildirmiştir. Sunderkötter ve ark. (10) Almanya'da artan skabies insidansına ilişkin raporları gözden geçirmişler ve hasta sayısının arttığı bildirmişlerdir. Etiyopyada, Suudi Arabistanda, Norveçte ve diğer bazı dünya ülkelerinde de skabies sıklığının arttığına ve salgın boyutuna ulaştığına dair çalışmalar bulunmaktadır (24-27).

Bu çalışma sonucunda son yıllarda ülkemizde ve dünyada yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi skabies insidansında ciddi bir artış olduğu görülmüştür. Bu artış özellikle kış aylarında, erkek cinsiyette, genç nüfusta ve mülteci hastalarda daha belirgindir. Hastalığın bildirimi zorunlu olmasa da son zamanlardaki artış etkili bir sürveyans sisteminin gerekliliğini ortaya koymuştur.

Limitasyonlar

Çalışmamızın ana kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Ayrıca dahiliye, pediatri, acil servis ve birinci basamak sağlık merkezleri gibi diğer bölümlerden veriler dahil değildir. Bu durum muhtemelen skabies vakalarının toplam sayısını ve ortalama yaşını değiştirecektir. Sosyoekonomik durum, yaşam koşulları, ailedeki birey sayısı ve tedaviler değerlendirilmemiştir. Çalışma sonuçlarımızı değerlendirirken dikkate alınan sınırlamalar, kayıtlara dayanması ve neden-sonuç ilişkilerini açıklayacak kanıt sağlayamamasıdır.

Bu çalışma, ülkemizde son dönemde gözlenen skabies sıklığındaki artışın bilimsel temele dayandırılması amacıyla planlanmıştır. Sonuçlarımız tek merkez ve belirli bir bölgeyi kapsadığından Türkiye'ye genellenemez ancak skabies sıklığındaki artışa dikkat çekmesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak, çalışmamız bölgemizde son yıllarda skabies sıklığında artış olduğunu ortaya koymaktadır. Son üç yıl içinde skabies insidansı %0.95'ten %1.99'a kadar yükselmiştir. Bu kayda değer artışın sebepleri arasında son dönemde ülkemize olan göç, mülteci artışı ve buna bağlı aşırı kalabalık aklara gelse de asıl sebebi açıklayacak net verilere sahip değiliz. Bölgemizdeki, ülkemizdeki ve dünyadaki artış düşünüldüğünde hastalık ile bölgesel, ulusal ve küresel bir mücadele gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Fırat Üniversitesi yerel etik kurulundan 2022/02-29 sayılı kararla onay alınarak, 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Hicks MI, Elston DM. Scabies. *Dermatol Ther* 2009;22:279-292.
- Rao MA, Raza N, Faheem M, Saleem MA. Comparison of efficacy of permethrin 5% cream with crotamiton 10% cream in patients with scabies. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2019;31:230-232.
- Heukelbach J, Mazigo HD, Ugbomoiko US. Impact of scabies in resourcepoor communities. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:127-132.
- Falay T, Gürel MS. Uyuz. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2017;10:143-153.
- Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1248-1253.

- Nair PA, Vora RV, Jivani NB, Gandhi SS. A study of clinical profile and quality of life in patients with scabies at a rural tertiary care centre. *Clin Diagn Res* 2016;10:WC01-WC5.
- Olsen JR, Gallacher J, Finlay AY, Piguet V, Francis NA. Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): A meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016;174:853-861.
- Turan Ç, Metin N, Utlu Z. Epidemiological evaluation of scabies cases encountered in the last three years as a tertiary health center. *Türkiye Parazitol Derg* 2020;44:77-82.
- Aktaş H, Cebeçik A. Changes in incidence and age distribution of scabies: A retrospective cohort study in a tertiary hospital. *Arch Clin Exp Med* 2019;4:21-24.
- Sunderkötter C, Aebischer A, Neufeld M, Löser C, Kreuter A, Bialek R et al. Increase of scabies in Germany and development of resistant mites? Evidence and consequences. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17:15-23.
- World Health Organization. Neglected tropical disease. Scabies 2017 (cited 2020 Jan 22). Available from URL https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/scabies/en/
- Pişkin S, Görgülü A, Akgün N, Öztürk A, Şen Ö, Gürkök F. Epidemiology of scabies in Edirne. *Balkan Med J* 1993;10:157-161.
- Tüzün Y, Kotoğyan A, Cenesizoglu E, Baransü O, Ozarmağan G, Ural A et al. The epidemiology of scabies in Turkey. *Int J Dermatol* 1980;19:41-44.
- Çiftçi IH, Karaca S, Dogru Ö, Cetinkaya Z, Kulaç M. Prevalence of pediculosis and scabies in preschool nursery children of Afyon, Turkey. *Korean J Parasitol* 2006;44:95-98.
- Yılmaz M, Korkmaz E, Karakoç S, Yaztürk Ş, Kizirgil A, Yakupoğulları Y. Investigation of intestinal parasites and ectoparasites in three primary school students in Elazığ. *Türkiye Parazitol Derg* 2007;31:139-141.
- Bener F. Increase in scabies incidence: A retrospective cohort study. *The European Research Journal* 2021;7:488-494.
- Baykal C, Atci T, Kutlay A, Baykut B, Türkoğlu Z. Scabies outbreak in Turkey in 2018-2019. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:384-385.
- Özden MG, Ertürk K, Kartal SP, Yaylı S, Göktay F, Doğramacı CA, Bayramgürler D et al. An extraordinary outbreak of scabies in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2020;34(12):818-820.
- Çetinkaya Ü, Şahin S, Ulutabanca RÖ. The epidemiology of scabies and pediculosis in Kayseri. *Türkiye Parazitol Derg* 2018;42:134-137.
- Seyedi Arani HR, Dehghani R, Ghannae Arani M, Seyyedi Arani HR, Zarghi I. Scabies contamination status in Iran: A review. *Int J Epidemiol Res* 2016;3:86-94.
- Turan Ç, Metin N. Impact of pandemic in the frequency of scabies: possible scabies outbreak scenario aftermath COVID-19. *Türkiye Parazitol Derg* 2021;45:190-194.
- Porsuk AO, Cerit Ç. Status of scabies cases in COVID-19 Pandemic Days. *Iran J Parasitol*. 2021;16:499-505.
- Liu J-M, Wang HW, Chang FW, Liu YP, Chiu FH, Lin YC et al. The effects of climate factors on scabies. A 14-year population-based study in Taiwan. *Parasite* 2016;23.
- Azene AG, Aragaw AM, Wassie GT. Prevalence and associated factors of scabies in Ethiopia: systematic review and Meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;27;20(1):380.
- Ahmed AE, Jradi H, AlBuraikan DA, ALMuqbil BI, Albaijan MA, Al-Shehri AM, Al-Jahdali H. Rate and factors for scabies recurrence in children in Saudi Arabia: A retrospective study. *BMC Pediatr*. 2019;8;19(1):187.
- Amato E, Dansie LS, Grøneng GM, Blix HS, Bentele H, Veneti L, et al. Increase of scabies infestations, Norway, 2006 to 2018. *Euro Surveill*. 2019;24(23):190020.
- De Lucia M, Potestio L, Costanzo L, Fabbrocini G, Gallo L. Scabies outbreak during COVID-19: an Italian experience. *Int J Dermatol*. 2021;60(10):1307-1308.

Bölgemizde Uygulanan Biontech ve Sinovac Aşılarına Karşı Gelişen Antikor Yanıtının Değerlendirilmesi

Evaluation of Antibody Response to Biontech and Sinovac Vaccines Applied in Our Region

Kaan ÇEYLAN¹, Tekin KARSLIĞIL¹, Feyza Nur AŞKIN¹, Gülsüm KAYA ÖZEN¹

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: SARS-CoV-2'nin yol açtığı COVID-19 pandemisi başladığı günden bugüne etkisini artırarak, dünya genelinde milyonlarca insanı enfekte etmiş ve ciddi oranda ölümlere yol açmıştır. Halen etkili ve kesin bir tedavi ya da profilaksi yönteminin bulunamamış olması aşı çalışmalarının önemini daha çok arttırmıştır. Ülkemizde 14 Ocak 2021 tarihi itibarıyla başta sağlık çalışanları olmak üzere tüm vatandaşlara CoronaVac (Sinovac) ve Pfizer-Biontech aşıları uygulanmaya başlanmıştır. Bu çalışmada ülkemizde aktif olarak uygulanan bu iki aşının etkinlikleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya daha önce klinik, radyolojik ya da Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemlerle COVID-19 tanısı konulmamış olan 84 gönüllü dahil edilmiştir. Gönüllülerden aşı uygulamasından önce ve ilk doz aşı uygulamasının üzerinden 1 aylık bir süre geçtikten sonra serum örnekleri alınmıştır. Alınan serum örneklerinden, Enzim Linked Immün Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle SARS-CoV-2 IgG düzeyleri ölçülerek, iki farklı aşının etkinlikleri açısından incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 39'u kadın, 45'i erkek olmak üzere, 84 gönüllü dahil olmuş; 50 gönüllü CoronaVac (Sinovac), 34 gönüllü ise Pfizer-Biontech aşısını tercih etmişlerdir. CoronaVac (Sinovac) aşısı uygulanan 13, Pfizer-Biontech aşısı uygulanan 4 gönüllünün aşı öncesi SARS-CoV-2 IgG antikor titreleri pozitif olarak saptanmıştır. Aşı öncesi SARS-CoV-2 IgG antikor titreleri negatif olan gönüllülerden; tek doz CoronaVac (Sinovac) aşısı uygulananlarda %67.6 (25/37), tek doz Pfizer-Biontech aşısı uygulananlarda %100 (30/30) oranında seropozitiflik tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmaya katılan gönüllülerin 17'sinde (%20.2) aşı öncesi seropozitiflik saptandı. Çalışma öncesi seronegatif olan gönüllülerden; CoronaVac-Sinovac ile aşılananların %67.6'sı; Pfizer-Biontech ile aşılananların %100'ünde aşı sonrası seropozitiflik gelişmiştir. Çalışmada Pfizer-Biontech aşısının tek doz aşılamadan sonra bağışıklık sistemini daha iyi uyardığı görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Biontech, COVID-19, Sinovac

Abstract

Objective: The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 has increased its impact since the day it started, infecting millions of people around the world and causing serious deaths. The fact that an effective and definitive treatment or prophylaxis method has not yet been found has increased the importance of vaccine studies. As of January 14, 2021, CoronaVac (Sinovac) and Pfizer-Biontech vaccines have been started to be administered to all citizens, starting from healthcare professionals in our country. In this study, the efficacy of these two vaccines, which are actively applied in our country, was evaluated.

Materials and Methods: Eighty-four volunteers who had not previously experienced COVID-19 by clinical, radiological or PCR method were included in the study. Serum samples were taken from the volunteers before the vaccine administration and 1 month after the first dose of vaccine administration. SARS-CoV-2 IgG levels were measured from the serum samples taken by ELISA method and examined in terms of the efficacy of two different vaccines.

Results: Eighty four volunteers, including 39 women and 45 men, were included in the study; 50 volunteers preferred CoronaVac (Sinovac) and 34 volunteers preferred Pfizer-Biontech vaccine. Pre-vaccine SARS-CoV-2 IgG antibody titers of 13 volunteers administered CoronaVac (Sinovac) vaccine and 4 volunteers administered Pfizer-Biontech vaccine were positive. Of the volunteers whose pre-vaccination SARS-CoV-2 IgG antibody titers were negative; Seropositivity rate was 67.6% (25/37) in those who received a single dose of CoronaVac (Sinovac) vaccine, and 100% (30/30) in those who received a single dose of Pfizer-Biontech vaccine.

Conclusion: Pre-vaccine seropositivity was detected in 17 (20.2%) of the volunteers participating in the study. Of the volunteers who were seronegative before the study; 67.6% of those vaccinated with CoronaVac-Sinovac; Post-vaccine seropositivity developed in 100% of those vaccinated with Pfizer-Biontech. In the study, it is seen that the Pfizer-Biontech vaccine induces the immune system better after a single dose vaccination.

Keywords: Biontech, COVID-19, Sinovac

Yazışma Adresi: Kaan ÇEYLAN, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Osmangazi Mah. Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, PK: 27010, Şehitkamil, Gaziantep

Telefon: 03423606060/77545 **e-mail:** drkaanceylan@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8493-2715, 0000-0001-7672-3625, 0000-0001-8881-1913, 0000-0001-8787-0698

Geliş tarihi: 16.03.2022

Kabul tarihi: 26.05.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1088761

GİRİŞ

Koronavirus (CoV) ailesi Nidovirales takımı içinde yer alıp alfa, beta, gama ve delta koronavirus cinslerine ayrılmaktadır (1). İnsan koronavirusları (HCoV), 229E, NL63, OC43 ve HKU1 genellikle soğuk algınlığına yol açmakta olup; Şiddetli Akut Solunum Sendromu-CoV (SARS-CoV), Orta Doğu Solunum Sendromu-CoV (MERS-CoV) ve SARS-CoV-2 ise ağır solunum yetmezliğine yol açan pnömoniye neden olmaktadır (2). Çin'in Wuhan şehrinde başlayan yeni koronavirus nedeniyle görülmeye başlayan pnömoni olguları dolayısıyla, 2019 Aralık'ta bir Beta-CoV olan, SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığa Koronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) adı verilmiş; 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (3).

Coronavirüsler 4 ana protein içerir: nükleokapsid proteini (N), transmembran proteini (M), zarf proteini (E), başak proteini (S) (4). Diğer HCoV ve SARS-CoV-2 hücrelere girebilmek için Anjiotensin Dönüştürücü Enzim II (ADE-II) reseptörünün glikoprotein ve glikolipitlerindeki Spike (S) alanına virus yüzeyinde bulunan S proteini yardımıyla tutunur (5).

COVID-19 tedavisinde çeşitli ilaçlar ve tedavi metodları farklı ülkelerde, farklı protokollerde kullanılmış ya da kullanılmakta olup, kesin olarak etkili olduğu kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (6). Etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmayan COVID-19'a karşı farklı teknolojiler ile üretilen aşılar mevcuttur. Patogenin çoğaltılarak enfektivitesinin ortadan kaldırılmasıyla üretilen inaktif aşılar, enfeksiyon etkeninin yüzeyinde bulunmakta olan antijenik yapının rekombinant yöntemle çoğaltılmasıyla oluşan rekombinant aşılar, patojen ile yapısal benzerlik gösteren ancak içerisinde genetik materyal içermeyen virüs benzeri partikül (VLP) aşıları, patojenin antijenik özelliğini sağlayan genlerin çoğalma yeteneğini kaybetmiş bir vektöre transfer edilmesiyle elde edilen viral vektör aşıları, patojenin antijenik epitopunun belirli sayıdaki amino asit dizisinin taklit edilerek üretilmesiyle elde edilen sentetik peptid aşıları, patojenin antijenik epitoplarını kodlayan gen bölgelerinin lipozom içerisine eklenmesiyle elde edilen haberci ribonükleik asit (mRNA) aşıları bu aşılardan bazılarıdır (7).

Bu çalışmada ülkemizde COVID-19'a yönelik aktif olarak uygulanan mRNA aşısı Pfizer-Biontech ve inaktif aşı CoronaVac (Sinovac) aşıları sonrası oluşan antikor yanıtını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, çalışma öncesinde ya da çalışma sırasında, klinik, radyolojik ya da moleküler yöntemlerle COVID-19 tanısı konulmamış, daha önce herhangi

bir COVID-19 aşısı uygulanmamış ve kadın gönüllüler için, çalışma öncesi ya da çalışma süresince gebelik durumu bulunmayan gönüllüler dahil edildi. Çalışma öncesi gönüllülere aydınlatılmış onam formu doldurtularak çalışmaya katılmak için onayları alındı. Gönüllülerden aşı uygulaması öncesi ve birinci doz aşı uygulamasından 1 ay sonra serum örnekleri alındı. Gönüllülerin aşı öncesi SARS-CoV-2 IgG antikor düzeyleri Aeskulisa SARS-CoV-2 (Aesku, Almanya) ve Virclia COVID-19 IgG (Vircell, İspanya) kitleri ve DS2 (Dynex, ABD) cihazı ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Daha sonra gönüllülere CoronaVac (Sinovac) ya da Pfizer-Biontech aşılardan hangisini tercih ettikleri soruldu. Aşı uygulamasının ilk dozunun üzerinden 1 ay geçtikten sonra gönüllüler tekrar çağırılıp kan alınarak 2. kez SARS-CoV-2 IgG antikor düzeyleri aynı yöntemle ölçüldü. SARS-CoV-2 IgG antikor ölçümleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 18.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak yüzde dağılımları verildi. Kategorik değişkenler arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için Cross Tabs (Ki kare) analizi yapıldı. Elde edilen sonuçlar %95 (p<0.05) anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Literatür taraması yapmak amacıyla, Pubmed ve Google Scholar veritabanları kullanılmıştır. 'Sinovac', 'Biontech', 'COVID-19 prevalans' ifadeleri kullanılarak literatür taraması yapılmıştır.

Bu çalışma, çalışma öncesi Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmasını takiben (2021/183;05.08.2021), Helsinki Bildirgesi hükümleri ile uyumlu olarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 39 kadın, 45 erkek olmak üzere 84 gönüllü dahil edilmiş, çalışma sırasında gönüllüleri çalışma dışı bırakacak herhangi bir durum gelişmemiştir. Gönüllüler 21-78 yaş aralığında yer almakta olup; yaş ortalamaları 38.4, medyan yaş 36 olarak saptanmıştır.

Gönüllülerden 50'si CoronaVac (Sinovac), 34'ü Pfizer-Biontech aşısı ile aşılınmayı tercih etmişlerdir.

Çalışma öncesi yapılan antikor araştırmasında, aşı olmamış ve COVID-19 tanısı almamış gönüllülerin seropozitiflik oranı % 20.2 (17/84) olarak bulunmuştur. CoronaVac (Sinovac) ile aşılanan 13, Pfizer-Biontech ile aşılanan 4 gönüllünün aşı öncesi SARS-CoV-2 IgG düzeyleri pozitif olarak saptanmıştır. Aşı öncesi seropozitiflik görülen gönüllülerin yaş, cinsiyet ve meslek gruplarına göre dağılımları **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Aşı öncesi antikor titreleri pozitif saptanan tüm gönüllülerin aşı sonrası antikor titreleri de pozitif saptanmıştır.

Tablo 1. Aşı öncesi seropozitifliği olan gönüllülerin demografik dağılımı

Aşı öncesi SARS-CoV-2 IgG pozitif	Yaş % (n)		Cinsiyet % (n)		Meslek % (n)	
	≤40	>41	Erkek	Kadın	Sağlık personeli ve polis	Diğer
% 20.2 (17/84)	%15.5 (13/84)	%4.8 (4/84)	%11.9 (10/84)	%8.3 (7/84)	%14.3 (12/84)	%5.6 (5/84)

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Sendromu-CoV

Aşı öncesi antikor titreleri negatif bulunan gönüllülerin 37'si CoronaVac (Sinovac), 30'u ise Pfizer-Biontech aşısı yaptırmıştır. CoronaVac (Sinovac) aşısı yaptıran 25 gönüllüde serokonversiyon görülmüş; Pfizer-Biontech aşısı yaptıran tüm gönüllülerde serokonversiyon görülmüştür. CoronaVac (Sinovac) ve Pfizer-Biontech aşısı yaptıran gönüllülerin serokonversiyon oranlarının cinsiyet, yaş grubu ve mesleklerine göre dağılımı **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan 4 gönüllünün kronik hastalıklarının mevcut olduğu ve düzenli ilaç tedavisi aldıkları anlaşılmıştır. 2 gönüllünün antikor titrelerinde serokonversiyon görülmemiş olup bu 2 gönüllüden biri kardiyovasküler hastalıklar dolayısıyla steroid tedavisi almakta; diğeri ise diyabetes mellitus hastası olup oral antidiyabetik kullanmaktadır. Diğer iki gönüllünün antikor düzeylerinde aşı sonrası serokonversiyon görülmüş olup, gönüllülerden biri ankilozan spondilit nedeniyle steroid tedavisi almakta, diğeri ise astım hastalığı olup inhaler steroid kullanmaktadır. Serokonversiyon görülmeyen gönüllüler CoronaVac (Sinovac), serokonversiyon görülen gönüllüler ise Pfizer-Biontech aşısını yaptırmayı tercih etmişlerdir.

TARTIŞMA

Ülkemizde uygulanan farklı aşılar karşı humoral bağışıklığı değerlendirmek açısından SARS-CoV-2'nin S proteinine karşı oluşan IgG tipindeki antikorların ölçümü günlük pratikte aşı etkinliğinin ölçümü açısından uygun olabilir. Çalışmamızda toplumdan rastgele seçilen ve hastalığı geçirmemiş veya aşılanmamış gönüllülerde, aşı öncesi SARS-CoV-2 IgG seropozitiflik oranı %20.2; birinci doz aşidan sonra, CoronaVac (Sinovac) aşısı yaptıran gönüllülerde serokonversiyon oranı % 67.6; Pfizer-Biontech aşısı yaptıran gönüllülerde serokonversiyon oranı ise %100 olarak bulunmuştur.

Pfizer-Biontech aşısının etkinliği % 95 olarak bildirilirken (8,9), CoronaVac (Sinovac) için farklı ülkelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada CoronaVac (Sinovac) aşısının etkinliği %83.5 (10), Şilide ise %65.9 (11) bulunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminine göre bu değer %51'dir. Elde edilen sonuçlardaki farklılıklar çalışmalar sırasında farklı bölgelerde dolaşan farklı varyantlara ve aşılardan farklı etnik gruplara uygulanmasına atfedilebilir. Humoral yanıtın hastalıktan korunmaya olan etkisi net

Tablo 2. Gönüllülerin aşılama sonrası demografik dağılımına göre serokonversiyon oranları

	CoronaVaC % (n)	Biontech % (n)	p
Genel	% 67.6 (25/37)	% 100 (30/30)	0.001
Cinsiyet			
Erkek	% 56.5 (13/23)	% 100 (18/18)	0.001
Kadın	% 85.7 (12/14)	%100 (12/12)	0.000
Yaş			
≤40	%73.3 (11/15)	% 100 (16/16)	0.004
>41	%68.2 (15/22)	% 100(14/14)	0.061
Meslek			
Sağlık personeli ve polis	%58.8 (10/17)	% 100 (15/15)	0.005
Diğer	%80 (16/20)	% 100 (15/15)	0.045

olarak bilinmese de yapılan çalışmalar yüksek titrelere SARS-CoV-2 IgG düzeyinin hafif hastalık semptomlarıyla ilişkisini ortaya koymaktadır (12,13). Ayrıca IgG seviyeleri ve nötralizan antikor titreleri arasındaki güçlü korelasyon yüksek IgG seviyesinin korunmada etkili olduğunu göstermektedir (14).

Zee ve ark. yaptığı, toplamda 457 kişinin katıldığı bir çalışmada 237 kişi Pfizer-Biontech ve 220 kişi CoronaVac (Sinovac) aşısı ile aşılanmış ve birinci doz aşından sonra antikor titreleri değerlendirilmiş olup, Pfizer-Biontech için seropozitiflik %99.1 olarak bulunmuştur. CoronaVac (Sinovac) için seropozitiflik oranı ise çalışmamızla benzer şekilde %64.7 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). İkinci dozdan sonra yapılan antikor titresi ölçümlerinde ise yine Pfizer-Biontech için seropozitiflik %100, buna karşılık CoronaVac (Sinovac) için ise %99 bulunmuştur ($p=1$) (15).

Lim ve ark. yaptığı çalışmada ise yine benzer şekilde Pfizer-Biontech ve CoronaVac (Sinovac) aşısı sonrası antikor yanıtları karşılaştırılmıştır. Pfizer-Biontech ile aşılanan kişilerin tamamında ilk doz sonrası antikor titrelere önemli ölçüde yükseldiği görülmüş, CoronaVac (Sinovac) ile aşılanan katılımcılarda ise ilk doz sonrası düşük antikor titrelere sahip olduğu fakat ikinci dozdan sonra bu değerlerin yükseldiği gösterilmiştir (16).

Çalışmamıza dahil olan dört kişinin kronik hastalığı mevcut olup bunlardan ikisi CoronaVac (Sinovac) ile diğer ikisi ise Pfizer-Biontech ile aşılanmayı tercih etmiştir. CoronaVac (Sinovac) ile aşılanan hastaların birinci doz aşından bir ay sonra seronegatif oldukları görülmüştür. Hastalardan birinin steroid kullanmakta olduğu belirlenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda immünsupresif tedavi alanlarda antikor yanıtının anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (17). Yine Deepak ve ark. yaptığı mRNA aşılarının kullanıldığı çalışmada steroid kullanan hastalarda aşılama sonrası belirgin düşük antikor titreleri görülmüştür. Bu durumun steroidin dozdan bağımsız olduğu belirtilmiştir (18).

Şilide yapılan başka bir çalışmada yine CoronaVac (Sinovac) ve Pfizer-Biontech antikor yanıtı karşılaştırılmış ve 60 yaş ve üstü kişilerde 18-39 yaşa göre, erkeklerde kadınlara göre seropozitivite anlamlı derecede düşük bulunmuştur (19). Cinsiyetler arası görülen fark yeni değildir daha önce de bildirilmiştir (20). Yine diabetes mellitus ve kronik hastalıklar, CoronaVac (Sinovac) aşısı uygulananlarda düşük seropozitivite ile ilişkili bulunmuştur. Pfizer-Biontech aşısı uygulananlarda ise cinsiyet veya komorbidite ile seropozitivite arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (19). Bu durum da çalışmamızla uyumludur.

Ayrıca yapılan çalışmalar herhangi bir semptom göstermeyen virüsle enfekte bireylerin de olduğunu göstermektedir (21). Bizim çalışmamıza da, dahil olan gönüllüler, daha önce klinik, radyolojik ya da moleküler yöntemlerle COVID-19 tanısı almamış kişiler olmasına ve aşı yaptırmamalarına rağmen % 20.2 oranında seropozitif olarak saptanmıştır. Özdemir ve ark. tarafından sağlık çalışanı olan gönüllülerde yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2 IgG antikor titresi pozitif saptanan 57 kişiden % 33.3'ünde daha önce COVID-19'a yönelik bir bulgu saptanmamıştır (22). İngiltere'de yapılan başka bir çalışmada ise 545 asemptomatik sağlık çalışanında 'in house' ELISA yöntemi ile % 24.4 oranında seropozitiflik bildirilmiştir (23). Bu da bize hastalığın yüksek yüzdelerde asemptomatik geçirilebileceğini, semptom olup olmamasına bakmaksızın maske-mesafe-hijyen kurallarına dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda semptom göstermeden SARS-CoV-2 ile enfekte olan gönüllülerin 10'u erkek ve 7'si ise kadındı ve cinsiyet dağılımları birbirine yakındı. Han ve ark. Wuhan tarafından yapılan bir çalışmada, asemptomatik COVID-19 olanların cinsiyetleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (24). Çalışmamızda belirti göstermeden enfekte olan bireylerin %76.5'inin 40 yaş ve altı olduğu belirlendi. Kronbichler ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, semptom göstermeden COVID-19 geçirenlerin çoğunluğunu bizim çalışmamıza benzer şekilde 40 yaş altı bireyler oluşturuyordu (25).

Sınırlamalar

Örneklem büyüklüğünün kısıtlılığı çalışmamızı sınırlandırmaktadır. SARS-CoV-2 IgG düzeyleri doğrudan koruyuculuğu göstermese dahi, birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da aşı sonrası immün yanıtı değerlendirmede antikor titreleri ölçüm yöntemi kullanılmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda birçok çalışmada olduğu gibi aşı sonrası bazı kişilerde koruyucu antikor yanıtının gelişmediği ve özellikle riskli gruplarda antikor düzeylerinin ölçümünün ne kadar önemli olduğu görülmektedir. Antikor yanıtı geliştiremeyen bu kişiler aşı sonrası kendilerini güvende hissederek hastalığa maruz kalma veya hastalığı bulaştırma açısından risk teşkil edeceklerdir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasını olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Etik Onam: Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmasını takiben (2021/183;05.08.2021), Helsinki Bildirgesi hükümleri ile uyumlu olarak yapılmıştır.

KAYNAKLAR

- Saif LJ, Wang Q, Vlasova AN, Jung K, Xiao S. Coronaviruses. In: Jeffrey JZ, Locke AK, eds. Diseases of swine. 1st ed. NJ: John Wiley & Sons Inc:2019.p.488-523.
- Chen B, Tian E, He B, Tian L, Han R, Wang S et al. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal transduction target ther.* 2020;5(1):1-16.
- Isba R, Edge R, Jenner R, Broughton E, Francis N, Butler J. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. *Arch Dis Child.* 2020;105(7):704.
- Hasöksüz M, Selçuk K, Fahriye S. Coronaviruses and sars-cov-2. *Türk J Med Sci.* 2020;50:549-556.
- Walls A, Park Y, Tortorici MA, Wall A, McGuire A, Veesler D. Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-292.
- Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;215:108448
- Çakır KR, Tokyay BK, Yolalan G, Şerefoğlu B, Balaban BG, Tanyeri Y ve ark. Sars-Cov-2'ye karşı geliştirilen aşilar ve üretim metotları, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi. 2021;4(2):14-32.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine, *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-2615.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111.
- Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet.* 2021;398(10296):213-22.
- Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021;2;385(10):875-884.
- Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27(11):2032-2040.
- Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C et al. COVID-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *N Engl J Med,* 2021;385:1474-1484.
- Guiomar R, Santos AJ, Melo AM, Costa I, Matos, R, Rodrigues AP et al. High correlation between binding IgG (anti-RBD/S) and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 six months after vaccination. *medRxiv.* 2021. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.10.21267607>
- Zee JST, Lai KTW, Ho MKS, Leung ACP, Chan QWL, Ma ESK et al. Serological response to mRNA and inactivated COVID-19 vaccine in healthcare workers in Hong Kong: preliminary results. *Hong Kong Med J.* 2021;27(4):312-313.
- Lim WW, Mak L, Leung GM, Crowling BJ, Peiris M. Comparative immunogenicity of mRNA and inactivated vaccines against COVID-19. *Lancet Microbe.* 2021;2(9):423.
- Seyahi, E, Bakhdiyarli G, Oztas M, Kuskucu MA, Tok Y, Sut N. Antibody response to inactivated COVID-19 vaccine (CoronaVac) in immune-mediated diseases: A controlled study among hospital workers and elderly. *Rheumatol Int.* 2021;41(8):1429-1440.
- Ishii N, Hatakeyama S, Yoneyama T, Tanaka R, Narita T, Fujita N et al. Humoral response after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with prostate cancer using steroids. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2022;40(10):451-461.
- Sauré D, O'Ryan M, Torres JP, Zuniga M, Santelices E, Basso LJ. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):56-63.
- Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL, Streeck H, Alter G. Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. *Semin Immunopathol.* 2019;41:239-249.
- Garcia-Basteiro AL, Moncunill G, Tortajada M, Vidal M, Guinovart C, Jimenez A et al. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. *Nat Commun.* 2020;11(1):3500.
- Özdemir A, Demir Çuha M, Telli Dizman G, Alp A, Metan G, Şener B et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among healthcare workers: retrospective analysis of the data from a university hospital in Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(2):223-232.
- Shields A, Faustini SE, Perez-Toledo M, Jossi S, Aldera E, Allen JD et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: a cross-sectional study. *Thorax.* 2020;75(12):1089-1094.
- Han, H, Xu Z, Cheng X, Zhong Y, Yuan L, Wang F et al. Descriptive, retrospective study of the clinical characteristics of asymptomatic COVID-19 patients. *Sphere.* 2020;5(5):922-20.
- Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin J. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;98:180-186.

Comparative Analysis of the Acute Appendicitis Management in Children before and During the Coronavirus Disease-19 Pandemic

Koronavirüs-19 Pandemisi Öncesi ve Sırasında Çocuklarda Akut Apandisit Yönetiminin Karşılaştırmalı Analizi

Dilan ALTINTAS URAL¹, Ali Erdal KARAKAYA², Ahmet Gokhan GULER²,
Hatice Sonay YALCIN COMERT³, Mustafa TUSAT⁴

¹ Department of Pediatric Surgery, Memorial Hospital Ankara, Turkey

² Department of Pediatric Surgery Kahramanmaraş SütçüİmamUniversity, Faculty of Medicine Kahramanmaraş, Turkey

³ Department of Pediatric Surgery, Karadeniz Teknik University, Faculty of Medicine, Trabzon, Turkey

⁴ Department of Pediatric Surgery, Aksaray University, Faculty of Medicine, Aksaray, Turkey

Özet

Amaç: Koronavirüs-19 (COVID-19) salgınında pek çok hastalığın tanı ve tedavisinde gecikme olmuştur. Bu çalışmanın amacı COVID-19 salgını öncesinde ve sırasında akut apandisit (AA) insidansını ve şiddetini karşılaştırmaktır. COVID-19 salgınının apandisit hasta sayısı ve komplikasyonları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çok merkezli çalışma üç tıp fakültesi hastanesinde 15 Mart-30 Haziran 2019 tarihi ile pandemi dönemi olan 15 Mart-30 Haziran 2020 tarihleri arasında retrospektif olarak yapıldı. İki grup oluşturuldu. Grup A, 2019 yılında acile karın ağrısı nedeniyle başvuran 1655 hastadan (64 hasta AA tanılı) oluşurken, Grup B pandemi döneminde karın ağrısı ile acile başvuran 1120 hastadan (77 hasta AA tanılı) oluşmaktadır. Her gruptaki hastaların klinikopatolojik özellikleri arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Acil servise karın ağrısı nedeniyle başvuran hastalar, akut ve komplike apandisit olarak değerlendirildi. Grup A'de toplam karın ağrısı ile başvuran 1655 hastanın 64'ü (%3.86) apandisit tanısı alırken, Grup B'de 1120 hastanın 77'si (%6.87) apandisit olmak üzere toplam 141 hastaya apandisit teşhisi konuldu. Grup A 64 apandisit hastasının 52'si (%81) akut apandisit, 12'si (%18.75) komplike apandisit, Grup B 'de 77 hastanın 47'si (%61) akut apandisit, 30'u (%38.9) komplike apandisit olarak değerlendirildi.

Sonuç: Akut pandemik dönemde karantina dışı döneme göre daha az hasta başvurdu ama yüksek oranda apandisit tanısı konmuştur. COVID-19 döneminde, daha fazla apandisit hastası hastalığın geç evresinde başvurmuştur. Vakalarımızda pandemi döneminde komplike apandisit oranının yüksek olmasının, COVID-19 salgını nedeniyle gecikmiş tanı sebebiyle olduğuna inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Apandisit, Covid-19, Komplike apandisit

Abstract

Objective: Acute appendicitis (AA) is one of the most common surgical emergency in pediatric population. Herein, we aimed to compare the incidence and severity of AA before and during the Coronavirus Disease-19 (COVID-19) outbreak.

Materials and Methods: This multicenter study was conducted in three medicine faculty hospitals between the periods of 15 March-30 June 2019 (Group A), and the pandemic period of 15 March-30 June 2020 (Group B). We evaluated the clinicopathological characteristics of the patients in each group in terms of age, gender, serum leukocyte, C-reactive protein, radiological imaging use of postoperative peritoneal drain and presence of serious complications.

Results: A total of 141 patients were identified and divided into two groups as Group A (n=64) and Group B (n=77). We found higher complication rates in Group B. Fewer patients applied in Group B, but a higher rate of AA was diagnosed. During the COVID-19 period, more patients were admitted with the later stages of the AA and with significant complications. Radiological imaging of patients with appendicitis in Group B showed more severe findings compared to Group A.

Conclusion: Higher rate of perforated and complicated appendicitis in the pandemic period was due to misdiagnosis/delayed diagnosis in primary care centers as a result of fear from contagious coronavirus. Although the period of the COVID -19 pandemic brings out difficulties in treatment of patients, comprehensive assessment and physical examination in children with suspected surgical conditions should always be emphasized.

Keywords: Appendicitis, COVID-19, Complicated appendicitis

Yazışma Adresi: Dilan ALTINTAŞ URAL, Balgat Neighborhood, Mevlana Bulvarı 1422. Street, No:4, Balgat, Çankaya, Ankara. Pediatrik Cerrahi BD, Ankara, Türkiye

Telefon: +905058120302 **e-mail:** dilanaltintas@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1976-9122, 0000-0003-0241-7646, 0000-0003-4740-3512, 0000-0002-5281-4933, 0000-0003-2327-4250

Geliş tarihi: 18.03.2022

Kabul tarihi: 19.04.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1089646

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic has spread rapidly, causing more than a million people to become infected worldwide (1). Adults showed multiple signs of illness and 20% of infected adults were treated as critically ill. While the estimated mortality rate was as high as 2%, the children facing the coronavirus mostly suffered from severe respiratory distress syndrome (2,3,4). Many countries are struggling to prevent the spread of COVID-19 using different strategies. In many countries, authorities have instructed to stay at home and avoid visiting local clinics and hospitals as possible (5). However, emerging diseases continue to appear during the current outbreak, and must be promptly diagnosed. Delayed diagnosis and treatment of common pediatric emergencies lead to significant morbidity. While the majority of published literature on COVID-19 has investigated the virus transmission, treatment options, and patient outcomes, its impact on the surgery has not been investigated comprehensively.

Acute appendicitis (AA) is one of the most common emergency surgical diseases in the pediatric population (6,7). 1-8% of children with acute abdominal pain are diagnosed as AA in the emergency service (8). It represents 4.5% of all abdominal pain cases (2). More than 250000 appendectomies are performed each year in the United States of America alone (3). Early diagnosis and treatment is the best choice to reduce complication rates. The most common treatment of AA is appendectomy and the surgical procedure can be performed open or laparoscopically. While surgical treatment is still considered the gold standard for AA treatment, a conservative approach is advocated in selected cases by using antibiotics as first-line therapy. In recent years, some studies on conservative treatment approach in the treatment of uncomplicated appendicitis are promising, but definitive results have not yet developed (9,10).

Early diagnosis of AA and, accordingly, appropriate surgery or antibiotherapy are important in children, because early diagnosis and treatment may prevent complications including appendix perforation, abscess formation and the other postoperative complications (11,12). In general, appendix perforation occurs 36-48 hours after the onset of symptoms and its incidence is approximately 20% in children aged 10-17 years (11,13). Abscess formation rate is roughly 20% in children with perforated appendicitis, and the rate of abscess formation is approximately 0.8% in patients with AA (14).

There are no studies analyzing the effect of the COVID-19 pandemic episode on the number of patients with AA and their surgical treatment. The aim of this study was to analyze the effect of COVID-19 on the number and characteristics of patients with AA,

and to compare them with the non-pandemic period. In addition, comparison of the incidence of AA before and during the onset of COVID-19 and evaluation of whether there was a change in the characteristics or severity of patients was also a major purpose of this study.

MATERIALS AND METHODS

This is a multicenter retrospective study conducted in three medical faculty hospitals. All patients diagnosed with AA were included in our study. Approval was obtained from the Ethics Committee of Clinical Trials of the Faculty of Medicine (Approval no: 21, Date: 24.6.2020). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Inclusion criteria of the identified cases in the study were determined as having a diagnosis of appendicitis diagnosed radiologically or during surgery, being under 18 years of age and having electronic medical records.

Epidemiological, clinical data, blood parameter levels, radiological and histopathological results were obtained from the electronic medical record systems of the three centers. The surgical intervention method performed was open appendectomy in all three centers. The information obtained from the patients included demographic and clinicopathological data. In case of acute inflammation, intraoperative findings were recorded. AA was defined as complicated appendicitis in the presence of gangrene, perforation or peri-appendicular abscess. Data such as age, gender, blood biochemical values including leukocyte number, C-reactive protein (CRP), radiological data (appendix diameter, presence of fecalitis, abscess), postop peritoneal drainage and presence of serious complications were recorded (**Table 1**). The patients who admitted to the emergency department with abdominal pain, diagnosed with AA and complicated appendicitis were analyzed (**Table 2**).

A comparison was made between the complication rates during the COVID-19 period (15 March-30 June 2020) and the same months of the year 2019. The reason to investigate the same periods (March-June) in the following years was to exclude the seasonal difference in appendicitis (15).

All statistical analyzes were performed in SPSS, version 21 (IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0. Published 2012. Armonk, NY: IBM Corp). Categorical variables were defined as frequency and percentage, continuous variables as mean and standard deviation. To check the distribution of variables, the Kolmogorov-Smirnov test was performed. Univariate comparisons between the two groups were made using Chi Square or Fisher's exact test for ordered or categorical variables. For continuous variables, Mann-Whitney U test or Student T test were used appropriately. A p value

Table 1. Basic demographic and clinical data between Group A and Group B were analyzed.

	Total n=141	Group A (non-pandemic) n=64	Group B (acute pandemic) n=77	p
Age (mean)	11.26±4	11.22±3.9	11.30±4.08	0.907
Male (n)	89	42 (65.6%)	47 (61%)	0.574
Female (n)	52	22 (34.4%)	30 (39%)	
Leukocyte count (mean) (μ l/ml)	14.583±4.9	13.966±5	15.078±4.8	0.229
CRP (mean) (mg/L)	38±56.5	30.1±48	44.4±62.3	0.187
Appendix diameter (mm)	11.7±11.9	9.14±2.5	14.9±16.1	0.301
Acute appendicitis (n)	107	52 (78.1%)	47 (74.0%)	0.571
Perforated appendicitis (n)	33	12 (21.9%)	30 (26%)	
Fecalite (n)	23	8	15	0.264
Abscess (n)	14	4	10	0.183
Peritoneal drain (n)	13	4	9	0.266
Serious complication (n)	3	1	2	0.672
Diagnosing with CT (n)	18	5	13	0.108

CRP: C Reactive protein, CT: Computerized tomography

Table 2. Numerical values of patients who applied to the emergency department with abdominal pain, acute appendicitis (AA) and complicated appendicitis were analyzed.

	Abdominal pain	Diagnosed with appendicitis	Diagnosed with AA	Diagnosed with complicated appendicitis	p
Group A	1655	64	52	12	0.009
Group B	1120	77	47	30	

of <0.05 was considered statistically significant and all intervals were calculated with 95% confidence interval.

RESULTS

Between the study periods (15 March-30 June 2019 and 15 March-30 June 2020), a total of 141 patients, 64 patients in Group A and 77 patients in Group B were collected in three medical centers. Appendicitis was diagnosed in 77 children between March 1 and June 30, 2020 (Group B), of which 30 patients had complications such as perforation or abscess formation. During the same period in 2019 (Group A), a total of 64 children were diagnosed with appendicitis, but only 12 patients had perforated appendicitis. Basic demographic and clinical data for these patients are described in **Table 1** as Group A (non-pandemic period in 2019) and Group B (acute pandemic period in 2020).

We found that the mean age of the participants was

11.26±4.00 the mean age of Group A was 11.22±3.9, and the mean age of Group B was 11.30±4.08. Among 141 patients, 89 (63.12%) patients were male and 52 (36.8%) patients were female. Group A included 42 males (65.6%) and 22 females (34.4%). Group B was consisted of 47 males (61%) and 30 females (39%). There was no significant difference between the two groups in terms of average age and gender.

The mean value of blood leukocyte count in all participants was 14.583±4.9 (μ l/ml). In Group A, the mean leukocyte count was 13.966±5086 (μ l/ml), while in Group B the mean leukocyte count was 15.07±4.8 (μ l/ml). The mean value of CRP in all participants was 38.04±56 (mg/L). The mean value of CRP in Group A was 30.12±48 (mg/L), while the mean value of CRP in Group B was 44.42±62 (mg/L). The differences between the blood leukocyte and CRP values between Group A and B were not significantly different.

In total, 97 patients (68.7%) among 141 patients were diagnosed with acute appendicitis, and those were 50 patients (78.1%) in group A and 47 patients (61.0%) in group B. A total of 44 patients (31.2%) were diagnosed with perforated appendicitis, among them 14 patients (21.9%) were in Group A and 30 patients (39%) were in Group B. We found that the rate of perforated appendicitis in the pandemic period (group B) was statistically higher, compared to the non-pandemic period ($p < 0.029$). We calculated the mean diameter of appendix as 11.7 ± 11.9 mm in all patients by preoperative ultrasonography (USG). In Group A, the average value of the appendix diameter was 9.14 ± 2.5 mm, while in Group B the average value of the appendicitis diameter was 14.9 ± 16.13 mm. The difference in appendicitis diameters in Group A and Group B was not statistically significant. Fecalitis related with appendicitis was seen in 23 patients (16.3%) among all participants, in which 8 patients (12.5%) were in Group A and 15 patients (19.5%) were in Group B. Intraabdominal abscess was seen in 14 patients (9.9%) in total, in which 4 patients (6.5%) were in Group A and 10 patients (13%) were in Group B. Postop peritoneal drain was applied to 13 patients (9.2%) in total, 4 of them (6.3%) were in Group A and 9 (11.7%) were in Group B. Among 141 patients, 3 patients had complications, these were postop ileus and peritonitis. Among them, 1 patient was belonged to Group A and 2 patients were belonged to Group B.

18 patients (12.7% of the total participants) were evaluated with abdominal CT due to the suspicious diagnosis, in which 5 patients (7.8%) were from Group A and 13 patients (16.9%) were from Group B. Among 18 patients who underwent CT, 11 were diagnosed with perforated appendicitis, 9 patients were in Group B, 2 patients were in Group A.

The severity of the appendicitis was higher in the acute pandemic period. During the COVID-19 pandemic, there were fewer patients who presented to the emergency department for abdominal pain, but we found that these patients presented with more severe stage of appendicitis (Table 2).

DISCUSSION

COVID-19 has fundamentally changed the way of working in the hospitals. Many clinics of children's hospitals have been transformed into clinics for adult patients to accommodate the adult COVID-19 patients. With the limited availability of the beds in the clinics, the total number of the patients who were given treatment and have been followed-up have inevitably decreased.

During COVID-19, the rate of complications of appendicitis (peritonitis, abscess) was roughly higher than the rate of complications in the same period of the previous year. The COVID-19 pandemic has completely changed the medical evaluation and decision-making process of patients, family members and physicians. There were several important reasons for the delay in diagnosis during the COVID-19 outbreak. The first was parental anxiety as seen in several of the cases above. Families were extremely concerned about the contagious COVID-19 in the emergency room. Hospitals, including surgical units, have reported fewer non-COVID emergencies during the pandemic period (1). It is observed that the rate of severe complicated appendicitis cases has increased in the acute pandemic period. These results are consistent with the hypothesis that the people postponed going to the polyclinics and emergency department until their symptoms become severe in the acute pandemic period. After analyzing some of the interviews with parents arriving at the hospital, we believe that the potential cause of this delay was the fear of exposure to confirmed cases of coronavirus in hospitals. However, these data were not analyzed in the results, as no qualitative study has been conducted.

The two important complications of appendicitis are perforation (resulting in the peritonitis) and peri-appendicular abscess formation. Perforation rate is approximately 20% in children aged 10-17 years (13). The rate of peri-appendicular abscess formation is approximately 20% in children with perforated appendicitis, and this rate is 0.8% in AA (14). In our series, all patients were diagnosed 24 hours or after the onset of symptoms. As a result, most patients with perforated appendicitis had peri-appendicular abscess. In our cases, 30 patients (39%) out of 77 patients during the pandemic period had perforated appendicitis, and 10 (33.3%) of the patients with perforated appendicitis had abscess. In the 2019 non-pandemic period, 14 patients (21.9%) out of 61 patients had perforated appendicitis and 4 patients (28.5%) had abscesses. Abscesses were seen more frequently during the pandemic period. Rothrock et al. showed an approximately 100% perforation rate in children diagnosed with appendicitis 48 hours after the onset of symptoms (11). Another study found that the incidence of perforation was roughly five times higher in children with appendicitis after 48 hours of symptoms and 56% longer hospital stay than those presenting in the first 24 hours (17). Most of the patients diagnosed with AA did not have complications such as additional perforation and abscess formation. Our complication rates were also low in patients with perforated appendicitis (2.1%).

We should also mention that the patients who undergo appendectomy should not be treated conservatively during this period. During the pandemic period, early operative treatment may be preferred to conservative treatment due to the possible shorter hospital stay. Early appendectomy will also prevent complications from unsuccessful conservative treatment. It is worth remembering that open appendectomy has an excellent result. Compared to laparoscopic appendectomy, there were significantly shorter operating times in the open appendectomy (34.2 versus 59.2 minutes) and a reduced hospital stay (median: 1 versus 2 days). Management of surgical patients during the pandemic process is a difficult task and we believe that laparoscopic procedures should be avoided (18). The excellent results are obtained with early open appendectomy in the COVID-19 period in patients diagnosed clinically with appendicitis. We treated our patients with open appendectomy during this pandemic period. We successfully operated the patients with a shortened observation time and reduced the duration of hospitalization as much as possible.

We have some limitations in our study. The presented cases were collected within a short period of time from only three centers of national pediatric surgery clinics. However, the number of patients diagnosed with AA during the pandemic was not significantly different from the previous year. There were 77 patients in the pandemic period (March-June 2020) and 64 patients in the nonpandemic period (March-June 2019). Considering patients who were diagnosed as non-complicated appendicitis, the overall number was

lower during the COVID-19 pandemic than the number in the same period of 2019. In 2019, we operated 50 patients (78.1%), while in 2020 we operated 47 (61%) patients (**Figure 1**). We compared rates of complicated appendicitis between the two periods and showed higher rates during the pandemic period. Among all 141 participants, 44 patients (31.2%) were diagnosed with perforated appendicitis, in which 14 patients (21.9%) were in Group A and 30 patients (39%) were in Group B. The rate of perforated appendicitis was higher in the pandemic period compared to the non-pandemic period, and this was statistically significant ($p < 0.029$). Of the 18 patients who underwent CT, 11 were diagnosed with perforated appendicitis, 9 of these perforated patients were in Group B and 2 patients were in Group A. In the acute pandemic period, CT scans of patients whose diagnosis was not clearly diagnosed by USG or physical examination showed higher disease severity than the cases in the non-pandemic period.

In conclusion, fewer patients applied in the acute pandemic period compared to the non-quarantine period, but a higher rate of acute appendicitis was diagnosed. Radiological scans of patients with appendicitis in the acute pandemic period showed higher disease severity than cases in the non-pandemic period. During the COVID-19 period, more patients were admitted with the later stages of the disease and with significant complications. Based on the findings and statistics, we believe that the higher rates of perforated and complicated appendicitis encountered in our study was due to the delayed diagnosis and delayed admission to hospitals during the pandemic period.

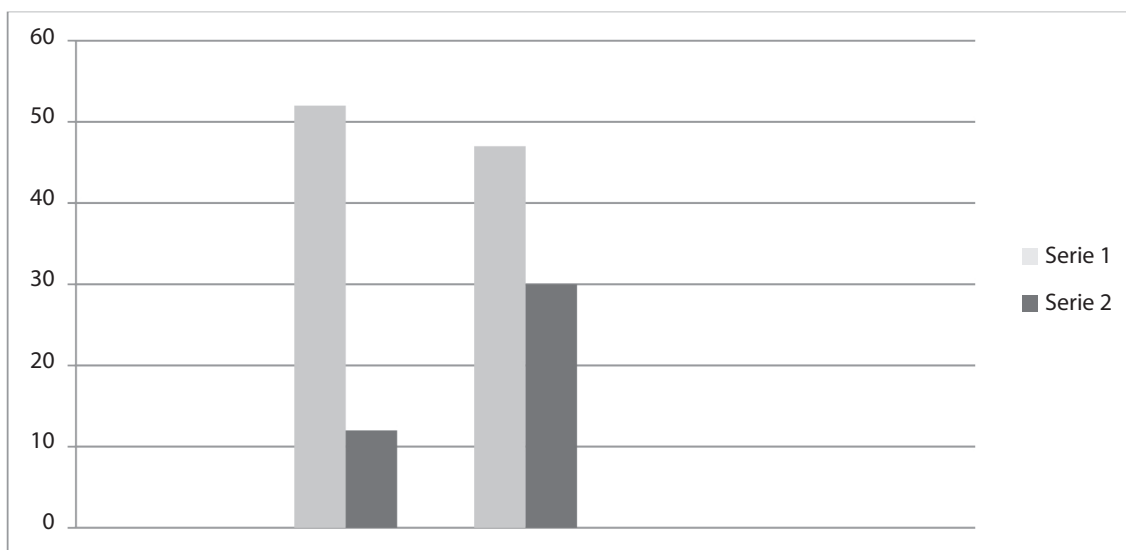


Figure 1. The graph of the rate of acute and complicated appendicitis in Group A (non-pandemic year 2019) and Group B (pandemic year in 2020). Serie 1 shows the incidence of acute appendicitis (AA), and serie 2 shows complicated appendicitis. A higher rate of complicated appendicitis cases are shown in the acute pandemic period compared to the non-pandemic period.

While the period of the COVID - 19 pandemic presents difficulties in treating infected patients, we would like to emphasize the importance of a comprehensive assessment and physical examination in children with suspected surgical conditions. In this case, clinicians have more tasks than ever before. Management of any disease requires a variety of staff and materials. As financial resource availability, we provided safe care throughout the pandemic in accordance with COVID-19 testing capacity and the clinic constraints. We hope that our findings and experiences in this study would help healthcare professionals and shed light for development of the surgical algorithms during the pandemic.

Conflict of Interest and Financial Status: our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that they have contributed equally to the manuscript.

Acknowledgements: There is no conflict of interest and grant support. All authors have approved the submission of the manuscript. The manuscript has not been published and is not being considered for publication elsewhere in whole or in part in any language.

Ethical Approval: Ethical Approval was obtained from the Ethics Committee of Clinical Trials of the Faculty of Medicine (Approval no: 21, Date:24.6.2020)

REFERENCES

1. 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;323(13):1239-4122.
2. Cervellin G, Mora R, Ticinesi A, Meschi T, Comelli I, Catena F et al. Epidemiology and outcomes of acute abdominal pain in a large urban emergency department: Retrospective analysis of 5340 cases. *Ann Transl Med*. 2016;4(19):362.
3. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol*. 1990 Nov;132(5):910-925.
4. Johnston MJ, Fitzgerald JE, Bhangu A, Greaves NS, Prew CL, Fraser I. Outpatient management of biliary colic: A prospective observational study of prescribing habits and analgesia effectiveness. *Int J Surg*. 2014;12(2):169-176.
5. Humes DJ. Diagnosing and managing acute diverticulitis. *Practitioner*. 2012;256(1753):21-23.
6. Sivit CJ, Siegel MJ, Applegate KE, Newman KD. When appendicitis is suspected in children. *radiographics*. 2001 Jan-Feb;21(1):247-62; questionnaire 288-94.
7. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW et al. The global incidence of appendicitis: A systematic review of population-based studies. *Ann Surg*. 2017;266(2):237-241.
8. Scholer SJ, Pituch K, Orr DP, Dittus RS. Clinical outcomes of children with acute abdominal pain. *Pediatrics*. 1996;98(4 Pt 1):680-685.
9. Hall NJ, Eaton S. Non-operative management of appendicitis in children. *Arch Dis Child*. 2018;103(5):498-502.
10. Minneci PC, Mahida JB, Lodwick DL, Sulkowski JP, Nacion KM, Cooper JN et al Effectiveness of patient choice in nonoperative vs surgical management of pediatric uncomplicated acute appendicitis. *JAMA Surg*. 2016;151(5):408-415.
11. Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med*. 2000;36(1):39-51.
12. Rothrock SG, Skeoch G, Rush JJ, Johnson NE. Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med*. 1991;20(1):45-50.
13. Pepper VK, Stanfill AB, Pearl RH. Diagnosis and management of pediatric appendicitis, intussusception, and Meckel diverticulum. *Surg Clin North Am*. 2012;92(3):505-526.
14. St Peter SD, Sharp SW, Holcomb GW 3rd, Ostlie DJ. An evidence-based definition for perforated appendicitis derived from a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2008;43(12):2242-2245.
15. S. Arslan B, Aydoğdu MS, Arslan H, Zeytun M, Okur E, Basuguy et al. Analysis of risk factors for appendicitis in children: A multicenter epidemiological study. *Dicle Medical Journal*. 2016;43(4):556-560.
16. Mandeville K, Monuteaux M, Pottker T, Bulloch B. Effects of timing to diagnosis and appendectomy in pediatric appendicitis. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(11):753-758.
17. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg*. 2020;107(7):785-787.

Maraş Otunun Reaksiyon Zamanı Üzerine Etkisi

The Effect of Maras Powder on Reaction Time

Nurten SERİNGEÇ AKKEÇECİ¹, Nazlıcan İĞCİ¹, Mehmet BOŞNAK¹, Ali KARADENİZ¹, Selma YAMAN²

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma, dumansız bir tütün formu olan Maraş otunun kronik kullanımının reaksiyon zamanı üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığını belirlemek amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya herhangi bir hastalığı bulunmayan en az 3 yıldır Maraş otu kullanan 30 kişi, en az 3 yıldır sigara içen 30 kişi ve herhangi bir tütün ürünü kullanmayan 30 kişi olmak üzere toplam 90 sağlıklı erkek dahil edildi. Maraş otu veya sigara kullanan kişilere deneylerden en az 12 saat önce Maraş otu veya sigara kullanmamaları söylendi. Maraş otu kullanan, sigara içen ve herhangi bir tütün ürünü kullanmayan kişilerin işitsel reaksiyon zamanları karşılaştırıldı. Reaksiyon zamanı ölçümleri PowerLab 8/35 LabChart Pro veri kayıt sistemi kullanılarak yapıldı. Çalışmanın sonuçları One-Way-ANOVA ve Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik özellikler bakımından gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$). Reaksiyon zamanı Maraş otu kullanan kişilerde 0.31 ± 0.08 (0.21-0.53), sigara içen kişilerde 0.25 ± 0.07 (0.17-0.40) ve herhangi bir tütün ürünü kullanmayan kişilerde 0.20 ± 0.02 (0.16-0.23) olarak tespit edildi. Maraş otu kullanan kişilerin sigara içen kişilere ve herhangi bir tütün ürünü kullanmayan kişilere göre reaksiyon zamanı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.002$, $p<0.001$; sırasıyla). Ayrıca sigara içen kişilerin reaksiyon zamanı da herhangi bir tütün ürünü kullanmayan kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.003$).

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar kronik olarak Maraş otu kullanan kişilerin sigara içen kişilere ve herhangi bir tütün ürünü kullanmayan kişilere göre reaksiyon zamanlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Tütün ürünlerinin reaksiyon zamanı üzerine etkilerini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Dumansız tütün, Maraş otu, Nikotin, Reaksiyon zamanı, Sigara

Abstract

Objective: This study was planned to determine whether the chronic use of Maras powder, a form of smokeless tobacco, has any effect on reaction time.

Materials and Methods: A total of 90 healthy men, who did not have any disease, 30 people who have been using Maras powder for at least 3 years, 30 people who have been smoking for at least 3 years, and 30 people who did not use any tobacco product, were included in the study. People using Maras powder or cigarette were told not to use them at least 12 hours before the experiments. The auditory reaction times of people who use Maras powder, smoke, and do not use any tobacco product were compared. Reaction time measurements were made using the PowerLab 8/35 LabChart Pro data recording system. The results of the study were analyzed using One-Way-ANOVA, and Kruskal Wallis Analysis of Variance test.

Results: There was no difference between the groups in terms of demographic characteristics such as age, height, weight, and body mass index (BMI) ($p>0.05$). The reaction time was 0.31 ± 0.08 (0.21-0.53) in people who use maras powder, 0.25 ± 0.07 (0.17-0.40) in people who smoke, and 0.20 ± 0.02 (0.16-0.23) in people who don't use any tobacco product. The reaction time of people using Maras powder was found to be significantly higher than people who smoke and people who do not use any tobacco product ($p=0.002$, $p<0.001$; respectively). In addition, the reaction time of smokers was found to be significantly higher than those who did not use any tobacco product ($p=0.003$).

Conclusion: The results obtained from this study showed that people who use chronically Maras powder have higher reaction time than people who smoke, and people who do not use any tobacco product. More studies are needed to investigate the effects of tobacco products on reaction time.

Keywords: Cigarette, Maras powder, Nicotine, Smokeless tobacco, Reaction time

Yazışma Adresi: Nurten SERİNGEÇ AKKEÇECİ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bahçelievler Yerleşkesi 46100, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 05308842533 **e-mail:** seringec@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-1915-2330, 0000-0003-3197-7175, 0000-0003-3491-5965, 0000-0002-0976-9380, 0000-0002-9301-9119

Geliş tarihi: 21.03.2022

Kabul tarihi: 04.10.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1091028

GİRİŞ

Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı dünyada her yıl yaklaşık 8 milyon insanın ölümüne sebep olan önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Tütün kullanımı, dumanlı (sigara) veya dumansız tütün kullanımı olarak sınıflandırılır (2). Tütün tüketimi esas olarak sigara içimi şeklinde gerçekleşse de tütün kullanımının diğer dumansız biçimleri de yaygındır. Dünya çapında 121 ülkede, %67'si erkek olan 350 milyondan fazla dumansız tütün kullanıcısı vardır. Dumansız tütün ürünleri kullanan kişilerin yaklaşık %95'i gelişmekte olan ülkelerde, %82.7'si ise Güneydoğu Asya Bölgesi'nde yaşamaktadır ve bu bölgede dumansız tütün kullanımı bazen sigarayı da geride bırakarak tütün kullanımının en yaygın şeklini oluşturmaktadır (3). Türkiye'de özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde en yaygın kullanılan dumansız tütün ürünü, dişler ve dudaklar arasındaki bukkal mukozaya ot dolu mini bir torbanın sıkıştırılmasıyla kullanılan Maraş otudur. Maraş otu, *Nicotina rustica* Linn. adlı bitkiden elde edilir (4,5).

Reaksiyon zamanı, herhangi bir uyarının başlaması ile bu uyarıya karşı oluşan tepkinin başlangıcı arasındaki süredir ve bilişsel sistemin bilgiyi işleme kapasitesini değerlendirmek için iyi bir ölçü olarak kabul edilir (6). Bir sesin duyulması veya bir görselin görülmesi ile birlikte butona basılma anı arasındaki geçen süre basit reaksiyon zamanı olarak tanımlanır, bilgi işleme hızının en temel ölçütüdür (7,8). Reaksiyon zamanı, ilk uyarının saptanması, afferent sinirler yoluyla bilginin aktarılması, merkezi sinir sisteminden yanıtın üretilmesi ve son yanıtın oluşan sensorimotor döngünün hızına bağlıdır (6). Reaksiyon zamanı yaş, cinsiyet, meslek, antrenman durumu, yorgunluk, ağrı, sistemik hastalık varlığı, motivasyon, dikkat, dominant el, uyarının türü, şiddeti, sayısı, sigara, alkol, ilaç kullanımı, ölçümün yapıldığı saat gibi fizyolojik birçok faktörden etkilenmektedir (8-12). Sigara kullanımının reaksiyon zamanı üzerine olan etkilerini bildiren pek çok çalışma bulunmaktadır. Örneğin kronik sigara kullanıcıları üzerine Vallath ve ark. (13) yaptıkları bir çalışmada en az 12 saat sigara içmeme durumunda bireylerin işitsel reaksiyon sürelerinin sigara alışkanlığı olmayan bireylere oranla daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan literatür taramasında dumansız bir tütün ürünü olan Maraş otu kullanımının reaksiyon zamanı üzerine olan etkisiyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sunulan çalışma, kronik olarak sigara ve bir tür dumansız tütün ürünü olan Maraş otu kullanımının reaksiyon zamanı üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza herhangi bir hastalığı olmayan 18-57 yaş arası 90 sağlıklı erkek dahil edildi. Her grupta 30 adet olmak üzere, kontrol grubu haricindeki iki grubu oluşturan 60 kişi en az 3 yıldır Maraş otu veya sigara kullanan kişiler arasından seçildi. Kontrol grubunu ise Maraş otu veya sigara kullanım alışkanlığı olmayan 30 kişi oluşturmaktadır. 18 yaşın altındakiler, solaklar, kadınlar, sistemik hastalığı olanlar, işitsel ya da görsel kusuru olanlar, kısa bir süre önce enfeksiyon geçirmiş olanlar, ilaç bağımlıları, alkol kullananlar ve düzenli spor yapanlar çalışma dışı bırakıldı. Test uygulanacak kişilere test öncesindeki en az 12 saatlik sürede Maraş otu veya sigara kullanan kişilere deneylerden en az 12 saat önce Maraş otu veya sigara kullanılmaları söylendi. Herhangi bir tütün ürünü kullanmayan, sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerin reaksiyon zamanları karşılaştırıldı. Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.10.2017 tarih, 2017/17 sayılı ve 10 numaralı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu İlkeleri'ne uygun olarak yapılmış olup bütün katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

Çalışmaya katılan kişilerin işitsel reaksiyon zaman ölçümleri PowerLab 8/35 LabChart Pro (AD Instruments, Avusturalya) veri kayıt ve analiz sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Teste katılanların, bilgisayar ekranı ile parmak nabız dönüştürücüsünü (pulse transducer) görmemesi ve görsel uyarılardan kaçınması için araya paravan koyuldu. Kişiler parmak nabız dönüştürücüsüne vuruşu net olarak duyabilecekleri uygun bir yere oturtuldu. Test öncesi dönüştürücüye zarar verebilme riskini ortadan kaldırmak için dönüştürücü bant ile sarılıp, masaya ve dönüştürücüye aynı anda vuruldu.

Teste başlamadan önce kişilerin başparmakları buton-düğme üzerinde olacak şekilde beklemeleri sağlandı. Her üç gruba da ritmik olmayan ses uyarıları 10'ar kez verildi ve ses uyarısını duyar duymaz butona-düğmeye basmaları söylendi. Kişilerin parmak nabız dönüştürücüsüne vurulma sesini duymalarından butona-düğmeye basmalarına kadarki geçen süre işitsel reaksiyon zamanı olarak değerlendirildi. Bu ölçümler sırasında en yüksek ve en düşük iki değer çıkarılarak geri kalan 8 ölçümün ortalama değeri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen ölçümlere ait veriler SPSS 15.0 programı ile istatistiksel olarak analiz edildi. Eğer veriler homojen ise "One-Way-ANOVA", değilse "Kruskal Wallis Varyans Analiz" ve "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. İkişerli

karşılaştırmalarda “Tukey” veya “Mann-Whitney U” testi uygulanarak Bonferonni düzeltmesi (ikişerli karşılaştırmanın test sonucu $P < 0.017$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi) ile istatistiksel anlamlılığı değerlendirildi. Bütün değerler ortalama standart hata şeklinde verildi. $P < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızı oluşturan her üç gruba ait demografik veriler **Tablo 1**'de verilmiştir. Gruplar arasında vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, boy ve kilo açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık yoktu ($p > 0.05$; **Tablo 1**). Gruplarda bulunan kişilerin alışkanlık süresi ve günlük kullanım adedi değerlerine bakıldığında Maraş otu kullanan grupta bu değerler sırasıyla 10.33 ± 6.36 yıl ve 14.63 ± 8.85 adet/gün, sigara kullanan grupta ise 13.52 ± 7.51 yıl ve 16.17 ± 8.63 adet/gün olarak tespit edildi. Gruplar arasında alışkanlıkların süresi ve günlük kullanım adedi bakımından istatistiksel olarak önemli bir farklılık yoktu ($p > 0.05$; **Tablo 2**).

Reaksiyon zamanı, kontrol grubu ile kronik olarak Maraş otu ve sigara içen gruplarda sırasıyla 0.20 ± 0.02 sn, 0.31 ± 0.08 sn ve 0.25 ± 0.07 sn olarak ölçüldü. Reaksiyon zamanı açısından gruplar arasındaki farklılık karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemliydi ($p < 0.001$; **Tablo 2**).

Kronik Maraş otu kullanan kişilerin reaksiyon zamanı, kronik sigara içenlerin oluşturduğu gruba ve kontrol grubundaki kişilerle karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0.017$, sırasıyla; $p = 0.002$, $p < 0.001$). Bununla birlikte kronik sigara içen gruba ait reaksiyon zamanının süresi de kontrol grubuna ait sürelerle karşılaştırıldığında farklılık anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.017$; $p = 0.003$).

TARTIŞMA

Bu çalışma kronik Maraş otu kullanan kişilerdeki reaksiyon zamanını ölçen ilk çalışma olması açısından önemlidir. Bu çalışmada kronik olarak Maraş otu kullanan kişilerin sigara içen kişilere ve herhangi bir tütün ürünü kullanmayan kişilere göre reaksiyon zamanlarının daha yüksek olduğunu; dahası kronik olarak sigara içen kişilerin de reaksiyon zamanlarının herhangi bir tütün ürünü kullanmayan kişilere göre daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Tütün dumanında birçok bileşik olmasına rağmen, nikotin, tütün dumanının başlıca bağımlılık yapan bileşeni olarak kabul edilmektedir (14). Dumansız tütün ürünleri ise dumanlı tütün ürünlerinden yaklaşık 9 kat daha fazla nikotin içermektedir (15). Nikotin, periferik ve merkezi sinir sistemlerinde ve alt birimlerinden ($\alpha 1-7$, 9-10; $\beta 1-4$) oluşan pentamerik ligand kapılı iyon

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	Maraş otu	Sigara	Kontrol	p
Yaş (yıl)	33.13 ± 9.56 (18-55)	32.43 ± 8.17 (20-51)	33.27 ± 10.71 (19-57)	0.936
Boy (m)	1.76 ± 0.09 (1.60-2.00)	1.76 ± 0.06 (1.60-1.90)	1.76 ± 0.07 (1.60-1.90)	0.953
Kilo (kg)	79.55 ± 14.52 (60-108)	78.17 ± 13.59 (52-100)	76.47 ± 13.27 (57-103)	0.688
VKİ (kg/m ²)	25.62 ± 4.18 (17.36-32.44)	25.36 ± 4.34 (16.04-34.60)	24.72 ± 3.64 (19.61-33.63)	0.676

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Grupların kullanım süresi, kullanım miktarı ve reaksiyon zamanı değerleri

	Maraş otu	Sigara	Kontrol	p
Kullanım süresi (yıl)	10.33 ± 6.36 (3-25)	13.52 ± 7.51 (3-30)	-	0.107
Kullanım miktarı (adet)	14.63 ± 8.85 (3-40)	16.17 ± 8.63 (3-40)	-	0.388
Reaksiyon zamanı (sn)	0.31 ± 0.08 (0.21-0.53)	0.25 ± 0.07 (0.17-0.40)	0.20 ± 0.02 (0.16-0.23)	<0.001

kanalları olan periferik ve santral nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChR) bağlanır (14,16). nAChR'ler, nöromusküler kavşak, nörotransmitter salınımı, beyin olgunlaşması, ödül işleme ve biliş süreçlerinde kritik öneme sahiptir. Nikotin, asetilkolinin fizyolojik etkilerine aracılık eden nAChR'leri hem aktive edebilir hem de duyarsızlaştırabilir (16). Nikotinik asetilkolin reseptörlerinin nikotin ile akut stimülasyonu bu reseptörlerde yukarı regülasyona neden olurken, kronik stimülasyonu bu reseptörlerde desensitizasyona neden olur. Sigara içenlerde özellikle sigara içme sırasında yani akut nikotin maruziyeti anında nAChR'lerinin sayılarında ve aktivitelerinde artış meydana gelir (14). Nikotinin neden olduğu yukarı regüle edilmiş nAChR ekspresyonu, nikotine artan lokomotor tepkileri ve nikotinle uyarılan dopamin iletimindeki artışla ilişkilidir (17). Kronik nikotin maruziyeti ise reseptörü agonist stimülasyona daha az yanıt verdiği duyarsızlaştırılmış bir duruma geçirir (18). Nikotin araştırmalarından elde edilen bulgular, nAChR'lerin agonistik uyarımının reaksiyon zamanını etkileyebileceğini, dolayısıyla bu durum kolinerjik sistemin bilgi işleme işlevi üzerine önemli oranda katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ancak bu durum deney öncesi nikotine maruz kalmanın uzunluğu ve yoğunluğu, akut maruziyet, yoksunluk veya uzun vadeli tolerans etkileri gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir (19). Kolinerjik sistemdeki nikotinik reseptörler bilgi işleme hızını modüle eder ve bu sistemin işlev bozukluğu bilişsel hızda yavaşlamaya neden olur (20). Bilişsel işlemde, duyuşsal bilgi işlemede veya motor davranışın başlamasında bozulma olduğu durumlarda ise görsel veya işitsel uyarılara karşı reaksiyon zamanında artış meydana gelir (21).

Sigara kullanımının reaksiyon zamanı üzerine olan etkilerini bildiren pek çok çalışma bulunmaktadır (13,22,23). Vallath ve ark. (13) yaptıkları bir çalışmada en az 12 saat sigara içmeme durumunda bireylerin işitsel reaksiyon sürelerinin sigara alışkanlığı olmayan bireylere oranla daha yüksek olduğunu, dahası sigara içenlerde reaksiyon süresinin sigara içtikten hemen sonra azaldığını tespit etmişlerdir. Riaz ve ark. (22) sigara içen ve içmeyen kişilerde seçici reaksiyon zamanını değerlendirdikleri çalışmalarında; seçici reaksiyon zamanının sigara içenlerde sigara içmeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulmuşlar ve bu durumun da sigara içenlerde hedef uyarı için uyanıklığı ve dikkati koruma yeteneğinde bozulma olduğunu gösterdiğini ifade etmişlerdir. Jain ve ark. (23) da uzun zamandır sigara kullanan kişilerde görsel ve işitsel reaksiyon zamanının sigara içmeyen kişilere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda kronik olarak sigara içen kişilerin reaksiyon zamanlarının herhangi bir tütün ürünü kullanmayan kişilere göre daha

yüksek olduğunu tespit ettik. Dahası yüksek miktarda nikotin içeren dumansız bir tütün formu olan Maraş otunu kronik olarak kullanan kişilerin reaksiyon zamanının sigara içen kişilere ve herhangi bir tütün ürünü kullanmayan kişilere göre daha yüksek olduğunu bulduk. Kronik sigara içenlerin işitsel ve görsel uyarılara gecikmiş yanıtı, vücut sistemlerindeki çeşitli patofizyolojik değişikliklere bağlı olabilir (13). nAChR'lerin nikotin ile kronik stimülasyonu reseptörde taşıfilaksiye yol açar. Artan reaksiyon süresi, asetilkolinin nikotinik reseptörlerinin desensitizasyonu, aşağı regülasyonu veya asetilkolinin nikotinik reseptörlerde taşıfilaksiye yol açan kronik uyarımı nedeniyle olabilir (13).

Çalışmamızın en önemli sınırlaması çalışmada sigara ve Maraş otunun akut etkilerinin değerlendirilmemiş olmasıdır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar kronik olarak Maraş otu kullanan kişilerin sigara içen kişilere ve herhangi bir tütün ürünü kullanmayan kişilere göre reaksiyon zamanlarının daha yüksek olduğunu; dahası kronik olarak sigara içen kişilerin de reaksiyon zamanlarının herhangi bir tütün ürünü kullanmayan kişilere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Dumansız tütün ürünlerinin reaksiyon zamanı üzerine etkilerini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Bu çalışma Kahramanmaraş Süt.ü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi (BAP Proje No: 2020/4-24 A) tarafından desteklenmiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Etik Onam: Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.10.2017 tarih, 2017/17 sayı ve 10 numaralı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu İlkeleri'ne uygun olarak yapılmış olup bütün katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

Bu çalışma, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 46. Ulusal Fizyoloji Kongresinde (8-10 Ekim 2021, Çevrimiçi) poster bildiri olarak sunulmuş olup, özeti (kongre kitapçığı) ve abstract'ı (ACTA PHYSIOLOGICA 2021;234(S724):81) yayınlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. WHO. Tobacco fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2016.
2. Viegas CA. Noncigarette forms of tobacco use. J Bras Pneumol. 2008;34:1069-1073.

3. Hecht SS, Hatsukami DK. Smokeless tobacco and cigarette smoking: chemical mechanisms and cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2022;22:143-155.
4. Sagioglu S, Erdogan A, Doganer A, Okyay RA. Otorhinolaryngological symptoms among smokeless tobacco (Maras powder) users. *North Clin Istanbul*. 2018;6:284-292.
5. Seringeç Akkeçeci N, Öksüz G. Maras otunun ağrı şiddeti, ağrı eşiği ve ağrı toleransı üzerine etkisi. *Dicle Med J*. 2021;48:369-374.
6. Reigal RE, Barrero S, Martín I, Morales-Sánchez V, Juárez-Ruiz de Mier R, Hernández-Mendo A. Relationships between reaction time, selective attention, physical activity, and physical fitness in children. *Front Psychol* 2019;10:2278.
7. Rahman MH, Islam MS. Investigation of audio-visual simple reaction time of university athletes and non-athletes. *J Adv Sport Phys Edu*. 2021;4:24-29.
8. Woods DL, Wyma JM, Yund EW, Herron TJ, Reed B. Factors influencing the latency of simple reaction time. *Front. Hum. Neurosci*. 2015;9:131.
9. Türen U, Kaya B, Akkocaoğlu H. An experiment on the factors affecting simple reaction time Basit reaksiyon zamanını etkileyen faktörler üzerine bir deney. *Journal of Human Sciences* 2013;10:637-654.
10. Genc A, Bilici MF. Kadın atletizm ve voleybolcuların görsel ve işitsel reaksiyon zamanlarının incelenmesi. *GUJSS*. 2020;5:40-46.
11. Ağırbaş Ö. Vücut kitle indeksi ile el ve ayakta görsel ve işitsel reaksiyon zamanları ilişkisi. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* 2019;21:30-38.
12. Wadoo OK, Syeed SI. Comparative study of simple and choice visual reaction time in young adults. *IJRR* 2019;6:337-340.
13. Vallath AL, Joshi AR, Vaidya SM. Effect of Abstinence on Audio-Visual Reaction Time in Chronic Smokers Pursuing a Professional Course. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:8-11.
14. Melroy-Greif WE, Stitzel JA, Ehringer MA. Nicotinic acetylcholine receptors: upregulation, age-related effects and associations with drug use. *Genes Brain Behav*. 2016;15(1):89-107.
15. Sharma M, Shetty SS, Radhakrishnan RA. Novel Pathways and Mechanisms of Nicotine-Induced Oral Carcinogenesis. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2022;17:66-79.
16. Ren M, Lotfipour S, Leslie F. Unique effects of nicotine across the lifespan. *Pharmacol Biochem Behav*. 2022;214:173343.
17. Wills L, Kenny PJ. Addiction-related neuroadaptations following chronic nicotine exposure. *J Neurochem*. 2021;157:1652-1673.
18. Cooper SY, Henderson BJ. The impact of electronic nicotine delivery system (ends) flavors on nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction-related behaviors. *Molecules*. 2020;25:4223.
19. Schneider KK, Schote AB, Meyer J, Markett S, Reuter M, Frings C. Individual response speed is modulated by variants of the gene encoding the alpha 4 sub-unit of the nicotinic acetylcholine receptor (CHRNA4). *Behav Brain Res*. 2015;284:11-18.
20. Firbank MJ, O'Brien JT, Taylor JP. Long reaction times are associated with delayed brain activity in lewy body dementia. *Hum Brain Mapp*. 2018;39:633-643.
21. Agustini D, Sofyana M, Budiharjo S, Febriana SA, Nurokhmanti H, Suhartini S et al. Reaction times among batik workers: the influence of gender and occupational lead exposure. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:12605.
22. Riaz T, Murtaza G, Arif A, Mahmood S, Sultana R, Al-Hussain F et al. Nicotine smoking is associated with impaired cognitive performance in Pakistani young people. *Peer J*. 2021;9:e11470.
23. Jain AB, Sankhla M, Mathur, K. Study of Audio-Visual Reaction Time in Chronic Smokers and Alcoholic Males. *Sch J App Med Sci*. 2017;5:1990-1995.

Yirmi dört Aydan Küçük Çocukların Ek Gıdaya Geçişlerinin İncelenmesi: Doktor Annelerde Yapılan Bir Çalışma

Investigation the Transitions to Solid Food in Children Under 24 Months: A Study Among Physician Mothers

Erhan KAYA¹, Burak KURT², Hüseyin ÜÇER³, Ayşe Gül ÇOBAN KÖÇE⁴, Ayşegül ERDOĞAN¹

¹ Halk Sağlığı, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş, Türkiye

² Halk Sağlığı, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

³ Aile Hekimliği, Kahramanmaraş İl Sağlık Müdürlüğü, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴ Aile Hekimliği, Bağcılar İlçe Sağlık Müdürlüğü, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Çalışmamızda ek gıdaya geçiş konusunda toplumda rol model olan doktor grubun çocuklarına ek gıdaya geçiş sırasındaki davranış ve uygulamalarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu kesitsel çalışma Mayıs-Ağustos 2020 tarihleri arasında Facebook doktor gruplarında 0-24 aylık çocuğu olan annelere (n=417) uygulanmıştır. Annelerin altı ay sadece anne sütü verme durumu ve ek gıda geçiş sürecindeki davranışları bağımlı değişkenler olarak ele alınmıştır. Tanımlayıcı analiz ve Ki Kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda doktor annelerin yaş ortalaması 33.57±3.74'dir. İlk altı ay sadece anne sütü veren hekim sayısı 204 (%53.3), ilk 6 ay içinde ek gıda başlayan hekim sayısı ise 124 (%31.6)'dır. Ortalama ek gıdaya başlama zamanı 5.74±0.59 aydır. Çalışmamızda doktor annelerin %45.8'i ilk olarak bebeklerine yoğurt verdiğini, %73.8'i bebeklerinin ilk verildiğinde ek besinleri rahatlıkla yediğini belirtmiştir. Bebeğin en sevdiği gıdalar yoğurt (%29.0) ve meyve (%28.1) olurken bebeğin yemeyi en çok reddettiği gıdalar %58.2 ile sebze türleri olmuştur. Bebeğe verilen ilk besini anne sütü olan annelerde ilk altı ay sadece anne sütü veren anne oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0.004).

Sonuç: Katılımcı doktor annelerin yarısından fazlası ilk altı ay sadece anne sütü vermiş, yaklaşık üçte biri ise bebeklerine ilk altı ay ek gıda vermiştir. Ek gıdaya geçiş sürecinde toplumda yönlendirici olan hekimlerin, anne sütü verme ve ek gıdaya başlama süreci ile ilgili kendi deneyimlerinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Anne, Doktor, Ek gıda, Sadece anne sütü

Abstract

Objective: In our study, we aimed to evaluate the behavior and practices of the children of the physician group, who is a role model in the society, during the transition to complementary food.

Materials and Methods: This cross-sectional study was applied to mothers with 0-24 month old children (n=417) in Facebook physician groups between May and August 2020. Exclusive breastfeeding status of the mothers for six months and their behaviors during the complementary food transition period were considered as dependent variables. Descriptive analysis and Chi-square test were used.

Results: In our study, the mean age of physician mothers was 33.57±3.74. The number of physicians who exclusively breastfed in the first six months was 204 (53.3%), and the number of physicians who started complementary food in the first 6 months was 124 (31.6%). The mean time to start solid food was 5.74±0.59 months. In our study, 45.8% of physician mothers stated that they gave yogurt to their babies first, and 73.8% stated that their babies easily ate complementary foods when they were first given. While the baby's favorite foods were yogurt (29.0%) and fruit (28.1%), the foods that the baby refused to eat the most were vegetables with 58.2%. The rate of mothers exclusively breastfed for the first six months was found to be statistically significantly higher in mothers whose first food given to the baby was breast milk (p=0.004).

Conclusion: More than half of the participating doctor mothers gave only breast, and approximately one-third of their babies started solid food for the first six months. We think that the experiences of physicians who guide the society in the transition to solid food, regarding breastfeeding and initiation of solid foods, are important.

Keywords: Exclusively breastfeeding, Mother, Physician, Solid food

Yazışma Adresi: Burak KURT, Halk Sağlığı, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

Telefon: 05336610533 **e-mail:** kurtburak@msn.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-7458-3024; 0000-0002-8185-2146; 0000-0003-1216-7281; 0000-0001-8152-1120; 0000-0002-0548-5911

Geliş tarihi: 25.04.2022

Kabul tarihi: 26.10.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1108788

GİRİŞ

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) yaşamın ilk altı ayında sadece anne sütü ile beslenmeyi, iki yıla kadar emzirme ile beraber yeterli ve güvenli tamamlayıcı katı gıdaların verilmesini önermektedir (1). Türkiye’de ilk 6 ay sadece anne sütü (SAS) verme oranı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 raporunda %41’dir. Anne sütü 6 aydan sonra yetersiz kalmakta 6-24 ay arasında anne sütüne ek katı gıdalar tüketilmesi gerekmektedir (2). Yaşamın ilk iki yılında uygun beslenme, kronik hastalık riski, morbidite ve mortaliteyi azaltmakta ve gelişimi desteklemektedir (3).

SAS ifadesi, sadece ve sadece anne sütü alan çocuklar için kullanılmaktadır. Tamamlayıcı beslenme ise 6. aydan sonra bebeklerin uygun büyüme ve gelişmesinin sağlanması ve sağlıklı beslenme davranışının biçimlendirilmesi için anne sütüne ek olarak, sağlıklı ve güvenilir gıdalarla beslenme olarak tanımlanmaktadır (1,4). Süt çocukluğu döneminde katı gıdaların başlama zamanı, yaşam boyu sağlık üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle çok önemli olmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) katı gıdaların 4 ay öncesinde bile erken giriş yaygınlığı %19-29 arasındadır (5,6).

Anne sütü bebekler için enfeksiyonlar, ishal, diyabet, obezite ve ani bebek ölümü sendromu gibi birçok hastalıklara karşı koruyucu olduğu için emzirmeye karşı müdahaleler endişe vericidir (7,8). Bebekler büyüdüğünde anne sütü enerji, demir, bazı vitaminler ve diğer destekler için yetersiz kalır, bu yüzden katı gıdaların girişi önem kazanır. Katı gıdalar ve sıvılar bu süreden sonra beslenme ihtiyaçlarının karşılanmasını sağlar. Buna karşın katı gıdaların erken başlanması durumunda alerji, demir eksikliği ve dehidratasyon gelişebilmektedir (9).

Uygun zamanda ve uygun besinlerle ek gıdaya başlanması, bebek sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Çalışmamızda ek gıdaya geçiş konusunda doktorların çocuklarına ek gıdaya geçiş sırasındaki davranış ve uygulamalarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kesitsel tipte bu araştırma Google forms aracılığı ile Facebook doktor gruplarında anket uygulanarak yapılmıştır. Çalışma verileri 01 Mayıs-15 Ağustos 2020 tarihleri arasında toplanmıştır. Facebook internet sitesinde lohusa doktorlar ek gıda, doktor anneler ve lohusa doktorlar grubunda toplam 17.486 hekime EpiInfoStatcalc programı ile %50 frekans, %5 hata payı ve %95 güven aralığı ile 376 kişiye ulaşılması hedeflenmiş, 417 doktor anne ile anket sonlandırılmıştır. Anket, 24 aydan küçük çocuğu olan doktor annelere yapılmıştır.

Anket, 24 aydan küçük çocuğu olan doktor annelere yapılmıştır. Helsinki Deklarasyonuna uygun yürütülen çalışma için katılımcılardan onam alınmıştır. Anket 50 sorudan oluşmuş, doktor annelere sosyodemografik bilgileri, anne sütü verme durumları, ek gıda ile geçiş ile ilgili davranışları sorulmuş, annelerin altı ay SAS verme durumu ve ek gıda geçiş sürecindeki davranışları bağımlı değişkenler olarak ele alınmıştır. Su ve formül mama kullanımı ek gıda olarak değerlendirilmemiştir. DSÖ’nün “SAS” tanımı temel alınarak anne sütü dışında herhangi bir gıda alan bebekler, ilk altı ay SAS alan gruba alınmamıştır. Annelerin ilk 6 ay sadece anne sütü verme ve ek gıda başlama durumu annenin sosyodemografik bazı bilgileri, doğum öyküsü ve hastalık durumu gibi bazı değişkenler ile ilişkisi analiz edilmiştir. Altı aydan küçük bebeği olan anneler sonuçlanmamış süreç nedeniyle analiz sonuçlarını yanlış etkileyebileceğinden altı aydan küçük çocuğu olan anneler bu analizlere dahil edilmemiştir. Veriler SPSS versiyon 15 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmış, $p \leq 0.05$ anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 29.04.2020 tarihli 11 no’lu kararı ile onay almıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

BULGULAR

Çalışmamızda doktor annelerin yaş ortalaması 33.57 ± 3.74 yıldır. Hekimlerin 34’ü (%8.2) çocuk sağlığı ve hastalığı branşında hekim olduklarını belirtmişlerdir. Hekimlerin 269’u (%65) doğumunun ilk çocuğu için olduğunu bildirmiş ve sadece 88’i (%21.2) normal vajinal yolla doğum gerçekleştirmiştir. İlk 6 ay SAS veren hekim sayısı 204 (%53.3), ilk 6 ay içinde ek gıda başlayan hekim sayısı ise 124 (%31.6) dir. Hekimlerin 367’si (%88.2) bebeğine besin anne sütü verdiğini ifade etmiştir (Tablo 1).

Çalışmamızda doktor annelerin 175’i (%45.8) bebeğine ilk olarak yoğurt verdiğini, 144’ü (%37.7) sebze türleri verdiklerini beyan etmiştir. Bebeklerin %73.8’i ek gıdayı ilk verildiğinde kolayca almıştır. Bebeğin en sevdiği gıdalar yoğurt (%29.0), meyve %28.1, olurken bebeğin yemeyi en çok reddettiği gıdalar %58.2 ile sebze türleri olmuştur. Ayrıca hekimlerin 177’si (%13.9) ek gıdaya tuz eklerken, 54’ü (%13.9) ek gıdaya şeker eklemektedir. Ek gıdaya karşı herhangi bir şekilde alerji geliştiğini beyan eden doktor anne sayısı 112 (%29)’ dir (Tablo 2). Ortalama ek gıdaya başlama zamanı 5.74 ± 0.59 ay olup annelerin ek gıda türlerini

Tablo 1. Doktor annelerin sosyodemografik bilgileri ile gebelik-doğum-beslenme özellikleri

Değişkenler		n	(%)
Uzmanlık dalı (n=417)	Yok	151	36.2
	Çocuk sağlığı ve hastalıkları	34	8.2
	Diğer	232	55.6
Aile tipi (n=417)	Çekirdek aile	393	94.2
	Geniş aile	21	5.1
	Parçalanmış aile	3	0.7
Çocuk sayısı (n=414)	1	269	65.0
	2	121	29.2
	3	24	5.8
Doğum şekli (n=415)	Normal vajinal yol	88	21.2
	Sezaryen	327	78.8
Doğumdaki bebek sayısı (n=417)	1	407	97.6
	2	10	2.4
Düşük öyküsü (n=413)	Var	92	22.2
	Yok	321	77.8
Annede hastalık öyküsü (n=417)	Var	85	20.4
	Yok	332	79.6
Bebekte hastalık öyküsü (n=417)	Var	62	14.9
	Yok	355	85.1
İlk 6 ay sadece anne sütü (n=383)	Evet	204	53.3
	Hayır	179	46.7
İlk 6 ay ekgıda (n=392)	Evet	124	31.6
	Hayır	268	68.4
Süt sağıp saklama durumu (n=417)	Evet	220	52.8
	Hayır	197	47.2
Kolostrum verme (n=416)	Evet	406	97.6
	Hayır	10	2.4
Bebeğe verilen ilk besin (n=416)	Anne sütü	367	88.2
	Formül mama	44	10.6
	Bilmiyorum-diğer	5	1.2
Emzirme durumu (n=417)	Hiç emzirmedi	5	1.2
	Halen emziriyorum	316	75.8
	Emzirmeyi bıraktım	96	23.0
Ek gıdaya başlama durumu (n=417)	Evet	390	93.5
	Hayır	27	6.5
Ek gıdaya başlanma zamanı (ay) (n=390)	4	10	2.6
	4.5	4	1.0
	5	78	20.0
	5.5	32	8.2
	6	247	63.3
	6.5 ve üzeri	19	4.9
İşe başlama zamanı (n=383)	Doğum sonrası 6 ay içinde	110	28.7
	Doğum sonrası 6 aydan sonra	273	71.3
		Ortalama±SD	
Doğum haftası		38.38±1.73	
Doğumda bebeğin kilosu (gr)		3263.04±498.75	
Doğumda bebeğin boyu (cm)		50.69±7.80	

SD: Standart Deviasyon

Tablo 2. Doktor annelerin ek gıda verme ile ilgili bazı deneyimlerinin incelenmesi

Değişkenler		n	(%)
Verilen ilk ek gıda (n=382)	Yoğurt	175	45.8
	Meyve	59	15.4
	Sebze	144	37.7
	Yumurta	2	-
	Tahıl	2	-
Ek gıdaya bebeğin ilk tepkisi (n=390)	Kolayca yedi	288	73.8
	Ağzında bekletti sonra çıkardı	78	20.0
	Ağzına almayı reddetti	24	6.2
İlk ek gıdayı bebek kaçınıcı seferde aldı (n=390)	1	275	70.5
	2	42	10.8
	3	25	6.4
	4 ve sonrası	48	12.3
	Ek gıdaya başlama nedeni (n=390)	İşe başlama	11
	Bebeğin doymaması-süt yetersizliği	43	11.0
	Ek gıdaya başlama zamanı gelmesi	336	86.2
Bebeğin en sevdiği ek gıdalar (n=320)	Yoğurt	93	29.0
	Meyve	90	28.1
	Sebze	38	11.9
	Çorba türleri	31	9.7
	Et	30	9.4
	Pilav-makarna	38	11.9
	Bebeğin en çok reddettiği gıdalar (n=98)	Yoğurt	8
	Meyve	13	13.3
	Sebze	57	58.2
	Yumurta	20	20.4
Ek gıdaya tuz ekleme durumu (n=389)	Evet	177	45.5
	Hayır	212	54.5
Ek gıdaya şeker ekleme durumu (n=388)	Evet	54	13.9
	Hayır	334	86.1
Ek gıdaya allerji gelişme durumu (n=386)	Evet	112	29.0
	Hayır	274	71.0

bebeklerine başlama zamanları **Tablo 3**'te gösterilmiştir. Ek gıdaların bebeklere ortalama başlama ayı en erken olanlar sırasıyla sebze (5.91 ay), meyve (6.05 ay), yoğurt (6.22 ay) olarak bulunurken, geç başlanan besinler nişastalı besinler (7.81 ay), pekmez (8.37 ay) ve bal (13.53 ay) olarak saptanmıştır.

Araştırmamızda yaş grupları, uzmanlık dalı, çocuk sayısı, doğum haftası, doğum kilosu, doğum sonrası işe başlama durumu, anne ve bebekte hastalık olma durumu, doğum şekli ile ilk altı ay SAS verme ve ilk 6 ay ek gıdaya başlama durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamazken, bebeğe verilen ilk besini

anne sütü olan annelerde ilk altı ay SAS veren anne oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.004$; **Tablo 4 ve 5**).

TARTIŞMA

Araştırmamızda ilk altı ay SAS veren hekim oranı %53.3'tür. DSÖ'nün ilk altı ay SAS önerisini hekimlerin yaklaşık yarısı gerçekleştirebilmiş, hekimlerin yaklaşık üçte biri ek gıdaya başlamak için altıncı ayı bekleyememiştir. DSÖ'nün bilgisine rağmen altı aya kadar beklemenin zor olduğu günümüz bazı çalışmalarda tespit edilmiştir (10-12). Katı gıda verme zamanlamasının

Tablo 3. Ek gıda türlerine göre doktor annelerin bebeklerine ek gıda başlama zamanları (ay)

Ek gıdalar	Ortalama±SD	Ortanca (en küçük-en büyük)
Yoğurt	6.22±1.31	6.22(4-15)
Peynir	6.90± 1.43	6.90(4-15)
Yumurta	6.95±1.73	6.96(4-20)
Meyve	6.05±0.73	6.05(4-9)
Sebze	5.91±0.60	5.91(4-10)
Et	7.50±1.41	7.50(4-24)
Niştastalı besinler	7.81±1.78	7.81(5-18)
Bal	13.53±2.70	13.52(7.5-24)
Pekmez	8.37±2.71	8.37(4-20)
Çorba	6.92±1.31	6.92(4-13)
Tarhana	7.60±1.80	7.60(4-18)
Muallebi	7.28±2.24	7.28(4-22)

Tablo 4. Annelerin ilk 6 ay sadece anne sütü verme durumunun bazı değişkenler ile ilişkisi

	İlk 6 ay SAS						p
	Evet		Hayır		Toplam		
Değişkenler	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^b	
Yaş grupları							
<35	130	56.8	99	43.2	229	59.8	0.094
≥35	74	48.1	80	51.9	154	40.2	
Uzmanlık dalı							
Pediyatri	19	63.3	11	36.7	30	7.8	0.250
Diğer-yok	185	52.4	168	47.6	353	92.2	
Kaçıncı çocuk							
İlk çocuk	137	54.8	113	45.2	250	65.3	0.409
İlk çocuk değil	67	50.4	66	49.6	133	34.7	
Doğum haftası							
≥38	173	54.7	143	45.3	316	83.2	0.250
<38	30	46.9	34	53.1	64	16.8	
Doğum kilosu							
<3000	47	54.0	40	46.0	87	23.5	0.822
≥3000	149	52.7	134	47.3	283	76.5	
Doğum sonrası işe başlama durumu							
İlk 6 ay	53	48.6	56	51.4	109	28.5	0.237
İlk 6 aydan sonra	151	55.3	122	44.7	273	71.5	
Verilen ilk besin							
Anne sütü	188	56.1	147	43.9	335	87.7	0.004
Diğer	16	34.0	31	66.0	47	12.3	
Annede hastalık durumu							
Var	34	44.7	42	55.3	76	19.8	0.096
Yok	170	55.4	137	44.6	307	80.2	
Bebekte hastalık durumu							
Var	23	44.2	29	55.8	52	13.6	0.160
Yok	181	54.7	150	45.3	331	86.4	
Doğum şekli							
Normal vajinal yol	47	57.3	35	42.7	82	21.5	0.408
Sezaryen	156	52.2	143	47.8	299	78.5	

^aSatır yüzdesi, ^bSütun yüzdesi

*6 aydan küçük çocuğu olan anneler analize alınmamıştır.

Tablo 5. Annelerin ilk 6 ay ek gıda verme durumunun bazı değişkenler ile ilişkisi*

	İlk 6 ay ek gıda						p
	Evet		Hayır		Toplam		
Değişkenler	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^b	
Yaş grupları							
<35	67	28.8	166	71.2	233	59.4	0.138
≥35	57	35.8	102	64.2	159	40.6	
Uzmanlık dalı							
Pedatri	8	25.8	23	74.2	31	7.9	0.467
Diğer-yok	116	32.1	245	67.9	361	92.1	
Kaçıncı çocuk							
İlk çocuk	77	30.2	178	69.8	255	65.1	0.404
İlk çocuk değil	47	34.3	90	65.7	137	34.9	
Doğum haftası							
≥38	105	32.5	218	67.5	323	83	0.281
<38	17	25.8	49	74.2	66	17	
Doğum kilosu							
<3000	24	27.3	64	72.7	88	23.2	0.285
≥3000	97	33.3	194	66.7	291	76.8	
Doğum sonrası işe başlama durumu							
İlk 6 ay	36	33	73	67	109	28.5	0.431
İlk 6 aydan sonra	79	28.9	194	71.1	273	71.5	
Verilen ilk besin							
Anne sütü	104	30.2	240	69.8	344	88.2	0.129
Diğer	19	41.3	27	58.7	47	11.8	
Annede hastalık durumu							
Var	22	28.6	55	71.4	77	19.7	0.532
Yok	102	32.3	212	67.7	313	80.3	
Bebekte hastalık durumu							
Var	22	40	33	60	55	14	0.145
Yok	102	30.3	235	69.7	337	86	
Doğum şekli							
Normal vajinal yol	22	26.5	61	73.5	83	21.3	0.266
Sezaryen	101	32.9	206	67.1	307	78.7	

^aSatır yüzdesi, ^bSütun yüzdesi

*6 aydan küçük çocuğu olan anneler analize alınmamıştır.

bebeklik döneminden başlayıp yaşam boyu devam eden etkileri olabilir (5). İlk altı ay SAS verme oranı; TNSA 2018'de %41, Adana'da bir çalışmada %37, içinde Türkiye'nin de olduğu bazı Ortadoğu ülkelerinde yapılan bir metaanalizde %20.5 olup, bu oranlar oldukça düşük bulunmuştur (2,13,14).

Çalışmamızda ortalama ek gıdaya başlama zamanı 5.74±0.59 ay, altı ay içinde ek gıdaya başlayan hekim oranı %31.6' dir. Annelerin %88.2'si doğumdan sonra ilk besin olarak bebeklerine anne sütü verdiklerini

belirtmişlerdir. Benzer araştırmalar incelendiğinde; Manisa'da yapılan çalışmada ek gıda başlama ortalama 4.8 ay, altı aydan önce ek gıdaya başlama oranı %44.4, doğumdan sonra verilen ilk besin %87.9 oranında anne sütü olmuştur (15). Yıldız ve ark çalışmasında da benzer şekilde ek gıda başlama ayı ortalama 4.8 aydır (16). Ebelerde yapılan bir çalışmada annelerin bebeklerin %90.2'sine ilk besin olarak anne sütü verildiği, ek gıdaya başlama zamanının ortalama 3.9±1.7 ay olduğu görülmüştür (11). Dünyadan diğer çalışmalar incelendiğinde;

Avustralya'da bir çalışmada ortalama katı gıda başlama yaşı 4.3 ay, Kanada'da bir çalışmada 1988 ve 1996 yılları arasında üç farklı zamanda 4.0-4.2 arasında iken, Brezilya'da bu süre bir çalışmada beş aydır. ABD'de Karmaus ve ark. altı ay sonunda %91.4 oranda bebeklerin katı gıdaya geçişlerinin olduğu gösterilmiştir (9,17,18,19). Çalışmamızdaki gibi doktor annelerde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise Sattari ve ark, 2013 yılında 130 doktor anne ile çalışmasında doğumdan hemen sonra %78.2 sadece anne sütüyle beslendiği, %24.8 oranında altıncı ayda SAS aldığı, SAS ile beslenmenin ortalama süresi 3.49 ay olduğunu saptarken; 2020 yılı çalışmasında 570 kadın hekim ile yaptığı çalışmada altı ay SAS veren anne oranının %40.9 olduğunu bulmuştur (20,21).

Çalışmamızda yaş grupları, anne ve bebekte hastalık durumu, doğum sonrası işe başlama durumu doğum şekli ile ilk altı ay SAS verme ve ilk altı ay ek gıdaya başlama durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Kayseri'de 2009-2010 tarihleri arasında 2855 anne ile yapılan çalışmada ilk altı ay SAS, yüksek anne yaşı, yüksek gebelik haftası, düşük eğitim düzeyi ile ilişkili iken; Manisa'daki çalışmada anne yaşı, anne mesleği, hastalık varlığı, doğum şekli ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (15,22). Samsun il merkezindeki ebelerde yapılan çalışmada doğum şekli, gebeliğin planlı olması, ilk çocuk olma, perinatal sağlık sorunu olması, ilk besin olarak anne sütü verilmesi ile anne sütüne başlama zamanı, emzirme sıklığı ve hastanede formül mama verilmesi açısından anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (11). Nikaragua'daki 250 anneye yapılan ankette de bizim çalışmamızdaki gibi doğum şekli ile ilk altı ay SAS verme durumları arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (23). Hong Kong'taki çalışmada eğitim düzeyi yüksek, daha önce emzirme tecrübesi olan ve çalışmayan anneler daha uzun süre SAS verme eğilimindediler (24). Doktorlarda yapılan çalışmalarda Sattari ve ark, anne stresi, çalışmaya başlamak, yüksek anne yaşı SAS verme süresini olumsuz etkileyen değişkenler olarak nitelendi (21). Duke ve arkadaşlarının 180 hekimle yaptığı bir çalışmada, 40 yaştan genç, çalışma saati fazla olan ve uzman hekimlerde ilk altı ay SAS verme oranları az iken aile hekimlerinde daha fazla SAS verme oranları görülmüştür (25). Bizim çalışmamızda çocuk sağlığı ve hastalıkları alanındaki doktor annelerin daha fazla oranlarda SAS verdikleri görülse de diğer branş hekimleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda bebeğe verilen ilk besini anne sütü olan annelerde ilk altı ay SAS veren anne oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çifçili ve ark araştırmasının sonuçlarında altı aydan önce ek gıdalara başlamak ile bebeğe doğum sonrası hastanede mama verilmesi arasında bizim çalışmamızdaki gibi benze bulunmuş, bu durum özellikler

bebeğe verilen ilk besinin anne sütü olmasının önemini ortaya koymuştur (12). Çalışmamızda ayrıca doktor annelerde normal vajinal yolla doğum yapma oranı (%21.2) çok düşük bulunmuştur. Anne ve bebek sağlığı için yaşamın her döneminde etkisini hissettirecek bu seçimin nedenleri ile ilgili ek çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızda SAS bırakıp ek gıdaya başlamanın en sık nedeni ek gıdaya başlama zamanı gelmesi, bebeğin doymaması, süt yetersizliği ve işe başlama olarak hekimler tarafından beyan edilmiştir. Bazı çalışmalarda bizim çalışmamızdaki gibi süt yetersizliği ve işe başlamanın ek gıdaya geçişi hızlandırdığı saptanmıştır (24,26).

Çalışmamızda doktor anneler, bebeklere ilk olarak en fazla yoğurt ve sebze türleri verdiklerini, bebeklerin en sevdiği gıdaların yoğurt ve meyve, yemeyi en çok reddettiği gıdaların ise ağırlıklı olarak sebze türleri olduğunu belirtmişlerdir. TNSA 2018 çalışmasında çocuklarda en sık verilen gıdalar peynir, yoğurt ve diğer süt ürünleri ile diğer meyve ve sebzelerdir (2). Şahin ve ark. çalışmasında bebekler için en fazla kullanılan ek gıdalar; süt-süt ürünleri (%69.2), sebze-meyve türleri (%53.8), unlu-niştalı yiyecekler (%30.8), et-et ürünleri (%25) dir (15). Türkiye'de bir başka çalışmada en fazla başlanılan ilk besin yoğurt (%70.5) iken, İsviçre'de bir çalışmada bebeklere ilk verilen tamamlayıcı besin meyve ve sebzelerden sonra yulaf ve pirinç gibi tahıllardır. Motee ve ark' ın Mauritius' taki çalışmasında annelerin en fazla sebze meyve püreleri (%66.9) ile ek gıdaya başladığı kaydedildi. Ayrıca bu ve diğer bazı çalışmalarda annelerin yüksek oranlarda ek gıdaya geçiş döneminde bebekleriyle herhangi bir zorluk yaşamadıkları tespit edilmiştir (27-29). Bizim çalışmamızda da ek gıdaya bebeklerin ilk tepkisinin kolayca yediği (%73.8) saptanmış, bu sonuçların bebeklerin verilen ek gıdaları almaya çok istekli olduklarını, ek gıdaya geçişte sunulan ek gıda türlerinin bölgelere göre farklılık gösterebileceğini ortaya koymuştur. Beck ve ark. çalışmasında ebeveynlerin bebekler için ilk yiyecekleri seçerken geleneksel uygulamalara güvendiğini ve ev yapımı yiyecekleri tercih ettiklerini göstermiştir (30). Ek gıdayı bebeklerin kolay kabullenmesinin çocukluk döneminde sağlıklı beslenme davranışlarının gelişmesi için avantaj sağlayabilir.

Sicherer ve ark. çocukların %5' inde yemek alerjisi olabileceği ile ilgili verileri koyarken (31), Tarini ve ark. çalışmasında ise erken ek gıda başlanmasının gıda alerji yapabileceğini belirtmişlerdir (32). Çalışmamızda katılımcı anneler %29 oranında bir ek gıdaya karşı bebeklerinde herhangi bir şekilde alerji geliştiğini beyan etmiştir. Bizim çalışmamızda alerji görülme oranı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda alerji gelişme durumunun, herhangi bir gıdaya karşı herhangi bir şekilde ve

zamanda oldukça geniş bir açıdan ve doktor annelerin beyanı ile değerlendirildiği için yüksek olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmanın kısıtlı yanları; Anketin yüz yüze yapılmaması, paylaşımlarla birbirlerini etkileyebilecek sosyal gruplarda anketin yapılması, sorulara verilen cevaplarda hatırlama gücünün olabileceği olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, uygun zamanda bebeklerin anne sütü alımının önemine dikkat edildiğinde, iş yaşamının olumsuz etkileyebileceği meslek grubundaki doktor annelerin, diğer grup çalışmalara göre SAS verilmesine daha fazla özen gösterdikleri düşünülmüştür. Sadece anne sütü verme ve ek gıdaya geçiş sürecinde diğer anneler için yönlendirici olan doktorların, anne sütü verme ve ek gıdaya başlama süreci ile ilgili kendi deneyimlerini tespit ettiğimiz bu çalışma verilerinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Yazarlar aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkı Oranı: Yazarlar makaleye eşit katkı sunduklarını beyan ederler.

Etik Onam: Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 29.04.2020 tarihli 11 no'lu kararı ile onay almıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

KAYNAKLAR

1. WHO. Ten facts on breastfeeding, World Health Statistics. <http://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/en>. (Erişim Tarihi: 12.10.2020)
2. Hacettepe University Institute of Population Studies. Turkey Demographic and Health Survey. Ankara, Turkey: Turkish Ministry of Health. http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf (Erişim Tarihi: 12.10.2020)
3. WHO. Global Breastfeeding Scorecard. Enabling Women to Breastfeed Through Better Policies and Programmes. <https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/global-bf-scorecard-2018.pdf?ua=1> (Erişim Tarihi: 12.10.2020)
4. WHO. Indicators for assessing infant and young child feeding practices I. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2008.
5. Kuo AA, Inkelas M, Slusser WM, Maidenberg M, Halfon N. Introduction of solid food to young infants. *Maternal and child health journal* 2011;15(8):1185-1194.
6. Clayton HB, Li R, Perrine CG, Scanlon KS. Prevalence and reasons for introducing infants early to solid foods: variations by milk feeding type. *Pediatrics* 2013;131(4), 1108-1114.
7. Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, Trikalinos T, Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Technol Asses (Full Rep)* 2007;153(153):1-186.
8. Hauck FR, Thompson JM, Tanabe KO, Moon RY, Vennemann MM. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: A meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128(1):103-110.
9. Kwavnick BS, Reid DJ, Joffres MR, Guernsey JR. Infant feeding practices in Ottawa-Carleton: the introduction of solid foods. *Canadian journal of public health* 1999;90(6):403-407.
10. Walsh A, Kearney L, Dennis N. Factors influencing first-time mothers' introduction of complementary foods: A qualitative exploration. *BMC public health* 2015;15(1):1-11.
11. Tunçel EK, Dündar C, Pekşen Y. Ebelerin anne sütü ile ilgili bilgi ve uygulamalarının değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2005;6(1):43-48.
12. Çiçili SY, Akgün TY, Akman M, Ünal PC, Uzuner A, Kalaca S. Risk factors for early weaning among babies followed-up in a baby-friendly primary care unit in İstanbul. *Nobel medicus* 2011;21(7):3.
13. Yüzügülü DA, Aytaç N, Akbaba M. Investigation of the factors affecting mother's exclusive breastfeeding for six months. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi* 2018;53(2):96
14. Alzaheeb RA. A review of the factors associated with the timely initiation of breastfeeding and exclusive breastfeeding in the Middle East. *Clinical medicine insights: pediatrics*. 2017;11, 1179556517748912.
15. Şahin BB, Özyurt BC. Manisa'da yarı-kentsel bir bölgede 0-24 ay çocuklarda anne sütü alma durumu ve beslenme alışkanlıkları. *Turkish Journal of Public Health*. 2017;15(3):164.
16. Yıldız A, Baran E, Akdur R, Ocaktan E, Kanyılmaz O. Bir sağlık ocağı bölgesinde 0-11 aylık bebekleri olan annelerin emzirme durumları ve etkileyen faktörler. *Ankara U niversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2008;61(2).
17. Begley A, Ringrose K, Giglia R, Scott J. Mothers' Understanding of infant feeding guidelines and their associated practices: A qualitative analysis. *International journal of environmental research and public health* 2019;16(7):1141.
18. Magalhães TC, Vieira SA, Priore SE, Ribeiro AQ, Lamounier JA, Franceschini SC et al. Exclusive breastfeeding and other foods in the first six months of life: effects on nutritional status and body composition of Brazilian children. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:468581.
19. Karmaus W, Soto-Ramírez N, Zhang H. Infant feeding pattern in the first six months of age in USA: a follow-up study. *International breastfeeding journal*. 2017;12(1):48.
20. Sattari M, Serwint JR, Neal D, Chen S, Levine DM. Work-place predictors of duration of breastfeeding among female physicians. *The Journal of Pediatrics* 2013;163(6):1612-1617.
21. Sattari M, Serwint JR, Shuster JJ, Levine DM. Infant-feeding intentions and practices of internal medicine physicians. *Breastfeeding Medicine* 2016;11(4):173-179.
22. Balcı E, Kondolot M, Horoz D, Elmalı F, Çiçek B, Demirtaş T. Anne sütü ile beslenme süresini etkileyen etmenler: Türkiye'de Kayseri ilinden kesitsel bir araştırma. *Turkish Pediatrics Archive/Türk Pediatri Arşivi* 2012;47(3).
23. Kiani SN, Rich KM, Herkert D, Safon C, Pérez-Escamilla R. Delivery mode and breastfeeding outcomes among new mothers in Nicaragua. *Maternal&child nutrition* 2018;14(1):e12474.
24. Tarrant M, Fong DY, Wu KM, Lee IL, Wong EM, Sham , et al. Breastfeeding and weaning practices among Hong Kong mothers: a prospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2010;10(1):27.

25. Duke PS, Parsons WL, Snow PA, Edwards AC. Physicians as mothers: Breastfeeding practices of physician-mothers in Newfoundland and Labrador. *Canadian Family Physician* 2007;53(5):887-891.
26. Brown CR, Dodds L, Legge A, Bryanton J, Semenic S. Factors influencing the reasons why mothers stop breastfeeding. *Canadian Journal of Public Health* 2014;105(3):179-185.
27. Özçelik AÖ, Çakıroğlu FP, Sürücüoğlu MS. Çocukların anne sütü ile beslenme süresi ve ek besinlere başlama durumları. *Gıda* 1997;22(2).
28. Dratva J, Merten S, Ackermann-Liebrich U. The timing of complementary feeding of infants in Switzerland: compliance with the Swiss and the WHO guidelines. *Acta paediatrica* 2006;95(7):818-825.
29. Motee A, Ramasawmy D, Pugo-Gunsam P, Jeewon R. An assessment of the breastfeeding practices and infantfeeding pattern among mothers in Mauritius. *Journal of nutrition and metabolism* 2013;2013:243852.
30. Beck AL, Hoeft KS, Takayama JI, Barker JC. Beliefs and practices regarding solid food introduction among Latino parents in Northern California. *Appetite* 2018;120:381-387.
31. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:116-25
32. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2006;160(5):502-507.

Role of Immature Granulocyte Count and Percentage in The Differential Diagnosis of Appendicitis

Apendisit Ayırıcı Tanısında İmmatür Granülosit Sayısının ve Yüzdesinin Rolü

Ilknur BANLI CESUR¹, Zerrin OZCELİK¹, Selcuk MATYAR², Gunay EKBERLİ³

¹ Health Sciences University, Adana City Training and Research Hospital, Department of Pediatric Surgery, Adana, Turkey

² Central Laboratory, Department of Biochemistry, University of Health Sciences Adana City Research and Training Hospital, Adana, Turkey

³ Health Sciences University, Adana City Training and Research Hospital, Department of Pediatric Surgery, Pediatric Urology, Adana, Turkey

Özet

Amaç: Akut apandisit, çocuk cerrahisi pratiğinde en önemli ve yaygın olarak uygulanan acil cerrahilerden biridir. Çocuklarda apandisit tanısı yetişkinlere göre daha zordur. Olgunlaşmamış granülosit yüzdesi (%IG) son zamanlarda erişkin popülasyonda inflamasyon şiddetinin saptanması için laboratuvar parametresi olarak araştırılmaktadır. Çalışmanın amacı, pediatrik akut apandisit erken tanısında IG sayısı ve yüzde rolünün belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında karın ağrısı şikayeti ile Acil Servise başvuran ve preoperatif akut apandisit tanısı ile opere edilen hastaların verileri hastane kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi. 18 yaş altı, akut apandisit ön tanısı ile ameliyat edilen ve hemogramı olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya 108 hasta dahil edildi. Akut apandisit grubunda 48 hasta, perforate apandisit grubunda 9 hasta ve kontrol grubunda 53 hasta vardı. Apandisit ve kontrol grubundaki hastalarda ortalama IG %'si sırasıyla 0.31 ± 0.37 ve 0.96 ± 5.1 idi. Apandisit hastaları ile kontrol grubu arasında IG sayısı ve yüzdesi açısından anlamlı fark bulunmadı. Akut ve perforate apandisit arasında IG sayısı ve IG % açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: IG sayısı ve IG%, herhangi bir ek fayda sağlamadı ve klinisyen için akut apandisit belirlemede kesin bir biyobelirteç değildir. Akut apandisit tanısı için anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testinin bir kombinasyonu altın standart olmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut apandisit, İmmatür granülosit, Pediatri

Abstract

Objective: Acute appendicitis is one of the most important and widely performed emergent surgery in pediatric surgery practice. Diagnosis of appendicitis in children is more challenging compared to adults. The immature granulocyte percentage (IG%) is recently investigated laboratory parameter for detection of inflammation severity in adult population. The aim of the study was determination of IG count and percentage role in early detection of pediatric acute appendicitis.

Materials and Methods: The data of patients who applied to Emergency Room with the complaint of abdominal pain and who were operated with a pre-operative diagnosis of acute appendicitis between January 2021 and December 2022 retrospectively reviewed from hospital records. Patients under 18 years, operated due pre-operative diagnosis of acute appendicitis and who have hemogram included in the study.

Results: One hundred eight patients included in the study. Forty-eight patients were in the acute appendicitis group, 9 patients were in the perforated appendicitis group, and 53 patients were in the control group. The mean IG % of was 0.31 ± 0.37 and 0.96 ± 5.1 in appendicitis and control group patients, respectively. No significant difference was found between appendicitis patients and control group in terms of IG number and percentage. No statistically significant difference was found between acute and perforated appendicitis in terms of IG number and IG%.

Conclusion: IG number and IG% did not provide any additional benefit and is not a conclusive biomarker for clinician in determination of acute appendicitis. A combination of anamnesis, physical examination and laboratory test remains gold standard for diagnosis of acute appendicitis.

Keywords: Acute appendicitis, Immature granulocyte, Pediatrics

Yazışma Adresi: İlknur BANLI CESUR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Adana, Türkiye

Telefon: +905326687483 **e-mail:** zcesur@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-5263-5786, 0000-0003-3728-0846, 0000-0001-5587-1960, 0000-0002-0021-5998

Geliş tarihi: 27.06.2022

Kabul tarihi: 26.08.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1135753

INTRODUCTION

Acute appendicitis is one of the most important and widely performed emergent surgery in pediatric surgery practice (1,2). Abdominal abscess, intestinal adhesion/ileus, sepsis are results of delayed intervention of acute appendicitis. Diagnosis of appendicitis in children is more challenging compared to adults. So, percentage of perforated appendicitis in children is reported to be much more higher (%22 to 52) (3). Treatment options of acute and perforated appendicitis are different. While acute appendicitis require urgent appendectomy, beside appendectomy, perforated appendicitis can be treated with intravenous antibiotics followed by interval appendectomy (4). This treatment option is thought to be cost-effective and decreases prolonged hospital stay and complication related to traditional urgent appendectomy (5). Distinguishing of acute and complicated appendicitis for prevention of possible complications is still remains challenge. After physical examination, to support the decision of acute appendicitis a lot of clinical, laboratory and radiological predictors have been investigated. C-reactive protein (CRP), White blood cell (WBC) count, absolute neutrophil counts (ANC), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), and bilirubin levels are the markers which have been used for early diagnosis of acute appendicitis (6).

The immature granulocyte percentage (IG%) is recently investigated laboratory parameter for detection of inflammation severity in adult population (7). Routinely, IG percentage detection is calculated in the White blood cell (WBC) count by visual microscopy (8). Nowadays, IG count and percentage can automatically be measured in the newest generation of hemogram devices (5) and can be used as a good predictive marker of severe infection, inflammation and sepsis (9). An elevated IG percentage is an indicator of early bone marrow activity against infection sources before onset of leukocytosis. Absence of IG thought to have a high negative predictive value in neonatal sepsis (10). The aim of the study was determination of IG count and percentage role in early detection of pediatric acute appendicitis.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Clinical Protocol

After the approval of University of Health Sciences, Adana City Training and Research Hospital local ethical committee (Protocol 21.04.2022/104/Number:1906), The procedures applied to all human participants were in accordance with ethical standards and the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. The data of patients who applied to Emergency Room with the

complaint of abdominal pain and who were operated with a pre-operative diagnosis of acute appendicitis between January 2021 and December 2022 retrospectively reviewed from hospital records.

Patients under 18 years, operated due pre-operative diagnosis of acute appendicitis and who have hemogram included in the study. Preoperative administration of antibiotics, presence of chronic inflammatory diseases, significant additional comorbidities were defined as exclusion criterias. All operations were performed in the same hospital. Acute appendicitis was defined catarrhal and flegmonous appendicitis. Other demographic variables like age, gender and WBC were collected. Collected laboratory analyzes compared with control group.

Control Group

Control group consisted healthy children (similar age/gendre) who underwent minor surgical procedures (like inguinal hernia, circumcision or undescended testes) during the same time period without co-morbidities or inflammatory conditions. All patients had WBC values, as it is one of the preoperative evaluation criterias in our hospital.

Data Collection from Patients and the Laboratory

Age, gender, diagnosis, hospital stay length of operated patients were recorded. The WBC counts, IG count and percentage recorded. Two venous peripheral blood samples was drawn by venipuncture from patients and collected in K2E-EDTA tubes and in 5.0 mL vacuum collection tubes with no anticoagulant for serum separation in standardized conditions in order to minimize sources of pre-analytical variation. All of the blood samples with visible haemolysis were discarded. The K2E-EDTA samples (under appropriate conditions) without waiting were analyzed to Complete Blood Count Test, which included the IG% and IG count. The tubes with no anticoagulant were allowed to clot at room temperature for 15-20 min. and the serum sample separated by centrifugation at 4000 g for 10 min.

The IG percentage was calculated with an automated hematology analyzer Beckman Coulter UniCel DxH 800. The IG measurement that includes promyelocytes, myelocytes, and metamyelocytes was performed in the differential channel of the Beckman Coulter UniCel DxH 800. The IG percentage is defined as the percentage of the total WBC count. Detection of immature granulocytes by Beckman Coulter UniCel DxH 800 has shown a sensitivity, specificity, and efficiency of 92%, 81%, and 83%, respectively.

Statistical Analyzes

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 package program was used for statistical analysis of the data. Categorical measurements were summarized as numbers and percentages, and continuous measurements as mean and standard deviation (median and minimum-maximum where appropriate). Chi-square and Fisher's exact tests were used in the comparison of categorical expressions. Shapiro-Wilk test was used to determine whether the parameters in the study showed a normal distribution. Independent Student's t-test was used for normally distributed parameters and Mann Whitney u test was used for non-normally distributed parameters. The protocol for this study was approved by the Local Ethics Committee (21.04.2022/104/Number:1906)

RESULTS

One hundred eight patients included in the study. Forty-eight patients were in the acute appendicitis

group, 9 patients were in the perforated appendicitis group, and 53 patients were in the control group. Demographic data of the patients (age, gender), definitive diagnosis, CRP, WBC, Platelet, neutrophil %, Lymphocyte %, Neutrophil/Lymphocyte ratio, IG number and percentage were examined in the data. Demographic and clinical data were compared between acute appendicitis and control groups. While comparing CRP, thrombocyte, neutrophil, lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratio values in terms of appendicitis patients and control group, statistically significant difference was found as expected. The mean IG % of was 0.31 ± 0.37 and 0.96 ± 5.1 in appendicitis and control group patients, respectively. The mean IG number was 0.05 ± 0.8 and 0.12 ± 0.7 in appendicitis patients and control group patients, respectively. No significant difference was found between appendicitis patients and control group in terms of IG number and percentage (Table 1). No statistically significant difference was found between acute and perforated appendicitis in terms of IG number and IG% (Table 2).

Table 1. Comparison of demographic, clinical and laboratory characteristics of patients diagnosed with appendicitis with control group patients

	Patients (n=55) n(%)	Control (n=53) n(%)	Total (n=108) n(%)	P
Gender				
Male	37 (67.3)	41 (77.4)	78 (72.2)	0.242 ⁺
Female	18 (32.7)	12 (22.6)	30 (27.8)	
Diagnosis				
Acute appendicitis	46 (83.6)		46 (83.6)	
Complicated appendicitis	9 (16.4)		9 (16.4)	
	Patients (n=55)	Control (n=53)	Total (n=108)	P
Age	11.7±3.8	8.4±5.7	10.1±5.1	0.001**^a
C-reactive protein	62.1±75.3 34.8 (0.6-366.9)	24.9±45.9 3.43 (0.7-229.1)	44.0±65.2 15.2 (0.6-366.9)	<0.001**^b
WBC	14.9±5.9	10.9±4.4	12.9±5.5	<0.001**^a
Thrombocyte	306.2±71.8	341.4±89.4	323.3±82.3	0.026*^a
%Neutrophil	79.0±12.6 83 (25.9-93.9)	56.7±20.9 58.6 (20.2-90.7)	68.2±20.4 75 (20.2-93.9)	<0.001**^b
%Lymphocyte	12.3±10.1 10.7 (1.4-60.3)	31.2±19.7 25.8 (4.4-71.5)	21.5±18.1 15.6 (1.4-71.5)	<0.001**^b
NLR	11.9±12.5 7.74 (0.43-79)	4.29±5.1 2.54 (0.28-20.86)	8.3±10.4 4.78 (0.28-79)	<0.001**^b
IG %	0.31±0.37 0.2 (0.0-1.8)	0.96±5.1 0.2 (0-37)	0.63±3.55 0.2 (0.0-37.0)	0.253 ^b
IG number	0.05±0.08 0 (0.0-0.3)	0.12±0.7 0 (0.0-5.1)	0.08±0.5 0 (0.0-5.1)	0.085 ^b

* p<0,05, **p<0,001, a: Independent-Samples t-test, b: Mann Whitney U, +: Chi-square
NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio, WBC: White Blood Cells, IG: Immature granulocyte

Table 2. Comparison of acute and perforated appendicitis patient's demographic and laboratory results.

	Acute appendicitis (n=46)	Complicated appendicitis (n=9)	p
	n(%)	n(%)	
Gender			
Male	29 (63)	8 (88.9)	
Female	17 (37)	1 (11.1)	
Age	12.1±3.2 12 (6-18)	9.7±5.8 10 (3-18)	0.164
CRP	41.1±43.3 24.9 (0.6-151.9)	169.2±110.7 122.8 (89-366.9)	<0.001**
WBC	14.9±5.8 13.9 (5.4-26.4)	14.6±6.5 15 (3.4-25.2)	0.900
Thrombocyte	305.3±72.3 302 (162-542)	310.6±73.1 301 (224-430)	0.785
%Neutrophyl	78.2±13.2 81.4 (25.9-93.7)	83.4±8.0 84 (72-93.9)	0.339
%Lymphocyt	13.1±10.6 11.4 (1.4-60.3)	8.6±6.4 6.2 (1.4-20.2)	0.211
NLR	10.1±7.7 7.3 (0.43-36.2)	20.9±24.1 13.5 (3.4-79)	0.185
IG %	0.27±0.033 0.2 (0-1.8)	0.54±0.44 0.4 (0-1.3)	0.045*
IG number	0.03±0.06 0 (0-0.3)	0.1±0.12 0.1 (0-0.3)	0.092

* p<0,05, **p<0,001, Mann Whitney U

NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio, WBC: White Blood Cells, IG: Immature granulocyte

CRP: C reactive protein

DISCUSSION

Acute appendicitis is the most common reason for abdominal surgery in children and a diagnosis is established by a combination of clinical, laboratory, and imaging methods.

Childhood appendicitis is more likely to be complicated than adult appendicitis due to lack in the self expression in this age group (10). Contrary to the literature, in our study 83.6% of patients were acute and 16.4% were complicated (**Table 1**). Distinguishing acute from complicated appendicitis is important for determination of treatment method. Despite being such a common condition, even today it is quite difficult to differentiate acute and complicated appendicitis. Many markers have been used for his purpose. C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC) are widely used and studied markers (11-13). Most of these studies detected CRP and WBC to be significantly higher in patients with definitive appendicitis. WBC

count is widely ordered in children with suspicion of appendicitis but results are nonspecific and insensitive. Doraiswamy et al. reported leukocytosis to be 90% sensitive for those patients who have symptoms more than 48 hours (14). The reported sensitivities and specificities of these markers are variable and cannot exclude, confirm or differentiate acute and complicated appendicitis (15). As expected, there was a statistically difference between appendicitis cases and control group in terms of C-reactive protein and white blood count in our study (**Table 1**).

Immature granulocyte in peripheral blood is indicator of sepsis/infection which causes bone marrow activation. Immature granulocyte count (IGC) and percentage (IG%) can be measured automatically in new generation hemogram devices. Because of the quick, easy and free of extra cost determination of these parameters immature granulocyte count and percentage has been investigated as an inflammation marker

in adult and pediatric patient. In their study Korkut et al. found that the IG percentage did not have sufficient specificity and sensitivity in the diagnosis of complicated appendicitis (16). On the contrary, there are studies reporting IGC and IG% to be more sensitive in predicting inflammation compared to other biomarkers (17,18). Studies evaluating the IG percentage in the diagnosis of acute appendicitis and the distinction between complicated and simple appendicitis are limited in pediatric population.

Mathews et al. reported IG% not to be beneficial in differentiation of acute and perforated appendicitis (10). Pavare et al. in their study consisted of pediatric population, investigated IG% sensitivity between patients without serious infection and with serious bacterial infection. According to their results, IG% differs between patients with non-serious bacterial infection and those with serious bacterial infection. As a conclusion, IG% thought to be additional diagnostic tool for physicians in identifying of a small proportion of high risk children in very intensive flow of patients in emergency department (19). Immature granulocyte also investigated in neonatal population. Lack of immature granulocyte reported to have high negative predictive value in neonatal sepsis (19). In presented study, no significant statistically difference was found between appendicitis patient and control group in terms of IG number and IG%. To our knowledge, this is the first IG number and percentage study consisting control group in pediatric population.

Limited number of perforated appendicitis patients is major limitation of this study.

CONCLUSION

IG number and IG% did not provide any additional benefit and is not a conclusive biomarker for clinician in determination of acute appendicitis. A combination of anamnesis, physical examination and laboratory test remains gold standard for diagnosis of acute appendicitis.

Conflict of Interest and Financial Status: The authors declare that they have no competing interest.

Author Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

Ethical Approval: Ethical approval was obtained from the local ethics committee of University of Health Sciences, Adana City Training and Research Hospital (Protocol 21.04.2022/104/Number:1906).

REFERENCES

1. Debnath J, Kumar R, Mathur A, Sharma P, Kumar N, Shridar N et al. On the role of ultrasonography and CT scan in the diagnosis of acute appendicitis. *Indian J Surg.* 2015;77:221-226.
2. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol.* 1990;132:910-925.
3. Cheong LH, Emil S. Outcome of pediatric appendicitis: An international comparison of the United States and Canada. *JAMA Surgery.* 2014;149:50-55.
4. Williams RF, Blakely ML, Fischer PE, Streck CJ, Dassinger MS, Gupta H et al. Diagnosing ruptured appendicitis preoperatively in pediatric patients. *J Am Coll Surg.* 2009;208(5):819-825.
5. Güngör A, Göktuğ A, Güneylüoğlu MM, Yaradılmış RM, Bodur İ, Öztürk B ve ark. Utility of biomarkers in predicting complicated appendicitis: can immature granulocyte percentage and C-reactive protein be used? *Postgrad Med.* 2021;133(7):817-821.
6. Malia L, Sturm JJ, Smith SR, Brown RT, Campbell B, Chicaiza H. Predictors for acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37:962-968.
7. Roehrl MH, Lantz D, Sylvester C, Wang JY. Age-dependent reference ranges for automated assessment of immature granulocytes and clinical significance in an outpatient setting. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Apr;135(4):471-477.
8. Van der Geest PJ, Mohseni M, Brouwer R, Van der Hoven B, Steyerberg EW, Groeneveld AB. Immature granulocytes predict microbial infection and its adverse sequelae in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2014;29(4):523-527.
9. Pavare J, Grope I, Gardovska D. Assessment of Immature Granulocytes Percentage to Predict Severe Bacterial Infection in Latvian Children: An Analysis of Secondary Data. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(4):56.
10. Mathews EK, Griffin RL, Mortellaro V, Beierle EA, Harmon CM, Chen MK et al. Utility of immature granulocyte percentage in pediatric appendicitis. *J Surg Res.* 2014 Jul;190(1):230-234.
11. Hallan S, Asberg A, Edna TH. Additional value of biochemical tests in suspected acute appendicitis. *Eur J Surg.* 1997;163:533-538.
12. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB et al. Laboratory tests in patients with acute appendicitis. *ANZ journal of surgery.* 2006;76:71-74.
13. Rodríguez-Sanjuán JC, Martín-Parra JI, Seco I, García-Castrillo L, Naranjo A. C-reactive protein and leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(10):1325-1329.
14. Doraiswamy NV. Progress of acute appendicitis: a study in children. *Br J Surg.* 1978; 65:877-879.
15. Adibe OO, Muensterer OJ, Georgeson KE, Harmon CM. Severity of appendicitis correlates with the pediatric appendicitis score. *Pediatr Surg Int.* 2011;27:655-658.
16. Korkut M, Bedel C, Selvi F. Are immature granulocytes and derivatives early predictors of acute appendicitis and acute complicated appendicitis in adults? *Formos J Surg.* 2020;53:123-127.
17. Ünal Y. A new and early marker in the diagnosis of acute complicated appendicitis: immature granulocytes. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24(5):434-439.
18. Ansari-Lari MA, Kickler TS, Borowitz MJ. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis. *Am J Clin Pathol.* 2003;120:795-799.
19. Nigro KG, O'Riordan M, Molloy EJ, Walsh MC, Sandhaus LM. Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:618-624.

Evaluation of Factors Associated With Mortality in Catheter-Related Urinary Tract Infections: A 5-Year Retrospective Study

Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Mortalite ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi: 5 Yıllık Retrospektif Çalışma

Ilker ODEMİS¹, Ayfer IMRE²

¹ İzmir Tepecik Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İzmir, Turkey

² Niğde Ömer Halisdemir Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Niğde, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında (Kİ-ÜSİ) mortalite ile epidemiyolojik faktörler, komorbid durumlar, antibiyotik direnci, ampirik antimikrobiyal tedavi ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Yoğun bakım ünitesine 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2020 arasında kabul edilen 18 yaş ve üzeri hastalarda retrospektif bir kohort çalışması tasarlanmıştır. Birincil sonlanım noktası hastanın kabulünün ilk 28 günü içinde ölüm, ikincil sonlanım noktası ise 28. günden sonra sağkaldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya medyan yaşı 78, 198'i (%52.8) kadın toplam 375 hasta alındı. En sık saptanan mikroorganizmalar *Escherichia coli* (%50.9) ve *Enterococcus faecalis* (%16.8)' idi. Gram negatif bakterilerin üçüncü kuşak sefalosporinlere, siprofloksasine ve meropeneme direnci sırasıyla %41.3, %40 ve %8.6 saptandı. Gram pozitif bakterilerin %0.3'ünde vankomisin direnci tespit edildi.

Mortalite oranı %58.1 idi. Artmış mortalite riski ile ilişkili faktörler ≥ 65 yaş, malignite varlığı, mekanik ventilasyon, APACHE II skoru ≥ 20 ve septik şok tanısıydı. Daha düşük ölüm riski ile ilişkili tek faktör kültürde *E. coli*'nin saptanmasıydı.

Sonuç: Yaşlılığın, malignitenin, klinik skorlama sistemlerinin ve mikrobiyolojik sonuçların mortalite üzerine etkisi olduğu belirlendi. Bu çalışmanın sonuçları, kılavuzlarda yer alan enfeksiyon kontrol önlemleri ve tedavi önerileri ile birlikte değerlendirildiğinde, Kİ-ÜSİ'ye bağlı mortalitenin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Antibiyotikler, Üriner kanal enfeksiyonları, İdrar yolu kateterleri, İlaç direnci, Kateter kaynaklı enfeksiyonlar, Ölüm oranı

Abstract

Objective: The aim of the study is to evaluate the relationship between mortality and epidemiological factors, comorbid conditions, antibiotic resistance, empirical antimicrobial therapy, and laboratory parameters in catheter-associated urinary tract infections (CAUTI).

Materials and Methods: A retrospective cohort study was designed in patients aged ≥ 18 years admitted to intensive care unit between 1st Jan 2015 and 1st Jan 2020. The primary endpoint was death within the first 28 days of admission, while the secondary endpoint was survival after 28 days. p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 375 patients with a median age of 78 were included in the study; 198 (52.8%) were female. The most commonly detected microorganisms were *Escherichia coli* (50.9%) and *Enterococcus faecalis* (16.8%). Resistance to third generation cephalosporin, ciprofloxacin, and meropenem was found in 41.3%, 40%, and 8.6% of Gram-negative bacteria, respectively. Vancomycin resistance was detected in 0.3% of the Gram-positive bacteria.

The mortality rate was 58.1%. Factors associated with an increased risk of mortality were age ≥ 65 years, presence of malignancy, mechanical ventilation, APACHE II score ≥ 20 , and a diagnosis of septic shock. The only factor associated with the lower mortality risk was the detection of *E. coli* in culture.

Conclusion: It was determined that aging, malignancy, clinical scoring systems and microbiological results had an effect on mortality. Considering the results of this study together with the infection control measures, and treatment recommendations in the guidelines, we think that mortality due to CAUTI can be reduced.

Keywords: Antibiotics, Catheter-related infections, Drug resistance, Mortality, Urinary catheters, Urinary tract infections

Yazışma Adresi: İlker ÖDEMİŞ, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İzmir, Türkiye

Telefon: +905054163035 **e-mail:** ilkerodemis2014@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-2638-0163, 0000-0002-1885-8895

Geliş tarihi: 21.07.2022

Kabul tarihi: 28.09.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1146548

INTRODUCTION

Urinary catheterization is applied at least once during the hospitalization period in approximately 15-25% of the patients followed up in the hospital (1). Urinary catheters are used in acute urinary retention, infravesical obstruction, in the perioperative monitoring of urine output, and in cases where the amount of urine output must be closely monitored. The most common infectious complication of urinary catheterization include bacteriuria and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI). Following placement of a catheter, the daily risk of developing bacteriuria varies between 1% and 10%, while this figure rises up to 10% to 40% at the end of the first week (2). Urinary tract infections (UTIs) develop in 24% of the patients with bacteriuria (3). Approximately 60% to 80% of UTIs developing during inpatient care have been reported to be CAUTIs (4). Although the risk of bacteriemia is low in patients with bacteriuria, the most common cause of secondary bloodstream infections is CAUTI (5). In a meta-analysis from the US, the cost of a patient with CAUTI followed in the intensive care unit was calculated to be approximately \$10.197 (6). In a study conducted in Australia, it was found that CAUTI caused a four-day prolongation of hospital stay (7). Thus, CAUTI represents a major burden for healthcare systems, both due to significant prolongation of hospital stay as well as due to significantly increased treatment costs.

Invasive procedures are frequently utilized in intensive care units, leading to secondary infections that may elevate the risk of mortality. The 30-day mortality due to CAUTI was found to be 30.8% in Babich *et al.*'s study (8). In this study, high age, malignancy, heart failure, high APACHE-II score, nasogastric tube feeding, decrease in respiratory function capacity, and use of central venous catheter stand out as risk factors that increase the risk of mortality. On the other hand, Hekimoğlu *et al.* found that prolonged hospital stay, age >65 years or >80 years, diabetes mellitus, renal failure, secondary bloodstream infections, and intubation were associated with increased mortality (9). It is noteworthy that the mortality risk factors related to CAUTI show serious differences between studies. The lack of a clear consensus regarding these risk factors is a major obstacle for clinicians who aim to reduce mortality.

The objective of our study was to evaluate the relationship between 28-day mortality and epidemiologic factors, comorbid conditions, antibiotic resistance, empiric antimicrobial treatment, and laboratory parameters in CAUTI patients admitted to intensive care unit.

MATERIALS AND METHODS

This single-center, retrospective cohort study included CAUTI patients aged ≥ 18 years who were found to have a urinary bacterial growth of at least 10³ CFU (colony forming unit)/ml and who were admitted to an intensive care unit in a tertiary academic hospital. Catheter-associated urinary tract infections were diagnosed using international diagnostic guidelines (1). CAUTI due to fungal pathogens were excluded since antifungal sensitivity tests were not available and there were problems in fungal identification in our center. Patients who were diagnosed with CAUTI during hospital follow-up but were referred to another center were excluded from the study. The day of sampling for the first positive urine culture was considered as day 1. The primary endpoint was death within the first 28 days. The secondary endpoint was survival after 28 days. The mortality group included those subjects who died within the first 28 days, while the surviving group consisted of those who survived for more than 28 days or those who were discharged with cure before 28 days.

Data were obtained using the hospital's electronic record system. Demographic characteristics, comorbid conditions, and APACHE II scores according to the day of admission were recorded. Empirical antibiotics and laboratory test results were recorded in the patient form using the data on the day the patient's positive urine culture sampling was taken. Surgical history was considered positive for patients who had any surgical procedures within the past 30 days before urine culture sampling. Use of any antibiotics within the past 90 days of positive urine culture sampling was considered as positive antibiotic usage. Inappropriate antibiotherapy was defined as resistance to initial empiric antibiotic according to antibiogram results, while moderately susceptible or susceptible results were considered appropriate antibiotherapy. The diagnoses of sepsis and septic shock were based on SEPSIS-1 criteria. Samples for blood cultures were obtained when patients had a body temperature of $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or when a diagnosis of sepsis was made. VITEK 2 system (bioMérieux, France) was used for bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing in blood cultures. In addition, Kirby-Bauer disk diffusion method was used to determine the antibiotic susceptibility of the strains. Bacterial identification and culture results were assessed according to EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) criteria (10). Leukocyte count (WBC) was estimated using an automated hemogram device, where a WBC

count of 4000 to 10000 cells/mm³ was considered normal. C-reactive protein (CRP) levels were determined using turbidimetric methods, with CRP levels between 0 and 5 mg/L being considered normal. The study was conducted in accordance with the ethical principles of Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Nigde Omer Halisdemir University Research and Training Hospital, with a decision no of 58178 dated 5th May 2021.

Statistical Methods

Mortality and survival were the dependent variables in the study, and patients were categorized into two groups based on survival status. Continuous variables were age, APACHE II score, WBC, CRP, and duration of time (days) between admission and sampling for cultures, and these were summarized as mean and standard deviation (as mean and minimum-maximum, when required). In addition, Age ≥ 60 , APACHE II ≥ 15 , WBC $\geq 12000/\text{mm}^3$, and CRP ≥ 100 mg/L were considered as categorical variables. Comorbid conditions, antibiotic resistance, inappropriate empiric antibiotherapy, survival, and positive findings in urinalysis were classified as present/absent for two-category variable analyses. Categorical variables were compared with chi-square or Fisher's test statistics. When comparing continuous measures between groups, distributions were examined. Student's t-test was used for variables with parametric distribution, and Mann-Whitney U test was used for non-parametric variables. Mean \pm standard deviation was defined as $p > 0.05$ if continuous variables were normal (Kolmogorov-Smirnov test or Shapira-Wilk test ($n < 30$)), and medians if continuous variables were not normal. All binary categorical and continuous variables were compared to the variable patient survival using univariate binary logistic regression analysis. Significance was expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). Only variables significantly results associated with the variable patient survival in univariate analyses were entered into the multivariate binary logistic regression (Backward: Wald stepwise method), used to build a prediction model for CAUTIs mortality. Statistical analyses were performed using SPSS 23.0 software pack. A p-value of < 0.05 was considered significant in all statistical methods.

RESULTS

A total of 375 patients with a median age of 78 years (33-98) were included. Overall, there were 327 patients (87.2%) aged ≥ 65 years, and 198 (52.8%) were female. Neurological disorders, hypertension, and diabetes mellitus were present in 138 (36.8%), 115 (30.7%), and 110 (29.3%) of the patients. Seventy-one patients

(18.9%) had neurogenic bladder, 66 (17.6%) had benign prostatic hyperplasia, and 64 (17.1%) had chronic renal failure. Mechanical ventilation was required in 95 (25.3%) participants. Septic shock was detected in 74 (19.7%) and bacteremia in 63 (16.8%). The median APACHE II score was 19 (7-18), median WBC was 13.000/mm³ (0-39.000), and median CRP was 145 mg/L (6-156). **Table 1** shows the demographic characteristics, comorbid conditions, and laboratory parameters of study participants.

Gram-negative bacteria (GNB) was detected in 290 patients (77.3%) based on culture results. The most common organisms were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Of the Gram-positive bacteria (GPB), 63 (74.1%) were *Enterococcus faecalis* and 22 (25.9%) were *Enterococcus faecium*. The resistance to third-generation cephalosporins, ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam, meropenem, and colistin was detected in 41.6%, 40.0%, 16.3%, 8.3%, and 0.5% of the Gram-negative bacteria, respectively. Vancomycin resistance was found in 0.3% of the GPB. The most commonly preferred empiric antibiotics included third-generation cephalosporins (28.8%), piperacillin-tazobactam (22.7%), and carbapenems (18.9%). The distribution of microorganisms detected in culture, antibiotic resistance rates, and empirical antibiotic treatment choices are shown in **Table 2**.

The overall mortality was 58.1%. Advanced age, age ≥ 65 y, presence of malignancy, need for mechanical ventilation, elevated APACHE II score, an APACHE II score ≥ 20 , septic shock, presence of *E. faecium*, presence of GNB infection, and imipenem and/or meropenem and/or amikacin resistance were found to be associated with an increased risk of 28-day mortality, while the detection of *E. coli* as a result of culture reduced the risk of 28-day mortality. A multivariate analysis based on these showed a 6.0, 8.1, 3.6, 1.8, and 3.6 fold increased risk of 28-day mortality for age ≥ 65 years, malignancy, mechanical ventilation, APACHE II score ≥ 20 , and septic shock, respectively. On the other hand, detection of *E. coli* in cultures was found to be associated with a lower 28-day mortality rate. The result of these analyses is shown in **Table 3**.

DISCUSSION

Catheter-associated urinary tract infection represents one of the most common healthcare-associated infections in patients admitted to intensive care units. Li et al. In the meta-analysis study in which they examined a total of 8785 patients from 10 studies, the incidence of CAUTI was 13.79/1000 catheter days, and the prevalence was 9.33% (11). They determined that

Table 1. Baseline characteristics of patients

	Total		Non-Survivors		Survivors		p
	(n=375)	(%)	(n=218)	(%)	(n=157)	(%)	
Age*	78 (33-98)		78 (33-98)		78 (33-97)		0.006
Age ≥65 year	327	87.2	200	91.7	127	80.9	0.003
Female	198	52.8	120	55.0	78	49.7	0.346
Comorbidities							
Surgery history	39	10.4	21	9.6	18	11.5	0.609
Diabetes mellitus	110	29.3	57	26.1	53	33.8	0.135
Cancer	42	11.2	31	14.2	11	7.0	0.031
ND	138	36.8	82	37.6	56	35.7	0.745
CRF	64	17.1	39	17.9	25	15.9	0.677
MV	95	25.3	75	34.4	20	12.7	<0.001
BPH	66	17.6	39	17.9	27	17.2	0.891
Nephrolithiasis	42	11.2	27	12.4	15	9.6	0.412
Neurogenic bladder	71	18.9	35	16.1	36	22.9	0.109
OULD	37	9.9	22	10.1	15	9.6	1.000
Septic shock	74	19.7	60	27.5	14	8.9	<0.001
Bacteremia	63	16.8	35	16.1	28	17.8	0.676
Drugs, laboratory parameters, and clinical scores							
Antibiotic used	62	16.5	43	19.7	19	12.1	0.066
APACHE II*#	19 (7-38)		19 (8-38)		16.5 (7-38)		0.052
APACHE II ≥20#	126	41.6	87	49.2	39	31.0	0.002
WBC /mm ³ *	13 (0-39)		12 (0-39)		13 (3-36)		0.450
WBC ≥12000	204	54.4	115	52.8	89	56.7	0.464
CRP (mg/L)*	145 (6-516)		150 (6-516)		126.5 (8-432)		0.417
CRP ≥100 mg/L	248	66.1	148	67.9	100	63.7	0.439
Urinary leukocyte	268	71.5	160	73.4	108	68.8	0.355
Urinary nitrite	101	26.9	58	26.6	43	27.4	0.906

CRF: Chronic renal failure, ND: Neurological disorders, MV: Mechanical ventilation, BPH: Benign prostatic hyperplasia, OUD: Other urological diseases, WBC: White blood cell count, CRP: C-reactive protein, * Median (Minimum-Maximum)

CAUTI increased mortality approximately 3.5 times (11). The reported mortality rates in CAUTI patients in various studies are 30.8% in Babich et al.'s study, 43% in Clec'h et al.'s study, and 72% in Hekimoğlu et al.'s study (8,9,12). Although the results of this study are similar to the results of other studies, the difference between the study designs and the centers where the studies were conducted may be the reason for the difference between the results.

Aging is associated with reduction in CD4 T and B cells as well as specific antibodies, impaired phagocytic capacity, and decrease in neutrophil chemotaxis and phagocytic functions (13). These changes, which impair the immune response, cause infectious diseases to be

seen more frequently in the elderly and their prognosis is worse. In patients with CAUTI, Melzer et al. that old age is associated with mortality, Hekimoğlu et al. It has been determined that being in the 65-80 age range or being over 80 years old increases the risk of mortality compared to patients under 65 years of age (9,14). Our results are generally supportive of such previous findings and indicate an approximately 6-fold increased risk of mortality among those aged ≥65 years, as compared to those <65 years. Although aging is not a preventable risk factor in CAUTI, several behavioral measures may contribute to a decreased rate of urinary catheter-associated infections and mortality among elderly, such as avoidance from prolonged use of urinary catheters and

Table 2. Distribution of microorganisms, antibiotics resistance, and antibiotherapy

	Total		Non-Survivors		Survivors		p
	(n=375)	%	(n=218)	%	(n=157)	%	
GNB	290	77.3	163	74.8	127	80.9	0.171
<i>E. coli</i>	191	50.9	100	45.9	91	58.0	0.022
<i>Klebsiella</i> spp.	57	15.2	38	17.4	19	12.1	0.190
<i>P. aeruginosa</i>	27	7.2	17	7.8	10	6.4	0.688
Others	15	4.0	8	3.7	7	4.5	0.792
GPB	85	22.7	55	25.3	30	19.1	0.171
<i>E. faecalis</i>	63	16.8	37	17.0	26	16.6	1.000
<i>E. faecium</i>	22	5.9	18	8.3	4	2.5	0.025
AB resistance for GNB							
Ampicillin	213	56.8	122	56.0	91	58.0	0.593
3 gen. CPH	156	41.6	88	40.4	68	43.3	1.000
4 gen. CPH	104	27.7	56	25.7	48	30.6	0.622
PIP-TAZO	61	16.3	37	17.0	24	15.3	0.470
Meropenem	24	8.3	19	11.7	5	3.9	0.019
Tigecycline	38	10.1	25	11.5	13	8.3	0.223
Colistin	2	0.5	0	0	2	1.3	-
Ciprofloxacin	150	40.0	86	39.4	64	40.8	0.191
TMP-SMX	161	42.9	95	43.6	66	42.0	0.287
Amikacin	35	9.3	26	11.9	9	5.7	0.028
Gentamycin	48	12.8	30	13.8	18	11.5	0.426
AB resistance for GPB							
Ampicillin	32	8.5	23	10.6	9	5.7	0.352
Clindamycin	24	6.4	17	7.8	7	4.5	0.615
Ciprofloxacin	49	13.1	33	15.1	16	10.2	0.648
TMP-SMX	28	7.5	20	9.2	8	5.1	0.471
Vancomycin	1	0.3	1	0.5	0	0	-
Gentamycin	30	8.0	20	9.2	10	6.4	0.817
Empirical AB							
Ampicillin	16	4.3	8	3.7	8	5.1	0.607
3 gen. CPH	108	28.8	55	25.2	53	33.8	0.083
PIP-TAZO	85	22.7	50	22.9	35	22.3	0.901
Carbapenem	71	18.9	40	18.3	31	19.7	0.790
Aminoglycoside	2	0.5	1	0.5	1	0.6	-
Glycopeptide	7	1.9	5	2.3	2	1.3	-
Colistin	8	2.1	7	3.2	1	0.6	-
Quinolones	49	13.1	31	14.2	18	11.5	0.535

AB: Antibiotic, GNB: Gram-negative bacteria, gen.: Generation, CPH: Cephalosporins, PIP-TAZO: Piperacillin-tazobactam, TMP-SMX: Trimethoprim/sulfamethoxazole, GPB: Gram-positive bacteria

Table 3. Univariate analysis and multivariate analysis of risk factors for mortality

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p
Age		0.006		0.236
Age≥65 year	2.625 (1.405-4.905)	0.003	6.033 (2.616-13.915)	<0.001
Cancer	2.200 (1.070-4.525)	0.031	8.170 (2.516-26.529)	<0.001
Mechanical ventilation	3.593 (2.081-6.023)	<0.001	3.641 (1.911-6.937)	<0.001
APACHE II		0.052		0.794
APACHE II ≥20	2.156 (1.336-3.482)	0.002	1.895 (1.102-3.260)	0.021
<i>E. faecium</i>	3.443 (1.142-10.380)	0.025		0.380
<i>E. coli</i>	0.615 (0.406-0.930)	0.022	0.536 (0.316-0.909)	0.021
IMP/C resistance	3.029 (1.093-8.397)	0.029		0.859
Meropenem resistance	3.219 (1.168-8.877)	0.019		0.706
Amikacin resistance	2.488 (1.121-5.521)	0.028		0.750
Septic shock	3.879 (2.078-7.241)	<0.001	3.686 (1.768-7.684)	<0.001

stricter adherence to infection control measures. In a previous study from Holland, the presence of underlying conditions in the elderly was found to increase the risk of mortality (15). In Combacte-Magnet Rescuing study, factors that were associated with an increased risk of 30-day mortality included age, hematologic malignancy, and septic shock in this patient group (16). Similarly, Babich et al. found that advanced age, malignancy, and a history of myocardial infarction were associated with mortality (8). As in other studies with a large sample size, our study also found an association between mortality with malignancy and septic shock. We believe that in order to reduce mortality, CAUTI patients with malignancy require a multidisciplinary management strategy also involving oncologists, in addition to rapid administration of appropriate and effective treatments for septic shock based on the experience of each center.

Antibiotic resistance represents an increasing global healthcare crisis, particularly among bacteria leading to urinary system infections such as *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, and *E. faecium* (17–19). In the Combacte-Magnet Rescuing study, 341 CAUTIs were examined and it was determined that the detection of multiple antibiotic resistant GNB was not a risk factor for mortality (16). Zilberberg et al. found that antibiotic resistance was not associated with mortality in his study involving complicated urinary tract infections (20). In our study, while presence of resistance to meropenem, imipenem, or amikacin emerged as a risk factor for

mortality in the univariate analysis, these factors lost their significance in the multivariate analysis, consistent with these previous studies. The selection of appropriate antibiotics is the mainstay of treatment for CAUTI. In empiric antibiotic therapy, a recommendation to consider local antibiotic resistance patterns has been made (1). Because antibiotic resistance is so common, clinicians prefer broad-spectrum antibiotics for empirical antibiotic therapy. According to Clec'h et al., wide spectrum antibiotic treatment initiated within the first 48 hours can decrease the mortality risk (12). In contrast, appropriate antibiotherapy did not appear to be a significant factor for mortality in Babich et al.'s study (8). The results of Combacte-Magnet Rescuing study, published two years after Babich et al.'s, is supportive of this study (16). In our study, inappropriateness of empiric antibiotics and selection of antibiotics were not related with increased mortality, in both GNB and GPB infections. Although antibiotic resistance and treatment choice does not have a significant effect on mortality risk, the results of microbiological examination may have an effect. Logistic regression analysis suggested that detection of *E. coli* was associated with a lower mortality risk. In studies, *E. coli* is the most common GNB and *Enterococcus faecalis* is the most common GPB in CAUTI patients. The fact that antibiotic resistance in these microorganisms is not as common as *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, and *E. faecium* may explain that appropriate antibiotic therapy and broad-spectrum antibiotic therapy do not affect mortality.

The most serious complications of urinary tract infections include pyelonephritis, renal failure, and sepsis. The usefulness of certain biomarkers and clinical scoring systems in predicting mortality in patients with sepsis has been repeatedly established (21–25). Morkar et al. reported that APACHE II scores were the most sensitive marker for mortality, while urosepsis patients with elevated lactate or APACHE II had an increased risk of mortality in the study by Sheng et al (23,24). Jiang et al. reported that platelet and procalcitonin are useful markers for determining the severity and prognosis of urosepsis (25). In this study, mortality was not associated with the leukocyte count, CRP, and detection of pyuria, nitrites, protein, and erythrocytes in urinalysis. However, an APACHE II score ≥ 20 led to a 1.8-fold increased risk of mortality. In this study, certain laboratory parameters were different from those examined in previous study. In addition, another difference of this study includes both patients in the sepsis clinic and non-septic patients. Despite clinical differences in our population, APACHE II score was a significant predictor of mortality similar to previous findings.

According to our observations, APACHE II score, age, septic shock, mechanical ventilation, malignancy, and detection of *E. coli* in microbiological cultures affect the risk of mortality in patients with CAUTI. We believe that the assessment of multiple risk factors for mortality may represent a valuable contribution to the existing literature in terms of allowing more specific results with regard to bacterial agents. Also, since laboratory parameters that are widely available in many centers have been utilized, our findings may be useful for most clinicians. The limitations of our study include its single-center design and lack of examination of the association between fungal agents and mortality.

CONCLUSION

In conclusion, an APACHE II score ≥ 20 , age ≥ 65 year, status of septic shock, mechanical ventilation, and presence of malignancy increase the mortality risk in patients with CAUTI. In contrast, detection of *E. coli* in microbiological cultures was associated with lower mortality. Catheter-associated urinary tract infections remain a major healthcare associated infection, particularly in the intensive care units, owing to prolonged hospital stay, significant increase in healthcare costs, as well as its ability to cause serious complications such as sepsis. A better understanding of factors associated with mortality and measures against preventable causes may help decrease deaths related with CAUTI.

Conflict of Interest: The author declares no conflict of interest related to this article.

Funding: The author declares that this study has received no financial support.

Ethical Approval: Ethic Board: Niğde Ömer Halisdemir University Ethic committee date: 05.05.2021, Ethic Committee No: 58178

Author Contribution: Idea/Concept: İÖ, Design: İÖ, Aİ, Data collecting: İÖ, Aİ Analysis: İÖ, Literature review; İÖ, Writing the article: İÖ, Aİ

REFERENCES

- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):625–663.
- Keten D, Aktaş F. Catheter-associated urinary tract infections. *Klimik Derg*. 2014;27(2):38–47.
- Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. *Am J Infect Control*. 2000;28(1):68–75.
- Üzen Cura Ş, Arslan ŞF, Özkan E, Dönmez E, Soğlu E, Kaya HG. Üriner Kateteri Olan Hastaların Katetere İlişkin Bilgi ve Uygulamalarının İncelenmesi. *Journal of Health Sciences*. 2020;5(2):240–248.
- Gould C V, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(4):319–326.
- Hollenbeak CS, Schilling AL. The attributable cost of catheter-associated urinary tract infections in the United States: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2018;46(7):751–757.
- Mitchell BG, Ferguson JK, Anderson M, Sear J, Barnett A. Length of stay and mortality associated with healthcare-associated urinary tract infections: A multi-state model. *J Hosp Infect*. 2016;93(1):92–99.
- Babich T, Zusman O, Elbaz M, Ben-Zvi H, Paul M, Leibovici L et al. Empirical Antibiotic treatment does not improve outcomes in catheter-associated urinary tract infection: prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1799–1805.
- Hekimoğlu CH, Şahan S. Üriner kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında ölüm ile ilişkili faktörlerin incelenmesi Investigation of death related factors in urinary catheter-associated urinary tract infections. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2020;77(3):325–332.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters 2019 2019. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf. Accessed May 26, 2022
- Li F, Song M, Xu L, Deng B, Zhu S, Li X. Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Adv Nurs*. 2019;75(3):517–527.
- Clec'h C, Schwebel C, Français A, Toledano D, Fosse J-P, Garrouste-Orgeas M et al. Does Catheter-Associated Urinary Tract Infection Increase Mortality in Critically Ill Patients? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(12):1367–1373.
- Esme M, Topeli A, Yavuz BB, Akova M. Infections in the Elderly Critically-Ill Patients. *Front Med*. 2019;6:118.
- Melzer M, Welch C. Outcomes in UK patients with hospital-acquired bacteraemia and the risk of catheter-associated urinary tract infections. *Postgrad Med J*. 2013;89(1052):329–334.

15. Van der Kooij TII, de Boer AS, Manniën J, Wille JC, Beaumont MT, Mooi BW et al. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med.* 2007;33(2):271–278.
16. Gomila A, Carratalà J, Eliakim-Raz N, Shaw E, Tebé C, Wolke-witz M et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with catheter-associated urinary tract infection in countries with a high rate of multidrug-resistance: The COMBACTE-MAGNET RESCUING study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:1–8.
17. Liu X, Sai F, Li L, Zhu C, Huang H. Clinical characteristics and risk factors of catheter-associated urinary tract infections caused by *Klebsiella Pneumoniae*. *Ann Palliat Med.* 2020;9(5):2668–2677.
18. Kose S, Atalay S, Odemis I, Adar P. Antibiotic Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Various Clinical Specimens. *ANKEM Derg.* 2014;28(3):100–104.
19. Ödemiş İ, Köse Ş, Ersan G, Çelik D, Akbulut İ. Evaluation of antibiotic susceptibilities of enterococcus strains isolated from clinical samples of hospitalized patients. *Turkish Bull Hyg Exp Biol.* 2018;75(4):345–352.
20. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Shorr AF. Multiple antimicrobial resistance and outcomes among hospitalized patients with complicated urinary tract infections in the US, 2013–2018: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1–10.
21. Ödemiş İ, Köse Ş, Senger SS, Akbulut İ, Çelik D. The diagnostic value of monocyte chemoattractant protein-1, compared with procalcitonin, c-reactive protein, and lactate in bacteremia estimation for patients with febrile neutropenia. *Rev Rom Med Lab.* 2020;28(4):419–426.
22. Bulur O, Kaplan Efe F, İspir İynem HK, Koç S, Beyan E. Comparison of APACHE II and Modified Charlson Index in Mortality Prediction in Patients at Medical Intensive Care Unit. *Osmangazi J Med.* 2021;44(3):317–322.
23. Morkar DN, Dwivedi M, Patil P. Comparative Study of Sofa, Apache Ii, Saps Ii, as a predictor of mortality in patients of sepsis admitted in medical ICU. *J Assoc Physicians India.* 2022;70(4):11–12.
24. Sheng Y, Zheng W-L, Shi Q-F, Zhang B-Y, Yang G-Y. Clinical characteristics and prognosis in patients with urosepsis from intensive care unit in Shanghai, China: a retrospective bi-centre study. *BMC Anesthesiol.* 2021;21:296.
25. Jiang L, Lin S-H, Wang J, Chu C-K. Prognostic values of procalcitonin and platelet in the patient with urosepsis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(27):e26555.

Evaluation to Treatment Adherence, Rational Drug Use in Hemodialysis Patients and Predictive Factors on Dialysis Adequacy

Hemodializ Hastalarında Tedavi Uyumu, Akılcı İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi ve Diyaliz Yeterliliğini Öngörücü Faktörler

Jale AKGOL¹, Elif DİZEN KAZAN², Sinan KAZAN³, Onur TUNCA³

¹ Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Afyonkarahisar, Turkey

² Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Afyonkarahisar, Turkey

³ Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Afyonkarahisar, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında tedaviye uyum ve akılcı ilaç kullanımının değerlendirilmesi ve diyaliz yeterliliğini öngören faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu, kesitsel tanımlayıcı bir çalışmadır. Veriler yüz yüze anketler ve hasta dosyaları incelenerek elde edildi. Hastalara Hastanede Yatan Hasta Anketi ve Son Dönem Böbrek Hastalığı Uyum Anketi (ESRD-AQ) uygulandı. Diyaliz yeterliliği için Kt/V değeri kullanıldı. Elde edilen veriler incelenerek Kt/V değeri ile ilişkilendirilebilecek değişkenler araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 145 hasta dahil edildi. Katılımcıların %69'u 51 yaş üstü ve %54.5'i erkekti. Medyan Kt/v değeri 1.38 idi (Q1=1.25; Q3=1.54). İlaçlara gelince, Kt/V \geq 1.2 olanların Kt/V<1.2 olan gruba göre daha fazla antihipertansif ajan, folik asit, vitamin B12 ve vitamin C kullandığı ancak daha az levokarnitin kullandığı bulundu (p<0.05). Son Dönem Böbrek Yetmezliği Uyum Anketindeki Medyan Puanı 1150 idi (Q1=1050; Q3=1200). Toplam Uyum Skoru Kt/V \geq 1.2 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05).

Sonuç: Araştırmaya katılan hastaların tedaviye uyum düzeylerinin oldukça yüksek olduğu belirlendi. Toplam uyum puanları arttıkça yeterli diyaliz alma olasılığı artmaktaydı. Hastaların akılcı ilaç kullanımına ilişkin bilgi düzeyi uyumu etkiler. Bu çalışmada folik asit, C vitamini ve levokarnitin kullanımı diyaliz yeterliliği ile ilişkilendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, Diyaliz yeterliliği, ESRD-AQ, Hemodiyaliz, Uyum

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate treatment adherence and rational drug use in hemodialysis patients and investigate predictive factors on dialysis adequacy.

Materials and Methods: This is a cross-sectional descriptive study. The data were obtained by examining face-to-face questionnaires and patient files. The Hospitalized Patient Questionnaire and the End Stage Kidney Disease Compliance Questionnaire (ESRD-AQ) were administered to the patients. Kt/V was used for dialysis proficiency. By examining the obtained data, the variables that can be associated with the Kt/V value were investigated.

Results: A total of 145 patients were included in the study. Sixty nine percent of the participants were over 51 years of age and 54.5% were male. Median Kt/V level was 1.38 (Q1=1.25; Q3=1.54). As for the medications, those with Kt/V \geq 1.2 were found to be using more antihypertensive agents, folic acid, vitamin B12, and vitamin C but less levocarnitine concerning the group with Kt/V<1.2 (p<0.05). The Median Score on the End-Stage Renal Failure Adherence Questionnaire was 1150 (Q1=1050; Q3=1200). Total Adherence Score was found to be statistically significantly higher in the group with Kt/V \geq 1.2 (p<0.05).

Conclusion: It was determined that the level of treatment adherence of the patients participating in the study were considerably high. The probability of receiving adequate dialysis increased as total adherence scores increased. The knowledge level of patients on rational drug use affects adherence. In this study, folic acid, vitamin C, and levocarnitine were associated with dialysis adequacy.

Keywords: Adherence, Dialysis adequacy, ESRD-AQ, Hemodialysis, Rational Drug Uses

Yazışma Adresi: Jale AKGÖL, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D., Afyonkarahisar, Türkiye

Telefon: +905054512260 **e-mail:** jale.akgol@afsu.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-9163-3991, 0000-0003-3550-0964, 0000-0001-7290-4680, 0000-0003-1958-7617

Geliş tarihi: 17.09.2022

Kabul tarihi: 03.10.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1176552

INTRODUCTION

End-stage renal disease (ESRD) is an important public health problem with increasing frequency. These patients are tried to be protected from uremia and its effects with renal replacement therapies such as kidney transplantation, hemodialysis (HD), and peritoneal dialysis (1). The most common method in Turkey and the world is HD treatment. There are more than 80 thousand patients receiving renal replacement therapy (RRT) in Turkey, and 76% of them are on HD (2). The Effective HD treatment involves parameters under various sub-titles including compliance with dietary recommendations, fluid restriction, participation in HD sessions, and medication adherence as well as adaptation behaviors related to accompanying diseases. Each of them affects the success of treatment (3,4). Adherence to HD treatment improves the quality of life of patients but still, it is very difficult to keep harmony at the same level all the time (5). In addition to the treatment of comorbid diseases in end-stage renal disease patients; many drugs need to be used due to hypertension, hyperphosphatemia, hypocalcemia, renal osteodystrophy, anemia, and uremic pruritus. Increasing drug load causes an increase in related problems (6,7). A study by Kimura *et al.* determined that the number of drugs used by hemodialysis patients reached 15 (8). Rational drug use is defined as “patients receive drugs appropriate to their clinical needs, in adequate doses and for an adequate period of time, at the lowest cost to themselves and society. Irrational drug use (IDU) is defined as all kinds of errors related to the use of drugs. Its incidence increases with polypharmacy. The use of drugs in the wrong dose or duration and without a doctor’s control, inappropriate disposal, and wastage are examples of irrational drug use (9). Accordingly, the number of samples is sufficient for the study.

Non-adherence to HD treatment was associated with increased hospitalizations (10,11). Although it varies by age group, in general, about half of the patients commencing dialysis are lost within 5 years (12). Treatment adherence is an important parameter that determines mortality and morbidity in HD patients (13). There are numerous studies in the literature conducted on adherence of patients with HD treatment (14-16). More research is needed to evaluate treatment nonadherence with the predictive value of measurable parameters (17).

Some educational models that support rational drug use behaviors positively affect hemodialysis treatments (18). This study aims to determine irrational drug use in patients receiving HD treatment and to examine the contribution of behavior, knowledge level, and practices corresponding to rational drug use to treatment adherence.

In addition to this 2 study was also aimed to determine the level of adherence to treatment of patients and the effects of some laboratory parameters on dialysis adequacy.

MATERIALS AND METHODS

This study is a cross-sectional type descriptive study. The design of the study was created by following The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines. The study was started after the approval of the local ethics committee of Afyonkarahisar Health Sciences University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee, 21.08.2020 -2020/370.

Patients

All patients (n=172) undergoing dialysis in two dialysis units located in Afyonkarahisar were interviewed between May and July 2021, for this cross-sectional study. All patients who met the inclusion criteria were included in the study without using any sampling method. However, in the post hoc power analysis of the study, if the effect size is =0.50, $\alpha=0.05$, and the power is determined as 90%, the sample size was calculated as 140 (19,20).

Inclusion criteria were determined as being older than 18 years of age, receiving HD treatment for at least 1 year, being cooperative and oriented, and not having a psychiatric disease that could cause complications in communication. 145 agreed to participate in the study **Figure 1.** Patients’ demographic characteristics, comorbidities, medications used, and duration of dialysis were recorded.

Dialysis procedure

The patients were dialyzed with a Polyflux 170H brand high flux membrane. The blood flow rate was kept at 300-500 ml/min, and the dialysate flow rate at 500-800 ml/min, depending on the clinical condition and blood pressure of the patient. The standard dialysate concentration consisted of 137 mEq/L sodium, 2 mEq/L potassium, 2.5 mEq/L calcium, and 35 mEq/L bicarbonate. The dialysis center had Fresenius’ online water system.

Questionnaires

Questionnaire data were obtained through face-to-face interviews with the patients, while laboratory data were collected from the patients’ files. The questionnaire was administered by a physician who was not involved in the treatment and follow-up of the patient. Two questionnaires were applied to patients. The Hospital Inpatient Questionnaire Form (Patients In Hospital In Turkey, For Rational Use Of Drugs Evaluation

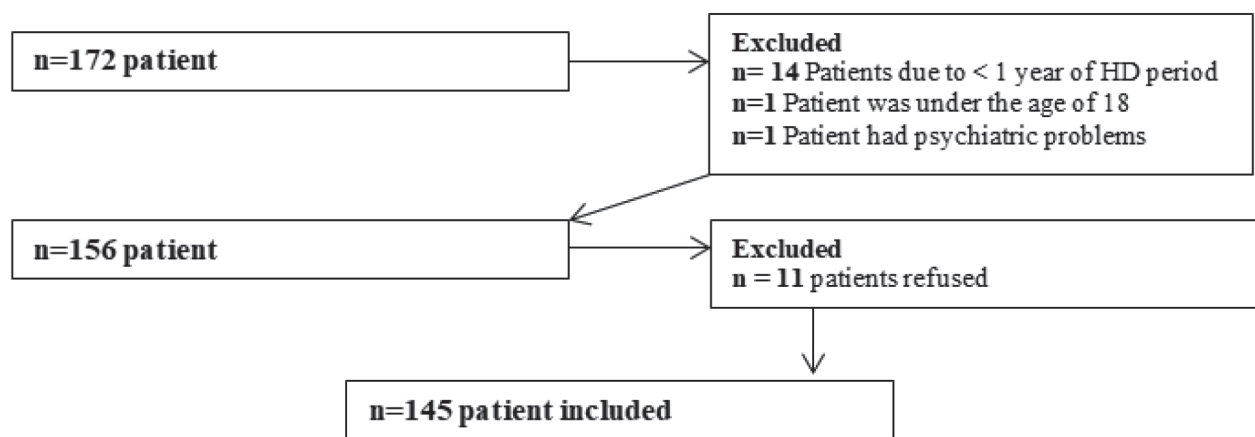


Figure 1. Included and excluded participants

Of Knowledge And Behavior) and the End-Stage Renal Disease Adherence Questionnaire (ESRD-AQ) respectively.

The Hospital Inpatient Questionnaire Form, developed by the Rational Drug Use Department of the Turkish Medicines and Medical Devices Agency, consists of 31 items (21,22). Demographic data were extracted from this questionnaire and 20 questions containing information about drug use were selected. Thus, a knowledge index was created. Correct knowledge and appropriate behavior were scored as 1 point.

ESRD-AQ, Kim, Evangelista, Phillips, et al. (2010), and consists of 5 chapters and 46 items. These items are related to the treatments received by the patients (5 items), participation in HD (14 items), medications (9 items), fluid restriction (10 items), and compliance with dietary recommendations (8 items). Questions measuring behavior towards treatment compliance are presented on a Likert-type scale. Validity and reliability analysis of ESRD-AQ in Turkish was performed by Elif Ok et al in 2019 (23).

Laboratory and dialysis adequacy

Hemoglobin, ferritin, albumin, BUN (blood urea nitrogen), phosphorus, calcium and PTH (parathormone) values of the patients were obtained from the patients' files. The recommended value of 1.2 for Kt/V value in international guidelines was determined as the cutoff value for dialysis adequacy (24).

Daugirdas formula was used to calculate dialysis adequacy;

$$\text{Kt/V Daugirdas} = -\ln \left(\frac{\text{post-BUN/pre-BUN}}{1.008 \cdot \text{Hrs}} \right) + \left(4 - 3.5 \cdot \frac{\text{post-BUN/pre-BUN}}{\text{UF amount/Weight}} \right)$$

Statistical analysis

Statistical Package for the Social Sciences, SPSS 26.0 (IBM Corp. 2019 IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) was used for data analyses. Categorical variables were presented as percentages and frequencies. Conformity of continuous variables to normal distribution was checked by Shapiro Wilk and Kolmogorov Smirnov tests. The patients were divided into two groups with respect to their Kt/V values. The participants with $\text{Kt/V} \geq 1.2$ constituted an adequate dialysis group and those with $\text{Kt/V} < 1.2$ inadequate dialysis group. The Chi-square test was used in comparing categorical variables between the groups. As for comparing continuous variables between the groups, the Mann-Whitney U test was used for non-normal distributions while the independent sample t-test was for normal distributions. Logistic regression analysis was used for investigating the factors affecting dialysis adequacy. Parameters with significant differences between the groups and with $p < 0.2$ were included in the logistic regression analysis. Parameters, considered to be determinants of dialysis adequacy in the univariate regression analysis, were included in the multivariate logistic regression analysis. All the p values presented were bidirectional and $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

The gender of the patients included in the study were found to be as 54.5% ($n = 79$) male and 45.5% ($n = 66$) female. As for the age groups, 34.5% ($n = 50$) of the patients were over 65 years, 34.5% ($n = 50$) were between 51-64, 20% ($n = 29$) were between 41-50, 6.9% ($n = 10$) were between 31-40 and 4.1% ($n = 6$) were between 18-30 years of age.

The median duration of dialysis was 6 years (min-max; 1-22 years). Hypertension (HT), Diabetes Mellitus (DM), Coronary Artery Disease (CAD), and additional other disease percentages were 44.1%, 22.8%, 29%, 35%, respectively. The systolic blood pressure value is higher in the group receiving hypertension treatment ($p < 0.05$). The average number of drugs used at home is 7.2 ± 2.4 , the median value is 7, and the maximum of 13 ($Q1=6/Q3=9$). The relationship between the number of drugs used at home and the Total Adherence Score and Knowledge Score and Kt/V could not be determined ($p > 0.05$). It was determined that patients with DM, HT, CAD and co-morbidities were prescribed significantly more drugs ($p < 0.05$). Kt/V was equal and above 1.2 in 79.3% ($n=115$) of the patients, and below 1.2 in 20.7% ($n=30$). Kt/V mean 1.4 ± 0.3 , min-max (0.2-2.0), median is 1.38. Kt/V groups were found to be alike in terms of demographic characteristics and comorbidities ($p > 0.05$). Patients' demographic characteristics and comorbidity data are shown in **Table 1**.

The most prescribed drugs for patients participating in the study were sodium hydrogen carbonate, Calcium-based therapy and erythropoietin. In comparing the groups with respect to the medications used, it was found that the patient group with $Kt/V \geq 1.2$ used anti-hypertensive agents, folic acid, vitamin B12 and vitamin C more, but levocarnitine less, than the group with $Kt/V < 1.2$ ($p < 0.05$). **Table 2** shows the comparisons of the groups in terms of the medications and the number of patients and their percentages given.

Comparing the groups for the laboratory characteristics, blood pressure and dialysis time revealed that albumin levels were statistically significantly higher in the group with $Kt/V \geq 1.2$ with respect to the group with $Kt/V < 1.2$ ($p < 0.05$). But the groups were similar to each other in terms of the other parameters ($p > 0.05$). Group comparisons in terms of laboratory parameters, blood pressures and dialysis periods are presented in **Table 3**.

Table 1. Comparison of demographic characteristics and comorbidities of patients by Kt/V.

Demographic Characteristics	Kt/V \geq 1.2	Kt/V<1.2	p
Gender			
Male, %-n-median age	52.2-60	63.3-19	0.309
Female, %-n	47.8-55	36.7-11	
Age			
18-30, %-n	4.3-5	3.3-1	0.206
31-40, %-n	6.1-7	10-3	
41-50, %-n	19.1-22	23.3-7	
51-64, %-n	31.3-36	46.7-14	
\geq 65, %-n	39.1-45	16.7-5	
Educational Status			
Illiterate, %-n	27.8-32	13.3-4	0.324
Primary Education, %-n	61.7-71	76.7-23	
High School, %-n	6.1-7	10-3	
University, %-n	3.5-4	0	
PhD, %-n	0.9-1	0	
Diabetes mellitus, %-n	26.1-30	10-3	0.086
Hypertension, %-n	47-54	33.3-10	0.218
Coronary artery disease, %-n	29.6-34	26.7-8	0.825
Weight, mean\pmstandard deviation	66.91 \pm 15.8	70.37 \pm 14.7	0.143
Vascular access			
Catheter, %-n	30.4-35	40-12	0.109
Fistula, %-n	75.7-87	24.3-28	

p= for all groups

Table 2. Frequency of prescription and Comparison of the groups by the medications used

Medications	Frequency of prescription	Kt/V \geq 1.2	Kt/V<1.2	p
Erythropoietin, %-n	67.6- 98	67-77	70-21	0.829
Antihypertensive, %-n	40.7- 59	48.7-56	10-3	<0.001
Intravenous iron, %-n	62.8-91	62.6-72	63.3-19	1
Levocarnitine, %-n	66.9-97	62.6-72	83.3-25	0.048
Vitamin D, %-n	46.9-68	47-54	46.7-14	1
Calcium-based phosphorus binder, %-n	68.3-99	67.8-78	70-21	1
Sevalemer, %-n	43.4-63	45.2-52	36.7-11	0.418
Sodium hydrogen carbonate, %-n	91 -132	92.2-106	86.7-26	0.470
Folic acid, %-n	37.9-55	45.2-52	10-3	<0.001
Vitamin B12, %-n	44.1-64	50.4-58	20-6	0.003
Vitamin C %-n	47.6-69	54.8-63	20-6	0.001

Table 3. Comparison of the patients in terms of laboratory parameters, blood pressure values and dialysis periods

Parameters	Kt/V \geq 1.2 n= 130	Kt/V<1.2 n=15	p
Hemoglobin (g/dl), median-IQR	11.2-1.6	9.9-3.2	0.187
Ferritin (mg/dl), median-IQR	1057-883	658-410	0.667
Albumin (g/dl), median-IQR	4.1-0.5	4-1.3	0.002
Blood Urea Nitrogen (mg/dl), median-IQR	59-19.5	59-20.5	0.458
Phosphorus mEq/l, median-IQR	5.95-2.5	6-3	0.963
Calcium (mg/dl), median-IQR	9-1.3	8-1.8	0.240
Parathyroid Hormone (pg/ml), median-IQR	236-424	268-1096	0.681
Systolic Blood Pressure (mmHg), median-IQR	120-20	120-15	0.929
Diastolic Blood Pressure (mmHg), median-IQR	80-10	84-12	0.293
Dialysis time (years), median-IQR	4.41-6	2.39-7.7	0.361

IQR: Interquartile range

In the questionnaire, 20 questions concerning information on drug taking were chosen and correct knowledge and appropriate behavior were scored by 1 point. In the study, the mean number of correct answers was 15.46 ± 2.1 (min-max 10-19) according to the knowledge score analysis. The median Total Knowledge Score was 16 (IQR= 3) in the group with Kt/V \geq 1.2, while 15.5 (IQR=3) in the group with Kt/V<1.2, indicating a similarity between the groups in this respect. The median Total Adherence Score was calculated as 1150 (IQR=150) and 1075 (IQR=262.5) in the Kt/V>1.2 and Kt/V<1.2 groups, respectively. Total Adherence Score was found to be statistically significantly higher in the group with Kt/V \geq 1.2 ($p<0.05$). **Figure 2** and **Figure 3** show the comparison of patients' total knowledge and adherence scores, respectively.

Potential factors affecting dialysis adequacy, including the presence of DM, use of antihypertensive agents, levocarnitine, folic acid, vitamin B12 and vitamin C, hemoglobin levels and serum albumin levels were incorporated in the logistic regression analysis. Univariate logistic regression analysis showed that antihypertensive use, folic acid use, vitamin B12 and vitamin C use, and serum albumin level affected dialysis adequacy positively, while levocarnitine use affected negatively ($p<0.05$). Multivariate logistic regression analysis, however, revealed that folic acid use, serum albumin level and total compliance score were independent predictors of dialysis adequacy ($p<0.05$). The results of univariate and multivariate logistic regression analyses are shown in **Table 4**.

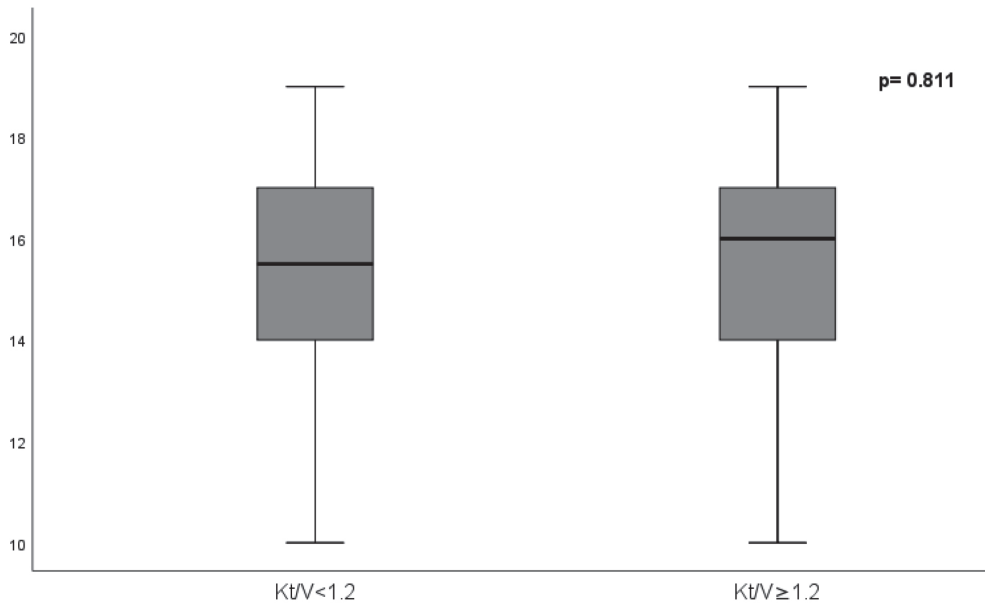


Figure 2. Comparison of total knowledge scores by Kt/V

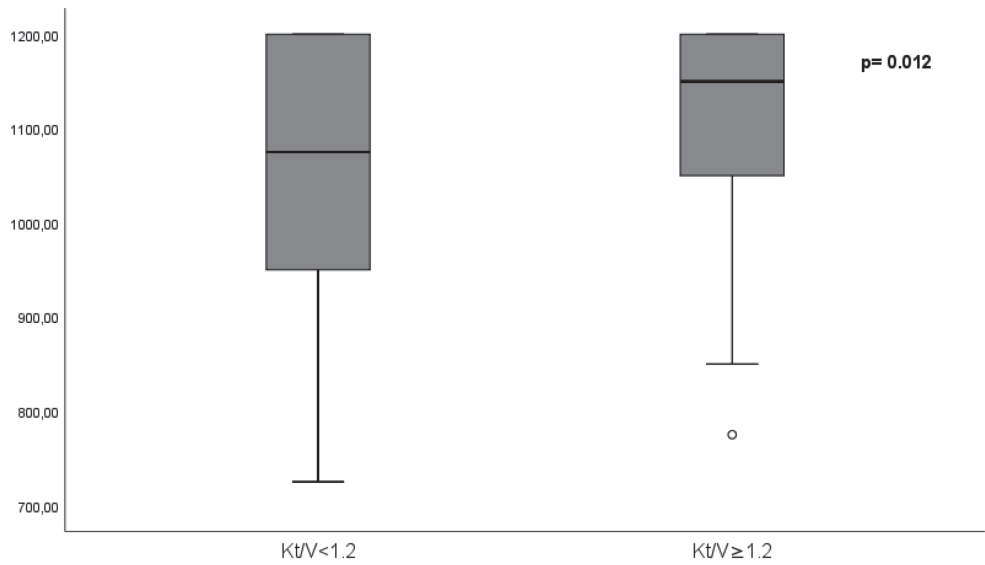


Figure 3. Comparison of total adherence scores by Kt/V

Table 4. Univariate and multivariate regression analysis identifying the determinants of dialysis adequacy

Parameter	Univariate		Multivariate	
	Effect size (%95CI)	p	Effect size (%95CI)	p
Prencence of DM	3.17(0.898-11.234)	0.073		
Vascular Access, Fistula	2.071 (0.889-4.825)	0.091		
Use of Antihypertensives	8.54(2.453-29.744)	0.001	3.339(0.786-14.172)	0.102
Use of levocarnitine	0.335(0.119-0.940)	0.038	0.691(0.194-2.460)	0.568
Use of folic acid	7.429(2.132-25.878)	0.002	4.194(1.014-17.348)	0.048
Use of Vitamin B12	4.070(1.548-10.698)	0.004	1.507(0.416-5.459)	0.533
Use of Vitamin C	4.846(1.843-12.746)	0.001	1.889(0.496-7.192)	0.351
Level of Hemoglobin	1.299(0.979-1.723)	0.070		
Level of Serum Albumin	4.584(1.746-12.037)	0.002	4.979(1.388-17.855)	0.014
Total compliance score	1.005(1.002-1.009)	0.003	1.005(1.001-1.009)	0.013

DISCUSSION

Hemodialysis forces the individual to change in physical, social, psychological, and economic aspects. Treatment regimens have changed in the last 20 years, but the patients' quality of life has not improved enough. We know that quality of life can be increased with treatment adherence. At this point we care about identifying the variables that increase compliance (25,26). In the literature, it has been determined that the quality of life is higher in patients undergoing hemodialysis in groups with high health literacy (27). At the same time, it is known that motivation and knowledge levels and interventional training increase adaptation behaviors. With adherence, the chance of successful treatment rises, and comorbid conditions, symptoms such as pain, infection, insomnia, and fatigue decrease (28). We determined a significant relationship between the knowledge level of rational drug use and dialysis adequacy. For this reason, it is important to support patients' correct use of drugs and knowledge level.

The risk of cardiovascular disease in ESRD patients is 10 times higher than in the general population (29). Developing co-morbidities affect drug load. In addition, medication may be required for physical and psychological symptoms such as pain, insomnia, loss of appetite, weakness, and depression (30). In this study, patients under hemodialysis receive an average of 7 drugs. Reducing the complexity of treatment and moving away from polypharmacy are the reasons that increase compliance. Studies say that a patient on hemodialysis drinks an average of 10 ± 4 drugs (30).

An augmentation number of patients, treatment of developing comorbid conditions, unavoidable polypharmacy, and its possible drug side effects and drug interaction results increase the cost of treatment (31). 5.4% of the gross national product in Turkey is spent on renal replacement therapies (32). Compliance is essential to improve patients' quality of life, manage complications, and reduce the burden on health economics. Treatment adherence is essential for success in HD treatment, as it is in all diseases requiring long-term follow-up and therapy. It is clear that treatment adherence can reduce morbidity and mortality (33).

Treatment adherence scores were measured by ESRD-(AQ) in hemodialysis patients. Many countries around the world use this survey (19). Treatment adherence scores of all our patients were quite high due to regular patient training on treatment adherence in dialysis units. Communicating with healthcare professionals such as nurses and physicians 3 days a week, while undergoing dialysis, may contribute to a better understanding of the significance of treatment compliance. Many dialysis patients consider healthcare staff in

the dialysis unit as their families, facilitating strict adherence to their recommendations. In a questionnaire study by Ohya *et al.*, the adherence rate of dialysis patients to medical treatment was found to be quite high, at a rate of 93.2% (34). Another reason for the high rate of adherence may be the Covid-19 pandemic. Some studies reveal that treatment adherence increases in patients with end-stage renal disease in the Covid 19 pandemic (35).

Rational drug use knowledge level is also high. According to the studies of Öztürk *et al.*, patients receiving hemodialysis treatment also have a high level of knowledge, and this affects some laboratory values positively (13). Knowledge score and dialysis adequacy were found to be highly correlated.

Our study showed that, as total adherence scores of the patients increased, their probability of receiving adequate dialysis also increased. In a study, a strong correlation was found between treatment adherence and dialysis adequacy (36). Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), publishing globally accepted guidelines on Chronic Kidney Disease (CKD), also emphasizes the significance of patients' treatment adherence for dialysis adequacy (37).

In this study, the Kt/V value was used for dialysis adequacy. Not only that the Kt/V value calculates the efficacy of dialysis, but it is also considered an independent predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality (38,39). Considering the significant relationship between increasing Kt/V values and the quality of life, Kt/V can also be recognized as an important indicator for determining the adherence-related parameters (40).

Folic acid supplementation was found to be an independent predictor of dialysis adequacy. It is recommended to measure folic acid levels and monitor at regular intervals in case of anemia in CKD patients (41). Also, the transport of folates is slower in patients with uremia. For this reason, tissue folate uptake may be slowed in CKD patients despite normal plasma folate levels (42). Folate deficiency or defective folate transport may elicit hyperhomocysteinemia, which may be associated with accelerated atherosclerosis and thrombotic events (43). In a study by Cetinkaya *et al.* in Türkiye, a negative correlation was determined between Kt/V and serum folic acid and total serum homocysteine levels (44). It is not surprising, in this sense, that patients receiving folic acid supplementation had higher dialysis adequacy in our study.

On the other hand, receiving hemodialysis treatment is not an indication of folic acid use. Although its use is available due to its effect on erythropoietin treatment, its use is not obligatory except for the lack of it in

the guidelines (45). We think that to avoid pill burden, dialysis adequacy and the use of folic acid is needs to be investigated further.

Serum albumin level is known to be associated with morbidity and mortality in many clinical conditions (46-48). In our study, albumin level was determined as an independent predictor for dialysis adequacy. The underlying cause might be that the oncotic pressure increases and the blood pressure required for dialysis is better maintained as the albumin level increases. In a study, complications during dialysis were found to be more common in patients having low albumin levels (49). Early terminated dialysis sessions due to complications and blood flow problems during the dialysis might explain the effects of albumin levels on dialysis adequacy.

Levocarnitine is an amino acid derivative and vitamin-like compound responsible for fatty acid oxidation. A higher rate of carnitine dialysis during hemodialysis and decreased carnitine production due to renal damage are common causes of secondary carnitine deficiency. There is not sufficient evidence showing the positive effects of levocarnitine replacement in lipid and cardiovascular diseases and its supplementary properties supporting the treatment of anemia (50). In our study, the group receiving Levocarnitine displayed poor dialysis adequacy, although it did not have an independent predictive value. The fact that it is used in severely anemic patients with lower albumin levels might explain this situation.

Uremia, oxidative stress due to extracorporeal circulation, and increased inflammation predispose to cardiovascular diseases in hemodialysis patients. The protective role of vitamin C on the lipid profile and its effect in preventing atherosclerosis plaque development is promising (51). In a study conducted with 130 patients on the relationship between vitamin C levels and cardiovascular mortality, lower levels of vitamin C levels were found to be associated with cardiovascular mortality after 30 months of follow-up (52). In our study too, the dialysis adequacy rate was quite high in the group taking vitamin C.

Hypertension control is not at the desired level in hemodialysis patients (53). In our study, the systolic blood pressure level was found to be higher in the anti-hypertensive group.

The confusing finding of our study is that the incidence of hypertension and the frequency of antihypertensive use were found to be higher in the group of Kt/

$V \geq 1.2$, although not statistically significant. We think that this may be related to the higher incidence of diabetes mellitus in the group of $Kt/V \geq 1.2$, although it did not reach statistical significance. We think that diabetes and autonomic dysfunction due to diabetes may increase the episodes of intradialytic hypotension. Therefore ultrafiltration may be more limited in patients with dialysis adequacy.

The limitations of our study are that it is a single-center study and it was conducted with a small number of patients. Another limitation of our study is that malnutrition status was not evaluated. The fact that complications during dialysis sessions were not included in our study can be considered a limitation. However, our study was designed as a survey study and it is a study showing that treatment adherence in dialysis patients is directly related to dialysis adequacy.

CONCLUSION

Dialysis adequacy can be improved by increasing patients' treatment adherence. In this sense, it is important to determine the factors affecting patients' compliance and eliminate them. The knowledge level of patients on rational drug use should be supported. Determining the relationship between dialysis adequacy and the medications used and their independent predictive effects is important in prolonged treatment processes, in terms of increasing adherence and decreasing mortality and morbidity. In this study, the use of folic acid, vitamin C, and levocarnitine were associated with dialysis adequacy. The relationship between the potential protective effects of medications and dialysis adequacy should be examined in furthermore studies.

Informed Consent: From volunteer, himself/herself

Compliance with Ethical Standards: Afyonkarahisar Health Sciences University Non- Interventional Clinical Research Ethics Committee, 21.08.2020-2020/370

Author Contributions: Concept-JA; Design -JA,EDK,SK; Data Collection and/or Processing- JA,EDK,SK; Analysis and/or Interpretation -JA,SK; Literature Search -JA,EDK,SK,OT; Writing Manuscript- JA,EDK,SK,OT; Critical Review- EDK,SK,OT.

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

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

- Tanrıverdi MH, Karadağ A, Hatipoğlu E.Ş. Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Medical J.* 2010;2(2):27-32.
- Seyahi N, Ates K, Suleymanlar G. Current status of renal replacement therapies in Turkey: Turkish society of nephrology registry 2015 summary report. *Turk. Nephrol. Dial. Transp J.* 2017;26(2):154-160.
- KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* Nov 2015;66(5):884-930.
- Braun MM, Khayat M. Kidney Disease: End-Stage Renal Disease. *FP Essent.* Oct 2021;509:26-32.
- Alikari V, Matziou V, Tsironi M, Theofilou P, Giannakopoulou N, Tzavella F et al. Patient Knowledge, Adherence, and Quality of Life in Hemodialysis. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1337:259-272.
- Alshamrani M, Almalki A, Qureshi M, Yusuf O, Ismail S. Polypharmacy and Medication-Related Problems in Hemodialysis Patients: A Call for Deprescribing. *Pharmacy (Basel).* 2018 Jul 25;6(3):76.
- Cengiz Z, Ozkan M. Applying the health belief model to the rational use of drugs for hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Patient Educ Couns.* Mar 2022;105(3):679-685.
- Kimura H, Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Streja E, Sy J. Polypharmacy and Frailty among Hemodialysis Patients. *Nephron.* 2021;145(6):624-632.
- Organization WH. Rational use of medicines: progress in implementing the WHO medicines strategy. *EB118/6.* 2006;11.
- Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, Goodkin DA, Keen ML, Van Dijk PC et al. Nonadherence in hemodialysis: Associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int.* 2003 Jul;64(1):254-262.
- Leggat JE, Jr. Adherence with dialysis: a focus on mortality risk. *Semin Dial.* 2005;18(2):137-41.
- Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(4):7-8.
- Özkurt S, Sağlan Y, Gölgeci H, Sağlan R, Balcıoğlu H, Bilge U et al. Hemodiyaliz hastalarında tedaviye uyumun değerlendirilmesi. *Ank. Med. J.* 2017;17(4):275-283.
- Karabulutlu EY, Yılmaz MÇ. Hemodiyaliz tedavisi alan bireylerin sıvı kısıtlamasına uyum düzeyleri. *ACU Sağlık Bil Derg.* 2019;(3):390-398.
- Kim B, Kim J. Influence of uncertainty, depression, and social support on self-care compliance in hemodialysis patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1243.
- Korkmaz Y. Hemodiyaliz hastalarının tedavi ve sıvı kısıtlamasına uyum, uyumsuzluk ve öz etkililik durumunun incelenmesi. *Master Thesis. Sağlık Bilimleri Enstitüsü;* 2016.
- Denhaerynck K, Manhaeve D, Dobbels F, Garzoni D, Nolte C, De Geest S. Prevalence and consequences of nonadherence to hemodialysis regimens. *Am J Crit Care.* May 2007;16(3):222-235.
- Cengiz Z, Ozkan M. Applying the health belief model to the rational use of drugs for hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Patient Educ Couns.* 2022;105(3):679-685.
- Daniels GB, Robinson JR, Walker CA. Adherence to Treatment by African Americans Undergoing Hemodialysis. *Nephrol Nurs J.* 2018;45(6):561-568.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* May 2007;39(2):175-91. DOI: 10.3758/bf03193146.
- Çobanoğlu A, Alkanat HÖ. Hastanede Yatan Hastaların Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Bilgi ve Davranışlarının İncelenmesi. *J Nursology.* 2019;22(1):33-40.
- Health TMO. Webpage. Accessed 05.01, 2022. <http://www.akilciilac.gov.tr/?p=718>
- Ok E, Kutlu FY. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Uyum Ölçeği Türkçe Uyarlamasının Psikometrik Özellikleri. *ACU Sağlık Bil Derg.* 2019;10(3):427-437.
- I. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis.* Jan 2001;37(1 Suppl 1):7-64.
- Crawford PW, Lerma EV. Treatment Options for End Stage Renal Disease. *Prim. Care.* 2008/09/01/ 2008;35(3):407-432.
- Bossola M, Pepe G, Picca A, Calvani R, Marzetti E. Treating symptoms to improve the quality of life in patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2019;51(5):885-887.
- Alemayehu YH, Seylania K, Bahramnezhad F. The relationship between health literacy and quality of life among hemodialysis patients: An integrative review. *Hum Antibodies.* 2020;28:75-81.
- Mateti U, Nagappa A, Attur R, Nagarapu S, Rangaswamy D. Impact of pharmaceutical care on the health-related quality of life among hemodialysis patients- A multicenter randomized controlled study. *Original Article. Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28(6):1293-1306.
- Kanda H, Hirasaki Y, Iida T, Kanao-Kanda M, Toyama Y, Chiba T et al. Perioperative Management of Patients With End-Stage Renal Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(6):2251-2267.
- Iwashita Y, Ohya M, Kunimoto S, Iwashita Y, Mima T, Negi S et al. A Survey of Drug Burden in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis in Japan. *Intern Med.* 2018;57(20):2937-2944.
- Gao D, Jing S, Wu J, Wu G. Economic Burden and Medical Insurance Impact of the Different Dialysis for End-stage Renal Diseases. *Iran J Public Health.* 2018;47(11):1675-1680.
- Yiğit V, Erdem R. Türkiye'de Diyaliz ve Böbrek Transplantasyonu Tedavisinin Maliyet Etkililik Analizi-Cost-Effectiveness Analysis of Dialysis and Kidney Transplantation Treatment in Turkey. *Maku Sobed.* 2016;1(13):182-205.
- Kutner NG, Zhang R, McClellan WM, Cole SA. Psychosocial predictors of non-compliance in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* Jan 2002;17(1):93-99.
- Ohya M, Iwashita Y, Kunimoto S, Yamamoto S, Mima T, Negi S et al. An analysis of medication adherence and patient preference in long-term stable maintenance hemodialysis patients in Japan. *Intern. Med.* 2019;58(18):2595-2603.
- Sultan BO, Fouad AM, Zaki HM. Adherence to hemodialysis and medical regimens among patients with end-stage renal disease during COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):138.
- Theofilou P, Togas C, Vasilopoulou C, Minos C, Zyga S, Tzitzikos G. The impact of Kt/V urea-based dialysis adequacy on quality of life and adherence in haemodialysis patients: a cross-sectional study in Greece. *Health Psychol. Res.* 2015;3(1).
- Adequacy H. Work group. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.
- Almeida FAA, Machado FC, Moura Junior JA, Guimarães AC. Global and cardiovascular mortality and risk factors in patients under hemodialysis treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94:201-206.
- Stosovic MD, Petrovic MZ, Vujisic-Tesic BD, Stanojevic MLJ, Simic-Ogrizovic SP, Jovanovic DB et al. Predictive value of echocardiography and its relation to Kt/V and anthropometric parameters in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2015;37(4):589-596.

40. Manns BJ, Johnson JA, Taub K, Mortis G, Ghali WA, Donaldson C. Dialysis Adequacy and Health Related Quality of Life in Hemodialysis Patients. *ASAIO Journal*. 2002;48(5).
41. Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide) line (s). *Kidney international*. 2012;82(9):952-960.
42. Zha Y, Qian Q. Protein nutrition and malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients*. 2017;9(3):208.
43. Amouzou EK, Chabi NW, Adjalla CE, Rodriguez-Guéant RM, Feillet F, Villaume C et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia related to folate deficiency and the 677C> T mutation of the gene encoding methylenetetrahydrofolate reductase in coastal West Africa. *The Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):619-624.
44. Çetinkaya R, Odabaş AR, Aktaş E, Selçuk Y. Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Hemodiyaliz Yeterliliğinin Homosistein Düzeylerine Etkisi. *Turk J Nephrol* 2001;10(4):219-222.
45. Sales I, Bawazeer G, Tarakji AR, Ben Salha FK, Al-Deajji NH, Saeed M et al. Assessment of Dietary Folate Intake and Pill Burden among Saudi Patients on Maintenance Hemodialysis. *Int J Environ Res Public Health*.2021;18(23):12710.
46. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;238:151-158.
47. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr*. 2009;19(2):127-135.
48. Rebollo Rubio A, Morales Asencio JM, Pons Raventos ME. Biomarkers associated with mortality in patients undergoing dialysis. *J Ren Care*. 2017;43(3):163-174.
49. Galić G, Tomić M, Galesić K, Kvesić A, Soljić M, Mozetić V et al. Hypoalbuminemia and complication incidence in hemodialysed uremic patients. *Coll Antropol* . 2009;33(2):559-566.
50. Atabilen B, Yıldırım H. The Use of Carnitine in Hemodialysis Patients. *Turk Neph Dial Transpl*. 2017;26 (3):246-253.
51. Erdinç S. Hemodiyaliz hastalarında C vitamini infüzyonunun lipid profili, apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin oksidasyonu ve serum paraoksonaz-arilesteraz enzim aktiviteleri üzerine etkisi. Master Thesis. Gazi University; 2007.
52. Deicher R, Ziai F, Bieglmayer C, Schillinger M, Hörl WH. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. Jun 2005;16(6):1811-1818.
53. Galić G, Tomić M, Galesić K, Kvesić A, Soljić M, Mozetić V et al. Blood Pressure Control and Antihypertensive Treatment among Hemodialysis Patients-Retrospective Single Center Experience. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6).

The Fear of Coronavirus Disease-19 in Adults with Chronic Disease

Kronik Hastalığı Olan Erişkinlerin Koronavirüs-19 Korkuları

Sema ALACAHAN YIGIT¹, Celal KUS², Raziye Sule GUMUSTAKIM², Veysel DOGRU³, Mustafa Emre ERYILMAZ⁴

¹ Dulkadiroglu District Health Directorate, Kahramanmaraş, Turkey

² Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Department of Family Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

³ Gaziantep University School of Medicine, Department of Family Medicine, Gaziantep, Turkey

⁴ Kahramanmaraş Andırın State Hospital, Department of Family Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Amaç: Koronavirüs-19 (COVID-19) salgınının, dünya genelinde sağlık sisteminde birçok aksaklığa sebep olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada kronik hastalığı olan bireylerin salgın sürecindeki COVID-19 korkularının ve bu korkuya neden olabilecek etkenlerin belirlenmesi amaçlandı. Bu çalışma, COVID-19 salgını sürecinde ve olası yeni salgınlarda doğru sağlık stratejilerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabilmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızın evrenini Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 3 aylık sürede başvuran 18 yaş üstü 92350 kişi oluşturmaktadır. Örneklem %5 hata payı, %95 güven aralığı ve %10 veri kaybı olasılığı ile hesaplandığında 421 kişi olarak belirlenmiştir. Veriler literatür taraması sonucunda oluşturulmuş anketlerin gönüllü bireylere yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak uygulanması ile elde edilmiştir. Ankette sosyodemografik özellikler ve salgın süreci ile ilgili çeşitli sorulara ek olarak koronavirüs (COVID-19) korkusu ölçeği uygulanmıştır. İstatistiksel analiz SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda sağlıklı grubun çoğunluğunu (%52.5) erkekler oluştururken, hasta grubun çoğunluğunu (%56.9) kadınlar oluşturmaktadır. Sağlıklı grupta en sık %53.1 ile 18-34 yaş grubu insan varken, hasta grubunda en sık %33.0 ile 50-64 yaş grubu yer almaktadır. 65 yaş ve üzeri sıklığı sağlıklı grupta %0.6 iken, hasta grubunda %13.8 olarak bulunmuştur. Yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Kronik hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında kıyaslama yapıldığında ise ortalama COVID-19 korkusu ölçeği puanları kronik hastalığı olan kişilerde daha yüksek çıkmıştır ($p<0.001$).

Sonuç: Kronik hastalığı olan kişilerin rutin bakımlarının aksamaması için salgın sürecinde ve sonrasında psikolojik destek programlarına ve sağlık kaynaklarının yeni bir adaptasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Kronik hastalık, Korku, Pandemi

Abstract

Objective: Coronavirus Disease-19 (COVID-19) epidemic is known to have caused many setbacks worldwide. This study determined the COVID-19 fears in the epidemic process of individuals with chronic disease and the factors that could cause these fear. Furthermore, this study aims to be a guide to the process of the COVID-19 epidemic and the development of the right health strategies for potential new outbreaks.

Materials and Methods: The universe of our work is composed of 92350 people over 18 who applied to Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine between 01.07.2020 and 30.09.2020. When the sample was calculated with a 5% margin of error, a 95% confidence interval and a 10% chance of data loss, 421 people were identified. The data were obtained through the application of surveys generated by the literature screening using face-to-face discussions with the volunteers. In addition to various questions about sociodemographic features and the epidemic process, COVID-19 fear scale has been applied to the survey. Statistical analysis was performed using the SPSS 21.0 package program.

Results: In our study, the most healthy group (52.5%) was made up of men, while the most patient group (56.9%) was women. The healthy group has the most common 53.1 to 18%-34% age group, and the patient group has the most common 33.0 to 50%-64% age group. The frequency of 65 years and older was 0.6% in the healthy group and 13.8% in the patient group. Although, the difference between the age groups was statistically significant ($p<0.001$) when compared to groups with chronic and non-chronic, the average COVID-19 fear scale has increased in people with chronic disease ($p<0.001$).

Conclusion: A new adaptation of psychological support programs and health resources is required during and after the outbreak to avoid disturbing the routine maintenance of persons with chronic diseases.

Keywords: Chronic disease, COVID-19, Fear, Pandemic

Yazışma Adresi: Mustafa Emre ERYILMAZ, Kahramanmaraş Andırın Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +905386344433 **e-mail:** emreryilmaz@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-5914-4784, 0000-0003-2535-6110, 0000-0003-0195-0895, 0000-0001-5430-8359, 0000-0002-1311-5144

Geliş tarihi: 06.10.2022

Kabul tarihi: 16.01.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1193423

INTRODUCTION

The epidemic, which emerges in any part of the rapidly globalized world today, has spread quickly through powerful transportation networks between countries, causing serious threats to all countries. A pandemic was declared by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020, due to the rapid spread of coronavirus disease-2019 (COVID-19) and its effects on human health. The WHO has notified 577.018.226 COVID-19 cases confirmed as of August 04, 2022, and the death of 6.401.046 COVID-19. In our country, the total number of cases reached 15.889.495, and deaths from COVID-19 reached 99.341 (1).

People had to undergo sudden and radical changes in their daily routines and lifestyles to comply with the pandemic conditions. These changes in everyday life and the presence of the epidemic have caused increased stress and fear in humans. It is thought that this stress and fear can cause mental problems (2,3).

During the pandemic, the use of most health care system resources for diagnosis and treatment of COVID-19, the strengthening of transportation, the current prohibitions, and the risk of infection have limited access to people's health centers. This can lead to disruptions in the monitoring and treatment of individuals with chronic diseases and deterioration in the quality of care for chronic diseases, leading to increased morbidity and mortality rates (4). As a result, individuals with chronic diseases already in the risky group for severe COVID-19 have increased the risk of the epidemic. In addition, this can cause people with chronic diseases to be psychologically adversely affected during the COVID-19 epidemic. For all these reasons, chronic disease control is crucial in the fight against COVID-19. A new adaptation is needed to ensure that health system resources are properly used in epidemic management (5).

In this study, the COVID-19 fears of individuals with chronic diseases and nondisease in the epidemic process and the factors that could cause these fears are determined. In this way, it is thought that taking precautions to protect the mental health of individuals with chronic diseases and developing and applying appropriate strategies to eliminate the problems that may occur in the care of their current diseases can be a guide for a similar events in the future.

MATERIALS AND METHODS

Our study universe comprises 92.350 people over 18 who applied to the Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine in 3 months. According to the number of patients applying between these dates, the sample size was 383 when calculated with a 5% mar-

gin of error and a 95% confidence interval. Due to the probability of data loss (10%), the sample was set at 421. After the sample value was calculated, we worked from 18.01.2021 to 18.02.2021. Our descriptive and sectional study was conducted with 397 participants who applied to Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine. The Ministry of Health has deemed it appropriate to do this work with our application to the scientific research platform on 09.10.2020. On 18.01.2021, 28 protocol numbers and ethical board approval were received from the Faculty of Medicine Kahramanmaraş Sutcu Imam University Non-Entrepreneurial Clinical Studies Ethics Board for our study. Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty Chief Physician also authorized the work. Participants were informed before the survey and included in the work upon their approval. The participants' criteria for involvement and exclusion in the survey were as follows.

The data were obtained through the application of surveys generated by the literature screening using a face-to-face discussion with the volunteers. In our study, a standard survey of 58 questions was conducted, including the first section, the second section with eight questions and the third section with seven questions, which included 43 questions, which included questions generated by a literature survey with sociodemographic questions. The first part of the survey is a question about the participants' sociodemographic characteristics and daily life changes during the COVID-19 outbreak.

The positivity scale was applied in the second part, and the third was the COVID-19 fear scale. In the sociodemographic data form prepared by us, the age, gender, height, weight, marital status of the participants, maternity status, occupation, number of children, education status, and residence were asked to how many people have lived with, lived and/or had an over-65-year-old person to provide care for. The positivity scale was developed by Caprara *et al* (6). in 2012. Turkish validity and reliability study was performed by Cikrikci *et al* (7). The scale's internal amount coefficient of 0.73 is calculated as test-retest reliability of 0.91. It is a single-dimensional scale of eight substances, one of which is inverted (item 6), evaluating individuals' positivity levels. The scale has a 5-type Likert scoring structure (1: Not at all suitable and 5: Completely suitable). The minimum score on the scale is 8, and the maximum score is 40. High scores on the scale indicate high levels of positivity.

Ahorsu *et al.* (8) developed the COVID-19 fear scale to measure individuals' fears of coronavirus. The Turkish adaptation of the scale was done by Bakioğlu *et al* (3). The scale consists of a single size and seven items. There were no adverse substances on the scale. The total

score from the scale items reflects the level of fear of coronavirus that the individual is experiencing. Points are available on a scale ranging from 7 to 35. A high score on the scale means experiencing a high degree of fear of the coronavirus. The Cronbach's alpha coefficient of the scale is 0.94. For factor analysis, KMO was 0.897, and Barlett was significant.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 21.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) package program. Identifier values are specified as numbers (n), percent (%), average (Avg.), standard deviation (SS), and middle (median). Pearson Chi-Square and Fisher tests were used to compare categorical variables. The continuous variables are compared with parametric tests (Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test) where they match the normal distribution, according to the normality assessment with Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests, and non-parametric tests (Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test) where they do not match the normal distribution. The Spearman

Correlation Test evaluates the relationship between variables. The level of statistical significance is considered $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 397 people were included in this study. In this study, 94.3% of the sample was reached, as the number of hospitalization applications for the adult age group decreased during the COVID-19 outbreak. 54.9% of these individuals ($n=218$) have at least one chronic disease, whereas 45.1% ($n=179$) had no chronic disease. People with at least one chronic disease are grouped in the form of patients, and people without any chronic disease are grouped into healthy ones.

The average COVID-19 fear scale was 16.14 ± 5.93 (median=15.0) in the healthy group, while the patient was significantly higher in the group and found as 19.45 ± 7.15 (median=19.0), ($p < 0.001$), (**Table 1**). **Figure 1** shows the box-line graph showing the distribution of COVID-19 fear scale total scores of the work-groups.

Table 1. Comparison of the scores of the participants from the fear of coronavirus scale

Working group	Fear Scale Scores			p*
	Mean±SD	Median	Minimum-maximum	
Healthy (n=179)	16.14±5.93	15.0	7.0-35.0	<0.001
Patient (n=218)	19.45±7.15	19.0	7.0-35.0	
Total (n=397)	17.96±6.82	17.0	7.0-35.0	

n=number, SD= standard deviation, *Mann Whitney-U test

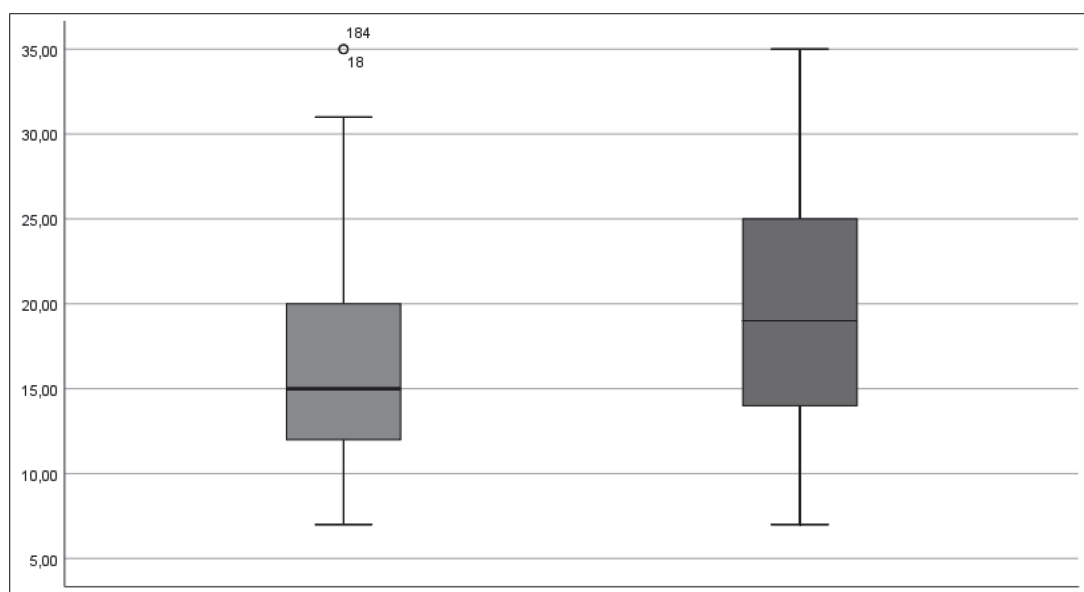


Figure 1. Box-line graph showing the distribution of study groups' COVID-19 fear scale total scores

The healthy group has the most common 53.1% to 18–34 years, while the patient group has the most common 33.0% to 50–64 years of age. The frequency of 65 years and older was 0.6% in the healthy group and 13.8% in the patient group. The difference between age groups is statistically significant ($p < 0.001$). 52.5% of the healthy and 43.1% of the patient group are men. No significant difference was detected between the groups regarding gender ($p = 0.062$) (Table 2). No significant correlation was found when assessing the correlation between age and the coronavirus fear scale ($r = 0.063$, $p = 0.210$).

Table 3 illustrates the levels of the COVID-19 epidemic, thinking that they are at greater risk of death due to their anxiety and chronic diseases caused by chronic diseases.

Table 4 compares how participants spent time during the epidemic, social media, the internet, TV and the need for psychological support. 39.1% of the healthy group reported that their time in the outbreak period for social media, internet, or TV had increased partially, 32.4% had increased, 21.2% had never increased, and 7.3% had increased. When we look at the responses of the patient group, 32.1% stated that it partially increased, 30.3% increased, 26.6% never increased, and 11.0% increased.

Given the need for psychological support during the epidemic, it was determined that 67.0% of the healthy group did not need psychological support, and 1.1% needed it very much. 57.8% of the patient group stated that they did not need psychological support, and 3.7% said they needed it very much.

Table 2. Comparison of the study groups in terms of age and gender characteristics

		Healthy		Patient		Total		p
		n	%	n	%	n	%	
Age group	18-34 years	95	53,1	50	22,9	145	36,5	<0,001
	35-49 years	66	36,9	66	30,3	132	33,2	
	50-64 years	17	9,5	72	33,0	89	22,4	
	65 years and older	1	0,6	30	13,8	31	7,8	
Gender	Male	94	52,5	94	43,1	188	47,4	0,062
	Woman	85	47,5	124	56,9	209	52,6	

n=number, %= column percentage, SD= standard deviation, *Ki-kare test

Table 3. Responses to the course of the disease and the risk of death due to the disease in the group with chronic disease

	Participant's response	n (%)
Disease course	I'm not worried at all	41 (18.8)
	I'm partially worried	71 (32.6)
	I'm worried	87 (39.9)
	I'm very worried	19 (8.7)
Death risk	I don't think at all	53 (24.3)
	I think partly	65 (29.8)
	I'm thinking	75 (34.4)
	I think a lot	25 (11.5)

n=number, %= column percentage

Table 4. Comparison of the time spent by the participants in front of social media, the internet, and TV and their need for psychological support

		Healthy		Patient		Total		P
		n	%	n	%	n	%	
Has the time spent in front of social media, the internet and TV increased during the epidemic?	Never increased	38	21.2	58	26.6	96	24.2	0.244
	Partially increased	70	39.1	70	32.1	140	35.3	
	It increased	58	32.4	66	30.3	124	31.2	
	Increased a lot	13	7.3	24	11.0	37	9.3	
Did you need psychological support during the epidemic?	I never needed	120	67.0	126	57.8	246	62.0	0.135
	I partially needed	41	22.9	56	25.7	97	24.4	
	I needed	16	8.9	28	12.8	44	11.1	
	I needed so much	2	1.1	8	3.7	10	2.5	

n=number, %= column percentage, *Ki-kare test

There was no statistically significant difference between the groups regarding the need for media-facing time and psychological support during the epidemic ($p>0.05$).

DISCUSSION

Our study detected changes in the day-to-day fears of adults with chronic diseases during the COVID-19 outbreak. In the literature, we planned a study like this because the deaths of people with chronic diseases were higher during the COVID-19 epidemic. However, this issue also requires analysis that shows how much of the adult population, especially those with chronic diseases, the quality of life is degraded and how much the countries have put the health system into trouble.

During the outbreak, the health system has dedicated most of its capacity to diagnosing and treating COVID-19, most major bed services and intensive care units have been dedicated to COVID-19 patients, and even suitable hospitals have been converted into pandemic hospitals. Many physicians and health workers have been assigned to COVID units. Except for emergency services, outpatient and chronic diseases are restricted. To limit the number of patients in the polyclinic, strict appointment rules have been introduced, and electrical medical interventions have been delayed. As a result, the application rates to health care institutions for people with acute and chronic diseases have decreased greatly (9).

Looking at the COVID-19 fear scale scores in the literature, Bakioglu *et al.* (3)'s average COVID-19 fear score across Turkey was 19.44 ± 6.07 . In a study con-

ducted in India, fear scores were found at 17.87 ± 4.48 (10). In the March-April study, which started the Korkucu *et al.* (11) outbreak, the participants' COVID-19 fear scores were reported as 21.47 ± 6.28 . In our study, the participants' COVID-19 fear scale score was 17.96 ± 6.82 . This shows us that the fear of COVID-19 may have changed over time. The lower our fear points can be due to our work being done in early 2021, when the outbreak will last almost a year. People may have learned to live with the epidemic during this process and reported less fear. Additionally, the relatively low number of cases and patients due to the gradual inoculation of health workers and the public and curfews in this period can also explain the decline in fear ratings.

When comparing groups with chronic and non-chronic, the average COVID-19 fear scale has increased in people with chronic disease ($p<0.001$). Additionally, it was observed that COVID-19 fear scale scores have increased significantly with the increased level of thinking that they are at risk of more deaths due to chronic diseases ($p=0.009$). It has been shown in many studies that COVID-19 operates more heavily in individuals with a combination of more hospital hospitalization and mortality rates (12-14). This high risk posed by individuals with comorbidity is highlighted by all sources of information during the epidemic, especially in news sources, and continues to come. It can be a major fear that people with chronic diseases feel more vulnerable to COVID-19 than healthy people. Some studies indicate that Komorbidity presence is the risk factor for depression and/or suicidal thinking (15). Therefore, for those with chronic disease, the COVID-19 fear may be higher than for those without chronic disease. Fear

scale scores are expected to increase to they are at risk of more death due to chronic diseases is expected (3). Our work is consistent with the literature in this regard.

The only reason individuals with chronic diseases have more COVID-19 fears than those without them is that COVID-19 is more likely to be heavily in people with chronic diseases and think that people with chronic diseases are at greater risk of death because of their diseases. In addition, the disruption of the monitoring and/or treatment of patients' current diseases during the epidemic process, the deterioration of the quality of care, or concern for the course of chronic diseases can also contribute to COVID-19 fears. In the end, these causes and results may have affected each other in the form of a vicious cycle, causing people with chronic diseases to wear out more in terms of mental and physical health during the epidemic.

There are studies in the literature that support our study, but we cannot find a meaningful correlation between age and the COVID-19 fear scale total scores (3). Therefore, age and COVID-19 fear are expected to increase. In our study, the reason why we cannot achieve this result can be explained by the fact that young individuals have less experience in life than advanced individuals. The experience of life that older people have acquired, especially when they face a difficult situation, may have given them an advantage. Additionally, although older individuals are at greater risk for the COVID-19 course, COVID-19 may be considered a global public health problem. In young individuals, the disease can be seen poorly, and everyone feels threatened, regardless of age, and similarly answers questions.

Compared with the gender scale, average COVID-19 fear scale scores are significantly higher in women than in men ($p < 0.001$). The gender difference in the COVID-19 fear we obtained in our study seems consistent with other studies that show that the COVID-19 outbreak has caused more fear and psychological impact on women (3,16,17). In the study of Özdin *et al.* (18) at the beginning of the outbreak, the higher rise in depression, anxiety and health anxiety in women also supports our work. A study involving 772 people studying the relationship between gender and COVID-19 fear in Cuba determined that being a woman indicates a medium and high level of COVID-19 fear (16). In a study of 8550 people in Bangladesh, women received significantly higher scores than men on the fear of COVID-19 (19).

The media, which plays a key role in detecting the current threat by providing information to the public during the outbreak and developing people's antibullying behaviors, often includes false or misleading news

with no scientific basis for ratings (20). Sometimes the correct information can be exaggerated, or even the correct information can be frightening, even if it is not exaggerated (for example, the rapid rise of deaths and the detection of a newly mutated virus). The same risk applies to social media. Therefore, incorrect information about COVID-19, correct COVID-19 information and constant COVID-19-related agenda can trigger and increase the fear of individuals, which can then lead to psychological distress and inappropriate behavior (21). People with high fears may also be spending time in front of social media, the internet, or TV to deal with fear. As time increases, they may enter a vicious circle as the news they are exposed to causes psychological distress.

When we scanned the literature, there was a positive relationship between the time spent on social media and the fear of COVID-19 in a study studying the effect of social media use on the fear of coronavirus (22). In a study by Seyahi *et al.* (23), it was also mentioned that TV and social media increase the likelihood of psychiatric symptoms during the COVID-19 epidemic. In our study, the meaningful increase in fear scale scores as time goes up against social media, the internet, or the TV supports the literature ($p < 0.001$).

CONCLUSION

The pandemic period is a relatively new process that people have never experienced, which needs to be fought individually and socially. It is particularly important to determine the physical and psychological impact of this pandemic, which is seen more frequently and viewed more heavily and deadly in people with chronic diseases (such as diabetes mellitus, chronic heart and lung disease, chronic kidney and liver disease), especially over 65 years old (24). Understanding the fear and other psychological effects caused by the outbreak in the epidemic process can lead us to a possible situation when we face it again by evaluating the general population's mental health. Additional work is needed to understand the psychological effects caused by infectious disease outbreaks and the additional risk factors and preventive measures for these effects. In this context, the public, the media and the government are getting busy. Against groups risky for COVID-19, empathy and support should be demonstrated instead of an attitude that increases their anxiety and fears. The awareness intended for COVID-19 should not be provided with unfounded news that may cause unfounded panic in people. Nevertheless, the information and images that can cause negative consequences should not be shared so easily for rating purposes.

We believe that our study will help understand the impact of the pandemic on humans, particularly those who are in the risk group, such as individuals with chronic diseases, and maybe a guide to the development of appropriate strategies in the COVID-19 epidemic process and possible new disease epidemics to maintain mental health and to address disruptions in the care of their existing diseases. However, the limitations of the article are that there is limited research on the study and that the study is single-centered.

Main Points

- Our study determined that patients with chronic diseases were more disadvantaged in fear of coronavirus.
- Psychological support programs and a new adaptation of health resources are needed in order not to interrupt the routine care of people with chronic diseases, infectious diseases, earthquakes and other disasters affecting society.
- Our study shows how important measures are taken to prevent stigma from protecting individuals' mental and physical health.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Ethical Statement: The Ministry of Health has deemed it appropriate to do this work with our application to the scientific research platform on 09.10.2020. On 18.01.2021, 28 protocol numbers and ethical board approval were received from the Faculty of Medicine Kahramanmaraş Non-Entrepreneurial Clinical Studies Ethics Board for our study. Kahramanmaraş Sutcu Imam University Health Practice and Research Hospital Chief physician also authorized the work. Participants were informed before the survey and included in the work upon their approval.

Acknowledgments: It was presented as a verbal statement at the 10th International Trakya Family Medicine Congress on March 25, 2021. This article is derived from the specialty thesis in medicine.

REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://COVID19.who.int/> (Access Date: 04.08.2022).
2. Atrooz F, Liu H, Salim S. Stress, psychiatric disorders, molecular targets, and more. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;167:77-105.
3. Bakioğlu F, Korkmaz O, Ercan H. Fear of COVID-19 and positivity: Mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. *Int J Ment Health Addict.* 2021;19(6):2369-2382.
4. Kluge HHP, Wickramasinghe K, Rippin HL, Mendes R, Peters DH, Kontsevaya A et al. Prevention and control of non-communicable diseases in the COVID-19 response. *Lancet.* 2020;395(10238):1678-1680.
5. Maintaining essential health services: operational guidance for the COVID-19 context, interim guidance, June 1 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-essential_health_services-2020.2) (Access Date: 13.06.2022).
6. Caprara GV, Alessandri G, Eisenberg N, Kupfer A, Steca P, Caprara MG et al. The positivity scale. *Psychol Assess.* 2012 Sep;24(3):701-712.
7. Çıkrıkçı Ö, Çiftçi M, Gençdoğan B. Pozitiflik ölçeği türkçe formunun psikometrik özellikleri. *The Journal of Happiness & Well-Being.* 2015;3(1):57-76.
8. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The fear of COVID-19 scale: Development and initial validation. *Int J Ment Health Addict.* 2022;20(3):1537-1545.
9. Chudasama YV, Gillies CL, Zaccardi F, Coles B, Davies MJ, Seidu S, et al. Impact of COVID-19 on routine care for chronic diseases: A global survey of views from healthcare professionals. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):965-967.
10. Sahu DP, Pradhan SK, Sahoo DP, Patra S, Singh AK, Patro BK. Fear and anxiety among COVID-19 screening clinic beneficiaries of a tertiary care hospital of Eastern India. *Asian J Psychiatr.* 2021;57:102543.
11. Korukcu O, Ozkaya M, Faruk Boran O, Boran M. The effect of the COVID-19 pandemic on community mental health: A psychometric and prevalence study in Turkey. *Health Soc Care Community.* 2021;29(5):204-213.
12. 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;323(11):1061-1069. Erratum in: *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1113.
13. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix S et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 19;69(24):759-765.
14. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):458-464.
15. Mamun MA, Sakib N, Gozal D, Bhuiyan AI, Hossain S, Bodrud-Doza M, et al. The COVID-19 pandemic and serious psychological consequences in Bangladesh: A population-based nationwide study. *J Affect Disord.* 2021;279:462-472.
16. Broche-Pérez Y, Fernández-Fleites Z, Jiménez-Puig E, Fernández-Castillo E, Rodríguez-Martin BC. Correction to: Gender and fear of COVID-19 in a Cuban population sample. *Int J Ment Health Addict.* 2020 Jul 21:1. Erratum for: *Int J Ment Health Addict.* 2020 Jun;12:1-9.
17. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 Coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 6;17(5):1729.
18. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry.* 2020;66(5):504-511.
19. Sakib N, Bhuiyan AKMI, Hossain S, Al Mamun F, Hosen I, Abdullah AH et al. Psychometric validation of the Bangla fear of COVID-19 scale: Confirmatory factor analysis and rasch analysis. *Int J Ment Health Addict.* 2022;20(5):2623-2634.

20. Orso D, Federici N, Copetti R, Vetrugno L, Bove T. Infodemic and the spread of fake news in the COVID-19 era. *Eur J Emerg Med.* 2020;27(5):327-328.
21. Chang KC, Hou WL, Pakpour AH, Lin CY, Griffiths MD. Psychometric testing of three COVID-19-related scales among people with mental illness. *Int J Ment Health Addict.* 2022;20(1):324-336.
22. Özdemir D, Arpacıoğlu S. Sosyal medya kullanımı, sağlık algısı ve sağlık arama davranışının koronavirüs korkusu üzerine etkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2020;12:1-1.
23. Seyahi E, Poyraz BC, Sut N, Akdoğan S, Hamuryudan V. The psychological state and changes in the routine of the patients with rheumatic diseases during the coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Turkey: A web-based cross-sectional survey. *Rheumatol Int.* 2020;40(8):1229-1238.
24. Senyigit A. COVID-19 Pandemisi. Klinik, tanı, tedavi ve korunma. *Dicle Tıp Dergisi.* 2021;48:176-186.

Kişilik Özelliklerinin İnfertil Kadınlarda Anksiyete ve Depresyon Gelişimi Üzerine Olan Etkileri

The Effects of Personality Traits on The Development of Anxiety and Depression in Infertile Women

Merve ŞAHİN¹, Mehmet Fatih KARAASLAN², Hamza ŞAHİN³

¹ Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

² Prof. Dr. M. Fatih Karaaslan Özel Kliniği, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada infertil kadınların kişilik özelliklerinin anksiyete ve depresyon gelişimi üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Ocak 2015-Agustos 2016 tarihleri arasında tüp bebek merkezine ve kadın doğum polikliniğine başvurmuş olan sırası ile 67 infertil ve 61 fertil kadın olmak üzere toplam 128 kişi dahil edildi. İnfertil grubu primer veya sekonder infertilitesi olup infertilite tedavisi planlanan veya başlanan kadınlar oluşturdu. Kontrol grubunu ise birden fazla sayıda çocuğu olan fertil kadınlar oluşturdu. Her iki gruba Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Eysenck Kişilik Anketi (EKA) ve Çift Uyum Ölçeği (ÇUÖ) uygulandı.

Bulgular: İnfertil ve fertil gruplar arasında yaş gruplarının dağılımı açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bununla birlikte BAÖ, BDÖ ve ÇUÖ toplam ortalama puanları infertil grupta anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Kişilik ve çift uyum ölçeklerinde nörotizm, yalan, çift doyum, çift uyumu ve sevgi alt ölçekleri ortalama puanları infertil grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunurken; dışa-dönüklük, psikotizm ve çiftlerin bağlılığı alt ölçekleri ortalama puanları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Korelasyon analizinde nörotizm ile anksiyete ve depresyon arasında pozitif yönde; dışa-dönüklük ile anksiyete ve depresyon arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulundu.

Sonuç: Bu çalışmaya göre infertil kadınlarda nörotizm kişilik özelliğine sahip olanların anksiyete ve depresyon gelişimine daha yatkın olabileceği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Anksiyete, Çift uyumu, Depresyon, İnfertilite, Kişilik

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to investigate the effects of personality traits of infertile women on the development of anxiety and depression.

Materials and Methods: A total of 128 individuals (67 infertile and 61 fertile women), who applied to the in vitro fertilization (IVF) center and the obstetrics clinic between January 2015 and August 2016, were included in the study. The infertile group consisted of women with primary or secondary infertility who were planned or started infertility treatment. The control group consisted of fertile women with more than one child. Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI), Eysenck Personality Questionnaire (EPQ), and Dyadic Adjustment Scale (DAS) were administered to both groups.

Results: There was no significant difference between the infertile and fertile groups regarding the distribution of age groups. However, the infertile group had significantly higher total mean scores of the BAI, BDI, and DAS than the fertile group. The mean scores of neuroticism, lie, dyadic satisfaction and consensus, and affectional expression was found significantly higher in the infertile group. There was no significant difference between the two groups in terms of the mean scores of extraversion, psychoticism, and dyadic cohesion subscales. According to the correlation analysis, there was a positive correlation between neuroticism and anxiety or depression. However, a weak negative correlation was found between extraversion and anxiety or depression.

Conclusion: According to this study, infertile women with neuroticism personality traits may be more prone to the evolution of anxiety and depression.

Keywords: Anxiety, Depression, Dyadic adjustment, Infertility, Personality

Yazışma Adresi: Hamza ŞAHİN, Avşar Mah. Batı Çevreyolu Blv. No: 251/A 46040 Onikişubat, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 05058173287 **e-mail:** hamzasahin85@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-7487-5983, 0000-0002-9889-6401, 0000-0002-5486-5785

Geliş tarihi: 10.10.2022

Kabul tarihi: 16.01.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1186968

GİRİŞ

İnfertilite, düzenli cinsel hayatı olmasına ve herhangi bir korunma yöntemi kullanmamasına rağmen çiftlerin bir yıldan fazla süredir çocuk sahibi olamaması durumu olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite beklenilmeyen, bazen açıklanamayan, aşırı stres yaratan, uyum mekanizmalarını zorlayan, tanı/tedavi işlemleri nedeniyle ekonomik olarak pahalı, zor ve karmaşık bir tablodur (1-4). Ekonomik, fiziksel ve sosyal yönden sınırlılara neden olan infertilite bireyleri duygusal olarak da olumsuz etkilemekte ve önemli psikolojik sorunlara neden olmaktadır (5,6). Ayrıca yapılan çalışmalarda infertilitede yaşanan psikolojik sorunların, uygulanan tedavinin başarısını düşürdüğü ve tedavinin yarıda bırakılmasına neden olduğu belirtilmektedir (5,7-9).

Çoğu topluluklarda sosyal, dini ve kültürel etkenlerden dolayı kadınların infertiliteden daha çok etkilendiği bilinmektedir. Doğurganlık toplumda kadına biçilen bir cinsiyet rolüdür. Bununla birlikte birçok toplumda çiftler çocuk sahibi olana kadar tam evli sayılmamaktadır ve bu nedenle boşanmalar daha kolay olabilmektedir, hatta bu durum kimi ülkelerde ikinci bir eş arayışına sebep olabilmektedir (2,3,10).

Literatürde az sayıda çalışma olmakla birlikte, infertil kadınlarda ruhsal durumun fertil gruba göre daha az stabil olduğu ve bu durumun kişilik özellikleriyle bağlantılı olabileceği iddia edilmiştir. Bununla birlikte bazı raporlarda ciddi kişilik patolojilerinin infertilite tedavisinin sonlandırılmasına sebep olabileceğinden de bahsedilmektedir (11). Bu nedenle gelişmiş ülkelerde pahalı ve uzun bir süreç olan infertilite tedavisine başlamadan önce ayrıntılı psikolojik değerlendirmenin yapılması da gündeme gelmiştir (12).

Bu çalışmada infertilitesi olan kadınlarda kişilik özelliklerinin anksiyete ve depresyon gelişimi üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Ocak 2015-Agustos 2016 tarihleri arasında hastanemizin tüp bebek merkezine ve kadın doğum polikliniğine başvuran 18-45 yaş arası 67 infertil (vaka grubu) ve 61 fertil (kontrol grubu) kadın olmak üzere toplam 128 kişi dahil edildi. Sekiz infertil kadın ise verileri eksik olduğu için çalışmaya alınmadı. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan "16/11/2015 tarih, 2015/15 oturum, 10 sayılı" karar ile onay izni alındı. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalı onam alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. İnfertil Grup İçin:

- Gönüllü, istekli ve evli olma.
- Primer veya sekonder infertilite tanısı alma.
- Cinsel olarak aktif yaşta olma (18-45 yıl).
- Çocuk sahibi olma isteği ile tedavi arayışında olma.
- Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve kanser gibi herhangi bir hastalık öyküsü olmaması.
- Psikiyatrik bir öykü olmaması.

2. Fertil Grup İçin:

- Gönüllü, istekli ve evli olma.
- Birden fazla sayıda çocuğa sahip olma.
- Herhangi bir hastalık öyküsü olmaması.
- Psikiyatrik bir öykü olmaması.

Ölçekler

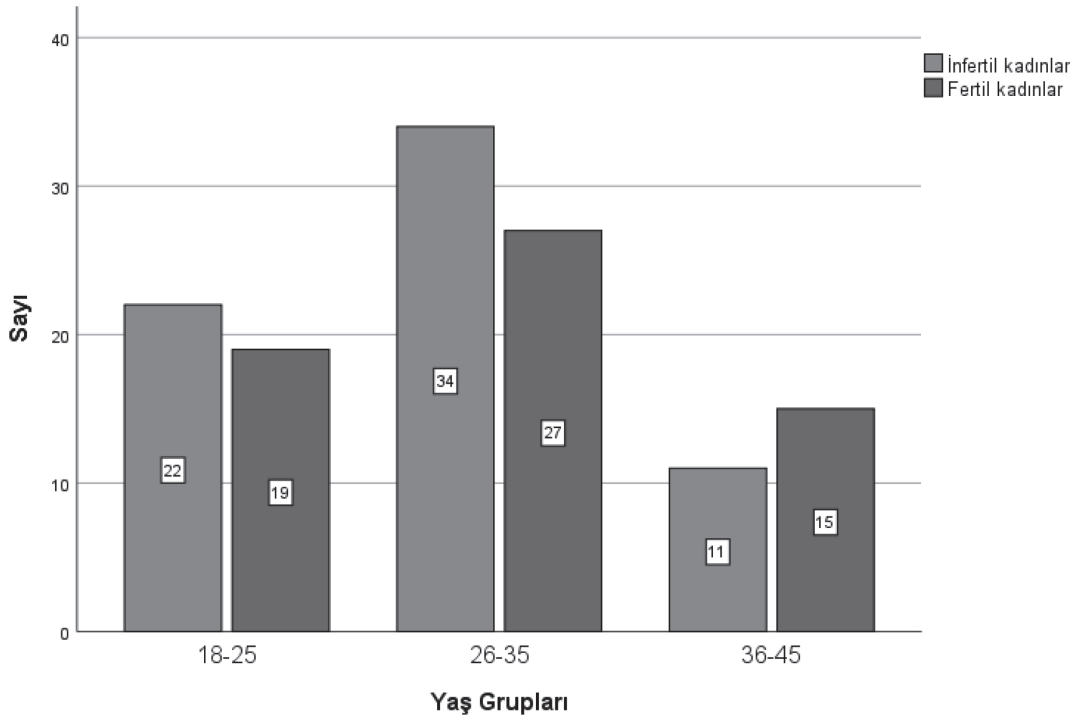
Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubundaki katılımcıların tamamı ile yüz yüze görüşüldü. İki gruba da Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Eysenck Kişilik Anketi (EKA) ve Çift Uyum Ölçeği (ÇUÖ) aynı psikiyatri uzmanı tarafından tek tek uygulandı (13-16). Daha sonra her iki grubun bu ölçeklerden elde edilen toplam ortalama puanları karşılaştırıldı. Ayrıca infertil ve kontrol gruplarında yaş değişkeni üç alt gruba [(18-25 yıl), (26-35 yıl) ve (36-45 yıl)] ayrılarak yaş gruplarının olası etkileri de değerlendirildi.

İstatistik Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science) Statistics 26.0 programı ile yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde kategorik değişkenler için Ki-Kare (X^2); sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U; korelasyon için Spearman's rho testleri kullanıldı. Tüm bu testlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 67'si infertil, 61'i kontrol olmak üzere toplam 128 kişi dahil edildi. İnfertil gruptaki kadınların büyük çoğunluğunun (%82.1) infertilite sebebi primer infertilite olarak tespit edildi. İnfertil ve kontrol gruplarında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.507$) (**Grafik 1**).



Grafik 1. İnfertil ve fertil kadınların yaş dağılımları

İnfertilite grubunda hastaların %36.4'ü hafif (n=16), %38.6'sı orta (n=17), %25'i şiddetli (n=11) anksiyeteye; kontrol grubunda ise %95'i hafif (n=19), %5'i orta (n=1) anksiyeteye sahipti. İnfertilite grubunda hastaların %38'i hafif (n=19), %52'si orta (n=26), %10'u şiddetli (n=5) depresyona; kontrol grubunda ise %75'i hafif (n=9), %25'i orta (n=3) depresyona sahipti. Bununla birlikte kontrol grubunda şiddetli anksiyetesi veya depresyonu olan herhangi bir birey yoktu.

İnfertil grubun BAÖ ortalama puanı 14.24 ± 10.84 , kontrol grubunun ortalama puanı 6.13 ± 4.32 olarak bulundu ($p < 0.001$). İnfertil grubun BDÖ ortalama puanı 15.51 ± 8.46 , kontrol grubunun ortalama puanı 6.59 ± 4.85 olarak bulundu ($p < 0.001$). İnfertil grubun EKA nörotizm (N) ve yalan (Y) alt ölçeği ortalama puanı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Her iki grup arasında EKA dışa dönüklük (DD) ve psikotizm (P) alt ölçekleri ortalama puanları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). İnfertil grubun ÇUÖ çift doyumu (ÇD), çift uyumu (ÇU) ve sevgi gösterme (SG) alt ölçekleri ortalama puanları ile ÇUÖ toplam (T) ortalama puanı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Her iki grup arasında ÇUÖ çiftlerin bağlılığı (ÇB) alt ölçeği ortalama puanları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.220$). Her iki grubun BAÖ, BDÖ, EKA ve ÇUÖ ortalama puanları **Tablo 1**'de karşılaştırıldı.

İnfertilite grubunda BAÖ, BDÖ ve EKA ortalama puanları arasındaki korelasyon **Tablo 2**'de özetlendi.

TARTIŞMA

Araştırmalara göre dünyada evli çiftlerin %10-15'i, Türkiye'de ise yaklaşık %10-20'si bir yıl içerisinde gebe kalamamaktadır (2,17). Son yıllarda teknolojideki yeniliklerle beraber infertilite tanısı koyma ve tedavi etme ihtimali giderek artmakla birlikte hastaların ruhsal durumu ikinci plana atılmıştır (5).

Her ne kadar infertilite sadece yaş ile ilgili bir durum olmasa da yaş ve infertilite arasındaki ilişki belirgindir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) evli kadınlar arasında infertilite, 15-29 yaş arası kadınlarda yaklaşık olarak %11, 30-34 yaş arası kadınlarda %17, 35-39 yaş arası kadınlarda %23 ve 40-44 yaş arası kadınlarda %27 sıklıkta görülmektedir (5). Çalışmamıza katılan infertil kişilerin %32.8'i (n=22) 18-25 yaş; %50.7'si (n=34) 26-35 yaş; %16.4'ü (n=11) 36-45 yaş aralığındaydı. Kontrol grubundaki kişilerin %31.1'i (n=19) 18-25 yaş; %44.3'ü (n=27) 26-35 yaş; %24.6'sı (n=15) 36-45 yaş aralığındaydı. Yaş gruplarına göre bakıldığında Beck Anksiyete Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Eysenck Kişilik Anketi ve Çift Uyum Ölçeğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Yaşın ilerlemesi ile birlikte umutların azalmasının, depresyon ve anksiyete bulgularında artışa yol açabileceği düşünülse de zamanla kişilerin mevcut durumu kabullenmesi ve sürecek uyum göstermesi sonucu bu semptomların erken dönemlere göre daha düşük seviyelerde gözlenmesi de beklenebilir.

Tablo 1. İnfertilite ve kontrol gruplarının Beck anksiyete ölçeği, Beck depresyon ölçeği, Eysenck kişilik anketi ve çift uyum ölçeği ortalama puanlarının karşılaştırılması.

	İnfertilite (n:67)	Kontrol (n:61)	P değeri (*)
BAÖ	14.24±10.84	6.13±4.32	<0.001
BDÖ	15.51±8.46	6.59±4.85	<0.001
EKA (N)	3.61±1.93	2.49±1.80	<0.001
EKA (DD)	3.42±1.98	3.30±1.93	0.689
EKA (P)	1.07±1.05	1.34±1.06	0.109
EKA (Y)	5.07±1.13	4.20±1.90	0.020
ÇUÖ (ÇD)	39.90±6.89	34.28±8.52	<0.001
ÇUÖ (ÇB)	13.67±4.30	12.59±4.53	0.220
ÇUÖ (ÇU)	52.10±9.42	47.02±11.36	0.006
ÇUÖ (SG)	9.79±1.88	8.23±2.44	<0.001
ÇUÖ (T)	115.61±18.13	102.44±23.60	<0.001

BAÖ= Beck anksiyete ölçeği, BDÖ= Beck depresyon ölçeği, EKA= Eysenck kişilik anketi, N= Nörotizm, DD= Dışa dönüklük, P= Psikotizm, Y= Yalan, ÇUÖ= Çift uyum ölçeği, ÇD= Çift doyumu, ÇB= Çiftlerin bağlılığı, ÇU= Çift uyumu, SG= Sevgi gösterme, T= Toplam puan

*Mann-Whitney U Testi

Tablo 2. İnfertilite grubunda Beck anksiyete ölçeği, Beck depresyon ölçeği ve Eysenck kişilik anketi ortalama puanları arasındaki korelasyon.

	İnfertilite	P değeri
BAÖ-Nörotizm	r= +0.332	0.006
BAÖ-Dışa dönüklük	r= -0.461	<0.001
BAÖ-Psikotizm	r= -0.254	0.038
BDÖ-Nörotizm	r= +0.325	0.007
BDÖ-Dışa dönüklük	r= -0.368	0.002
BDÖ-Psikotizm	r= +0.202	0.102

BAÖ= Beck anksiyete ölçeği, BDÖ= Beck depresyon ölçeği EKA= Eysenck kişilik anketi, r= korelasyon katsayısı

Çoğu çalışmada infertil hastalar arasında anksiyete ve depresyon en sık görülen psikiyatrik tablolar olarak bildirilmektedir (11,18). Bu çalışmamızda infertil grupta anksiyetesi ve depresyonu olan sırası ile 44 ve 50 kadının tespit edildi. Anksiyetesi ve depresyonu olanların çoğunluğu, sırası ile yaklaşık %39'u ve %52'si, orta şiddetli semptomlara sahipti. İkili karşılaştırmada infertil grubun BAÖ ve BDÖ ortalama puanları kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Önceki çalışmalarda infertil kadınların anksiyete düzeyleri fertil kadınlardan, eşlerinden ve infertil erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (2,19). Anksiyete düzeyi de infertilitenin ilk yıllarında, infertilite tanısının ve/veya tedavisinin başarısız olması halinde, infertilitenin uzun sürmesi durumunda belirgin hale gelmektedir (20). İnfertilite, çoğu klinisyen tarafından bir yaşam krizi olarak değerlendirmekte olup düzeltilmediği zaman depresyon ve yas gibi olumsuz tablolara yol açabilmektedir (21).

İnfertilite ile birlikte özellikle kadınlarda depresyon sık olarak gözlemlenen bir patolojik durumdur (2). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve bazı içe kapanık toplumlarda infertilite nedeniyle çiftler toplum baskısına daha fazla maruz kalmakta, kendilerini değersiz görmekte ve buldukları çevreden izole olarak depresyona yatkın bir hale gelmektedirler (2,20,22). Dahası infertilite ve tedavi süresinin uzaması çiftlerin depresyonunu daha da kötüleştirebilir (2,23). Son zamanlarda infertilite tedavisindeki olumlu gelişmelerin yanında tedavide sıklıkla kullanılan hormonal ilaçların da depresyona sebep olabileceği veya var olan depresyonu kötüleştirebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu sebeplerden dolayı infertiliteyle başarılı bir şekilde mücadele edebilmek için depresyon gibi patolojik süreçlerin önlenmesi ve/veya kontrol altına alınması önerilmektedir (24).

Çalışmamızda infertil grubun çift doyumu, çift uyumu, sevgi gösterme ve çift uyumu toplam puanı kontrol

grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Çiftlerin bağıllığı puan ortalaması infertillerde daha yüksek olmasına rağmen kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Bugüne kadar yayınlanan infertilite ve çiftler arasındaki uyumu araştıran çalışmaların sonuçlarının birbirinden farklı olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda infertilitenin çiftler arasındaki çatışmayı arttırdığı ve cinsel isteksizliğe neden olduğu bildirilirken; bazılarında tam tersine çiftlerin evlilik ilişkilerinin daha iyi olduğu, infertilitenin çiftleri birbirine yakınlaştırdığı ve evlilik bağımlı güçlendirdiği belirtilmektedir (25). Başka bir araştırmada ise infertil kadınların çift uyumu puanlarının fertil kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (26). Bizim çalışmamızda infertil grupta çift uyumunun daha iyi olduğu bulundu. Bu durum infertil bireylerde paylaşılan stresin, yasin ve hayal kırıklıklarının çiftler arasındaki uyumu arttırmamasından kaynaklanabilir. Bunun dışında infertil bireylerin yakın çevrelerinde çocuklu çiftlerin fazlaca olması, çevreyle ortak nokta ve ilgi alanlarının bulunamaması eşleri birbirine daha çok yakınlaştırabilir.

Çalışmamızda infertil grupta nörotizm ve yalan ortalama puanları anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksek saptanırken; dışa-dönüklük ve psikotizm açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Korelasyon analizinde infertil kadınların nörotizm puanı arttıkça anksiyete ve depresyon puanlarının arttığı; çift uyumu puanlarının ise azaldığı tespit edildi. Bununla birlikte infertil grupta dışa-dönüklük puanı arttıkça kişilerin anksiyete ve depresyon puanlarının azaldığı görüldü. İlginç olarak infertil grupta psikotizm puanı arttıkça kişilerin anksiyete puanlarının arttığı; depresif puanlarının ise etkilenmediği izlendi.

Birçok çalışmada infertil çiftlerde çeşitli psikiyatrik tablolara neden olabilen veya bu tabloların ortaya çıkışını önleyen etkenler sıklıkla araştırılmıştır. Bu etkenlerden bazıları infertil çiftleri olumlu yönde etkilerken; başa çıkma mekanizmalarındaki başarısızlıklar çiftleri olumsuz yönde etkilemektedirler. Bu etkenleri başında ise çiftlerin kişilik özellikleri bulunmaktadır (2,3). Kişilik özellikleri ile ilişkili çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar çıksa da çoğunda infertil ve kontrol grupları arasında klinik olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda ise infertil kadın ve erkeklerin nevroitik olduğu; kadın ve erkeğin psikolojik ve kişilik özelliklerinin özellikle tüp bebek tedavisi öncesi önemli olduğu bildirilmiştir (27). Bizim çalışmamızda da infertil kadınların kontrollere göre daha nevroitik olduğu izlendi. Bu nevroitik tablo infertil kadınlarda mental

durumun fertil gruba göre daha az stabil olmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle bazı gelişmiş ülkelerde infertilite tedavisinden önce ayrıntılı psikolojik hikaye alınması önerilmektedir. Bunun amacı tedavi sürecinde oluşabilecek problemleri öngörmek ve önceden hazırlıklı olmaktır. Bununla birlikte ciddi kişilik patolojisi olan kişilerin tedaviye uyumu kötü olduğu için, bu kişilerin uzun ve maliyetli olan bu sürece dahil edilmemesi önerilmektedir (12).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın ilk kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün görece dar olmasıdır. İkinci olarak çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarının dağılımının farklı olması yasin infertilite üzerine olan etkisini değerlendirmede bir sorun teşkil edebilir. Çünkü çalışmaya aldığımız hastalar daha çok genç-orta yaş grubunda bulunmaktadır. Literatürde ise infertililerin çoğu ileri yaş grubundadır. Çalışmanın bir başka kısıtlılığı çalışmaya sadece infertil kadınların dahil edilmesidir. Böylece erkek kaynaklı faktörlerin infertilite üzerine olan etkisi bu çalışmada göz ardı edilmiş olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada infertil kadınların kişilik özellikleri ile anksiyete ve depresyon arasında bir ilişkinin olduğu tespit edildi. Bu sonuçlara göre infertilitesi olan kadınlarda nevrotizim ile anksiyete ve depresyon arasında pozitif yönde bir ilişkinin olduğu; bu durumun da hastaların tedavi sürecini zorlaştırabileceği ve hatta tedavinin bırakılmasına neden olabileceği var sayılabilir. Bunun yanında bu hastalarda dışa-dönük ve çift uyum puanlarının yüksek olmasının anksiyete ve depresyon gelişimine karşı önleyici olabileceği düşünülebilir. Sonuç olarak infertil bireylerde kişilik özelliklerinin bilinmesi hem tedavi sürecinde oluşacak problemlerin öngörülmesi hem de başa çıkma mekanizmalarıyla ilgili olarak önemli ipuçları verebilir.

Etik Onam: Etik Kurul izni Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 16/11/2015 tarih, 2015/15 oturum, 10 sayılı karar ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarların bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Konsept (MŞ), Tasarım (MŞ), Veri Toplama ve/veya İşleme (MŞ, HŞ), Analiz ve/veya Yorumlama (HŞ), Yazma – İnceleme ve Revizyon (MŞ, MFK)

KAYNAKLAR

1. Newton CR, Sherrard W, Glavac I. The Fertility Problem Inventory: measuring perceived infertility-related stress. *Fertil Steril*. 1999;72(1):54-62.
2. Tola EN, Eris Yalcin S, Dugan N, Oral B. The association of type D personality and depression with infertility in women. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2020;41(2):98-105.
3. Coşkuner Potur D, Onat G, Doğan Merih Y. An evaluation of the relationship between violence exposure status and personality characteristics among infertile women. *Health Care Women Int*. 2019;40(11):1135-1148.
4. Hammarberg K, Astbury J, Baker H. Women's experience of IVF: A follow-up study. *Hum Reprod*. 2001;16(2):374-383.
5. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(2):293-308.
6. Lund R, Sejbaek CS, Christensen U, Schmidt L. The impact of social relations on the incidence of severe depressive symptoms among infertile women and men. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2810-2820.
7. Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L, Sieber W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril*. 2001;76(4):675-687.
8. Rajkhowa M, McConnell A, Thomas GE. Reasons for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study. *Hum Reprod*. 2006;21(2):358-363.
9. Lakatos E, Szigeti JF, Ujma PP, Sexty R, Balog P. Anxiety and depression among infertile women: a cross-sectional survey from Hungary. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):48.
10. Karaca A, Ünsal G. The Effects Of Infertility On Women's Mental Health And Role Of Psychiatric Nursing. *Journal of Psychiatric Nursing*. 2012;3(2):80-85.
11. Keskin G, Babacan Gümüş A. Infertility: An examination hopelessness perspective. *Journal of Psychiatric Nursing*. 2014;5(1):9-16.
12. Yanikkerem E, Kavlak O, Sevil Ü. İnfertil çiftlerin yaşadıkları sorunlar ve hemşirelik yaklaşımı. *journal of anatolia nursing and health sciences*. 2010;11:112-121.
13. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmn H. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly*. 1998;12.
14. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin Üniversite Öğrencileri İçin Geçerliliği, Güvenirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1989;7(23):3-13.
15. Karanci A, Dirik G, Yorulmaz O. Turkish Adaptation of Eysenck Personality Questionnaire Revised-Abbreviated. *Turkish journal of psychiatry*. 2007;18:254-261.
16. Fişiloglu H, Demir A. Applicability of the Dyadic Adjustment Scale for Measurement of Marital Quality with Turkish Couples. *European Journal of Psychological Assessment*. 2000;16:214-218.
17. Kaya Z, Oskay U. Stigma, hopelessness and coping experiences of Turkish women with infertility. *J Reprod Infant Psychol*. 2020;38(5):485-496.
18. Chen TH, Chang SP, Tsai CF, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum Reprod*. 2004;19(10):2313-2318.
19. Matsubayashi H, Hosaka T, Izumi S, Suzuki T, Makino T. Emotional distress of infertile women in Japan. *Hum Reprod*. 2001;16(5):966-969.
20. Davis DC, Dearman CN. Coping strategies of infertile women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 1991;20(3):221-228.
21. Millard S. Emotional responses to infertility. Understanding patients' needs. *Aorn j*. 1991;54(2):301-305.
22. Türkoğlu D, Tamam L, Evlice Y. Kısırlığın Psikiyatrik Yönleri [Psychiatric Aspects of Infertility]. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 1997;10:48-55.
23. Sezgin H, Hocaoglu Ç. İnfertilitenin Psikiyatrik Yönü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2014;6(2):165-184.
24. Kirca N, Pasinlioglu T. Psychosocial Problems in Infertility Treatment. *Current Approaches in Psychiatry*. 2013;5:162.
25. Monga M, Alexandrescu B, Katz SE, Stein M, Ganiats T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology*. 2004;63(1):126-130.
26. Onat G, Kizilkaya Beji N. Effects of infertility on gender differences in marital relationship and quality of life: a case-control study of Turkish couples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;165(2):243-248.
27. Volgsten H, Ekselius L, Poromaa IS, Svanberg AS. Personality traits associated with depressive and anxiety disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(1):27-34.

Meningomyelose ve Ensefalose Onarımı İçin Anestezi Yönetimi: 58 Olgunun Gözden Geçirilmesi

*Anesthesia management for surgical correction of meningomyelocele and encephalocele:
a review of 58 Cases*

Gökçe GİŞİ

¹ Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Meningomyelose ve ensefaloseller acil onarım gerektiren ve çoğunlukla doğum sonrası erken dönemde alınan pediatrik nöroanestezi vakalarıdır. Zor havayolu, eşlik eden konjenital malformasyonlar, kanama, hemodinamik bozukluklar ve pron pozisyonu sebebiyle anestezi yönetimi bilgi, dikkat ve deneyim gerektirir. Bu çalışmanın amacı kurumumuzda alınan meningomyelose ve ensefaloselin cerrahi onarımı için anestezi yönetimini gözden geçirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2018-Aralık 2022 tarihleri arası kurumumuzda meningose ve ensefalose onarımı cerrahisi geçiren 58 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, anestezi süresi, eşlik eden anomalileri, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları anestezi takip formlarından ve elektronik ortamdaki kayıtlarından elde edilerek retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada 45 meningomyelose ve 13 ensefalose onarımı için opere edilen toplam 58 yenidoğan ve infant incelendi. Hastaların 32'si (%55.2) kız bebek, 26'sı (%44.8) erkek bebektir. Yaş ortanca değeri 3 gündü. Kardiyak, solunumsal anomaliler ve hidrosefali en sık eşlik eden sorunlardı. Beş zor entübasyon vakası vardı. Major anestezi komplikasyonu olmadı.

Sonuç: Meningomyelose ve ensefaloselli bebeklerin yönetimi, perioperatif yönetimde karşılaşılan olası zorluklarla ilgili güncel bilgileri gerektirir. Zor hava yolu, konjenital anomalilerin varlığı, pron pozisyonu ve kardiyorespiratuar bozukluklarla başa çıkmak için özel anestezi bakım gerekir. Dikkatli preoperatif hazırlık, titiz intraoperatif yönetim başarılı bir anestezi uygulaması için çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Anestezi yönetimi, Ensefalose, Meningomyelose, Zor entübasyon

Abstract

Objective: Meningomyelocele and encephaloceles are pediatric neuroanesthesia cases that require urgent surgical correction and are mostly taken in the early postnatal period. Anesthesia management requires information, attention and experience due to difficult airway, accompanying congenital malformations, bleeding, hemodynamic disorders and prone position. The aim of this study was to review anesthesia management for surgical correction of meningomyelocele and encephalocele received in our institution.

Materials and Methods: A total of 58 patients who underwent meningocele and encephalocele correction surgery in our institution between January 2018 and December 2022 were included in the study. Demographic characteristics, duration of anesthesia, accompanying anomalies, intraoperative and postoperative complications of the patients were obtained from anesthesia follow-up forms and electronic records and evaluated retrospectively.

Results: A total of 58 newborns and infants who were operated for repair of 45 meningomyeloceles and 13 encephaloceles were examined in the study. Of the patients, 32 (55.2%) were female babies and 26 (44.8%) were male babies. The median age was 3 days. Cardiac, respiratory anomalies and hydrocephalus were the most common accompanying problems. There were five cases of difficult intubation. There were no major anesthesia complications.

Conclusion: The management of infants with meningomyelocele and encephalocele requires up-to-date information about possible difficulties encountered in perioperative management. Special anesthetic care is required to cope with difficult airway, presence of congenital anomalies, prone position and cardiorespiratory disorders. Careful preoperative preparation and meticulous intraoperative management are essential for successful anesthesia practice.

Keywords: Anesthesia management, Difficult intubation, Encephalocele, Meningomyelocele

Yazışma Adresi: Gökçe GİŞİ, Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 034430037995 **e-mail:** gokcegisi@gmail.com

ORCID No: 0000-0003-1863-6878

Geliş tarihi: 04.02.2023

Kabul tarihi: 15.03.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1246748

GİRİŞ

Doğum kusurları tüm bebek ölümlerinin %21'inden fazlasını oluşturmaktadır. Nöral tüp defektleri (NTD) en yaygın doğum kusurları arasında yer alır. NTD nöral tüpün kapanmamasından kaynaklanan konjenital anormalliklerdir (1). Bu kusurlar beyni, omurgayı veya omuriliği etkileyebilir ve genellikle hamileliğin ilk ayında ortaya çıkar. Kusurlu embriyogenez dışında, viral enfeksiyon, hipertermi, radyasyon, hipervitaminöz, hipoksi ve erken gebelikte salisilat tedavisi gibi çeşitli faktörler oluşumuna katkıda bulunabilir (2,3). Kranial disrafizm, kranial nöral tüpün kapanmaması durumudur ve anensefali ve ensefalosel içerir. Spinal disrafizm, kaudal nöroporun kapanmasındaki başarısızlıktır ve spina bifida sistika ve occulta'yı içerir. Meningomyelosel, nöral doku içeren membranöz kesenin arkadaki bir açıklıktan dışarı çıktığı bir spina bifida sistika türüdür. En yaygın NTD'dir ve artan enfeksiyon riski, daha fazla nörolojik hasar olasılığı ve dehidratasyon nedeniyle cerrahi bir acil durum olarak kabul edilir (3). Meningomyeloseller ve ensefaloseller çoğu zaman doğumdan sonraki saatler ya da günler içinde cerrahi olarak onarıldığı için sınırlara, vücut ısısına, intravenöz erişime ve monitörizasyona dikkat edilerek yenidoğan anestezi yönetimi sağlanması önemlidir. Zor hava yolu, eşlik eden durumlar, ilişkili sistemik anormallikler, prone pozisyonu ve kanama gibi sebepler ensefalosel ve meningomyelosel onarımını anesteziyologlar için zorlaştırır. Bu çalışmanın amacı bu vakalarda anestezi yönetimini değerlendirmek, sorunları ve çözüm yollarını vurgulamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Yerel etik kurulundan (24.01.2023 tarihi ve Karar No: 12) onayı alındıktan sonra Ocak 2018-Aralık 2022 tarihleri arası meningosel ve ensefalosel onarımı yapılan 63 hasta tespit edildi. Bu olgulardan ikisi dış merkezde opere olup kurumumuza geldiği için, iki hasta operasyon sonrası dış merkezde takip edildiği için ve bir hastanın da verileri eksik olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Toplam yenidoğan ve infant nöral tüp defektli 58 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların verilerine anestezi takip formlarından ve elektronik ortamdaki kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların demografik özellikleri, anestezi süresi, eşlik eden anomalileri, intraoperatif zor entübasyon varlığı, kanama, hemodinamik bozuklukları kaydedildi. Postoperatif parametreler arasında ateş, anemi, hidrosefali, pnömoni, yara yeri enfeksiyonu, sepsis, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve kardiyak arrest yer aldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 29.0 istatistik programı

kullanılarak yapıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, median, min-max) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 45 (%77.8) meningomyelosel ve 13 (%22.4) ensefalosel onarımı için opere edilen toplam 58 yenidoğan ve infant dahil edildi. Hastaların 32'si (%55.2) kız bebek, 26'sı (% 44.8) erkek bebektir. Yaş ortanca değeri 3 gün, en küçük 1 günlük en büyük ise 240 günlük infanttı. Vücut ağırlığı ortalama 3011 ± 785.7 gramdı. Anestezi süresi ortama 137.4 ± 48.5 dakika bulundu (Tablo 1).

Sıklıkla eşlik eden anomaliler kardiyak ve solunumsal sorunlardı (Sırasıyla %44.8 ve %44.8). Kardiyak sorunlar içerisinde en fazla ASD görüldü. Hidrosefali ise en sık karşılaşılan ikinci sorun olarak 11 (%19) hastada görüldü. Eşlik eden diğer anomaliler Tablo 2'de verildi.

Tablo 1. Demografik veriler

Yaş (gün) median(min-max)	3 (1-240)
Cinsiyet	
Kadın n(%)	32 (55.2)
Erkek n(%)	26 (44.8)
Ağırlık (gr) (mean±SD)	3011±785.7
Anestezi süresi (dk) (mean±SD)	137.4±48.5
Meningomyelosel n(%)	45 (77.6)
Ensefalosel n(%)	13 (22.4)

Tablo 2. Eşlik eden anomaliler

İlişkili anomaliler	n (%)
Kardiyak anomaliler	26 (44.8)
ASD	22 (37.9)
PDA	16 (27.6)
VSD	1 (1.7)
Kalp yetmezliği	1 (1.7)
Solunum yetmezliği	26 (44.8)
Renal yetmezlik	1 (1.7)
Chiari malformasyonu tip 1	1 (1.7)
Chiari malformasyonu tip 2	3 (5.2)
Anal atrezi	1 (1.7)
Pes ekinovarus	1(1.7)
Hidrosefali	11 (19)
Makrosefali	1 (1.7)
Serebellar hipoplazi	1 (1.7)
Nöbet	1 (1.7)

ASD: Atrial septal defekt, PDA: Patent duktus arteriosus
VSD: Ventriküler septal defekt

Tüm hastalara standart anestezi protokolü uygulandı. Hastalar elektrokardiyografi, non invaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu ve EtCO₂ (soluk sonu karbondioksit basıncı) ile monitörize edildikten sonra inhalasyon indüksiyonu ile spontan solunum korunarak endotrakeal entübasyon yapıldı. İntraoperatif EMG (Elektromyografi) kayıtlarını olumsuz etkilememek için gerekmedikçe nöromusküler bloker kullanılmadı. Zor entübasyon olasılığı için videolarinoskopi ve diğer hava yolu gereçleri hazır bulunduruldu. Anestezi indüksiyonu sırasında 5 (%8.6) hastada zor entübasyon görüldü. Bu hastalardan 4 (%6.9) tanesi oksipital ensefaloselli infantlardı (**Tablo 3**).

Bu oksipital ensefalosel olgularının 2'si dev oksipital ensefaloseldi (**Resim 1**). Oksipital ensefalosellerde öncelikle lateral pozisyonda entübasyon denendi. Lateral pozisyonda güçlük yaşandığında alternatif olarak keseye baskı olmamasını sağlamak ve entübasyonu gerçekleştirmek için hastanın başı masadan dışarı çıkarılarak uygun pozisyon verildi. Tüm hastalarımızda entübasyon başarı ile gerçekleştirildi. Büyük keseye sahip hastalarda radial arter kanülasyonu yapıldı. Periferik venöz erişimler sağlanıp, idrar sondası ve özefagal ısı probu yerleştirildikten sonra hastalara dikkatli bir şekilde silikon yastıklarla desteklenerek prone pozisyonu verildi.

Anestezi idamesi %50 oksijen %50 hava karışımı içinde 0.5 MAC sevofluran, 0.1-0.3 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Bir ensefaloselli infantta intraoperatif kan transfüzyonu gerektiren kanama oldu. 100 ml eritrosit süspansiyonu verildi (**Resim 2**). Cerrahi onarım sonlandığında yeterli solunum çabası gözlenmeyen 16 (%27.6) hasta entübe olarak yoğun bakıma çıkarıldı. Postoperatif 22 (%37.9) hastada

hidrosefali görüldü. Bu hastalardan 17 tanesi şant yerleştirilmek için tekrar operasyona alındı. Toplam biri ensefalosel, diğeri meningosel olmak üzere iki hasta yoğun bakımda kardiyak arrest sonrası kaybedildi (**Tablo 3**).

TARTIŞMA

NTD dünya çapında yılda yaklaşık 300.000 vaka ile en tipik konjenital malformasyonlardır. İnsidansı 0.2-11/1000 canlı doğum arasındadır. Ensefalosel olgularının %90'ı orta hat defekti olup en sık oksiputta (%75) görülür (3). Bizim tüm ensefalosel olgularımızda defekt oksipital yerleşimliydi. Hastaların %60'ında hidrosefali, mikrosefali, ataksi, zihinsel gerilik, büyüme geriliği, görme sorunları, nöbetler, mikrognati, polidaktili, yarı dudak/damak, spina bifida, vertebral anormallikler, renal agenezi, pulmoner hipoplazi, dektrokardi, patent duktus arteriyozus, retina dekolmanı, vitreus dejenerasyonu, korpus kollozum agenezisi, Arnold-Chiari malformasyonu ve Dandy-Walker malformasyonu gibi diğer anormalliklerde bildirilmiştir (4). Bizim olgularımızda da Arnold-Chiari tip 1 ve tip 2 malformasyonu, anal atrezi, kardiyak ve solunumsal problemler, hidrosefali eşlik eden anomalilerdi.

Meningomyelosel ve ensefalosel olgularında anestezi yönetimi için endişe uyandıran en önemli sorun güvenli hava yolu sağlamaktır. Bu vakalarda anestezi indüksiyonu öncesi kapsamlı bir hazırlık gerekir (5). Özellikle oksipital ensefaloselde boyunlarının arkasındaki büyük kese boyun hareketlerini önemli ölçüde kısıtlar (6). Entübasyona izin verecek pozisyonu sağlarken, aynı zamanda laringoskopi sırasında keseye basınç uygulayarak kafa içi basıncını artırmaktan kaçınmak gerekir. Literatürde daha önce önerilen üç yöntemden

Tablo 3. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar

İntraoperatif komplikasyonlar	Meningomyelosel	Ensefalosel	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Zor entübasyon	1 (1.7)	4 (6.9)	5 (8.6)
Transfüzyon gerektiren kanama	-	1 (1.7)	1 (1.7)
Hipotansiyon		1 (1.7)	1 (1.7)
Postoperatif komplikasyonlar			
Ateş	3 (5.2)	-	3 (5.2)
Pnömoni	1 (1.7)	-	1 (1.7)
Yara yeri enfeksiyonu	3 (5.2)	-	3 (5.2)
Sepsis	3 (5.2)	-	3 (5.2)
Mekanik ventilasyon	10 (17.2)	6 (10.3)	16 (27.6)
Hidrosefali	19 (32.8)	3 (5.2)	22 (37.9)
Anemi	5 (8.6)	2 (3.4)	7 (12.1)
Kardiyak arrest	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)



Resim 1. Dev oksipital ensefalosel



Resim 2.

birincisi omuz altına yerleştirilen yastıkçıklar ile keseye baskı oluşmasını önlemek, diğeri ise bebeği masanın ucuna çekip, bir yardımcı bebeğin başını boşlukta tutarken ikinci bir kişinin gövdeyi desteklemesi ile keseyi boşlukta tutmaktır. Bizim de uyguladığımız üçüncü yöntemse lateral dekübit pozisyonunda entübasyon yapılmasıdır (4,7). Videolarinoskopinin bu gibi durumlarda işlemi kolaylaştırdığını ve etkin bir larinks basısı yapılmasını sağladığını düşünüyoruz. Bizim toplam 5 hastamızda entübasyon güçlüğü görüldü. Hastalarımızdan biri meningomyelosele 4 tanesi ise ensefalosel onarımı için opere edilen vakalardı. Meningomyeloseleli bebekler induksiyon ve entübasyon sırasında keseye yırtılması riski taşırlar. Lateral dekübit pozisyonunda ya da daha yaygın olarak sırtüstü pozisyonunda, keseye baskı oluşmayacak şekilde halka şeklinde bir yastıkçıkla keseye etrafı desteklenerek pozisyon vermek gerekir. Meningomyeloseleli bebeklerde lateral ve supine pozisyonunda entübasyon kolaylığını karşılaştıran bir çalışmada yazarlar lateral pozisyonunda entübasyonun hava yolu normal olan hastalar için basit ve hızlı bir yöntem olup, meningomyeloseleli bebeklerde supine pozisyonunda entübasyona güvenli bir alternatif olabileceğini vurgulamışlardır (8).

Meningoseleli bebeklerde biz supine pozisyonunu tercih ettik, ancak ensefaloseleli bebeklerde öncelikle lateral pozisyonunda entübasyon yapmayı denedik. Başarılı olamadığımız bir dev ensefalosel hastamızda supine pozisyonunda ve başı masanın ucunda destekleyerek entübasyonu gerçekleştirdik.

İndüksiyonda nöromusküler bloker kullanımı tartışmalı bir konudur. Bazı yazarlara göre havayolu güvence altına alınana kadar kas gevşetici yapılmaması önerilirken bazıları laringoskopi ile başarılı görüntüleme sırasında endotrakeal tüpü ilerletmeden hemen önce verilmesini tavsiye eder (4,5). Davys ve arkadaşları ise nöromusküler bloker kullanımından kaçınmanın paradoksal olarak respiratuar komplikasyonlarda artışa neden olabileceğini hatırlatmışlardır (9). Biz olgularımızda başlangıçta nöromusküler bloker vermeyi tercih ettik. Özellikle EMG izleminin yapıldığı meningomyeloseleli olgularında nöromusküler bloker kullanmaktan kaçındık. Oksipital ensefalosellerde boyun ekstansiyonunu iyileştirmek için beyin omurilik sıvısı (BOS) drenajı yapılabilir. Ancak hızlı BOS drenajı ventriküllerin ani dekompresyonu ile beyin sapı nükleuslarının traksiyonuna, sonuç olarak kardiyak arreste sebep olabilir (10). Hemodinamik distרבans-tan kaçınmak amacıyla BOS drenajı uygulamayı tercih etmedik. Ensefalosel olgusunun anestezi yönetiminde endişe uyandıran ilk konu güvenli havayolu sağlamak olmakla birlikte tek sorun havayolu değildir. Ciddi kan ve sıvı kaybı, hızlı BOS drenajı sonucu hemodinamik instabilite ve hipotermi anesteziistlerin mücadele ettiği diğer önemli intraoperatif sorunlardır. İntraoperatif süreçte hemodinamik instabilite sıklıkla bradikardi ve hipotansiyon olarak görülür. Geniş diseksiyon, kemik kesilmesi, keseye içerisindeki kan damarları gibi yapılar sebebiyle kan kaybı görülebilir. Büyük miktarda BOS kaybı elektrolit imbalansı ve hemodinamik bozukluklara sebep olabilir (10). Bizim bir ensefalosel

olgumuzda intraoperatif hipotansiyon oluştu. Nörepinefrin infüzyonu ile birlikte sıvı ve kan transfüzyonu ile hipotansiyon tedavi edildi. Meningomyelosele olgularımızda intraoperatif hemodinamik bozukluk görmedik. Ancak literatürde meningomyelosele onarımı sırasında intraoperatif dirençli hipotansiyon ve bradikardi gelişen olgu sunulmuş ve kan ve sıvı uygulamasına rağmen düzelmeyen hipotansiyonun, ani BOS kaçağı sonucu vertebral kolon ile kafa içi kompartman arasında bir basınç gradyanının gelişmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Yazarlar bu durumun beynin herniasyonuna ve dördüncü ventrikül tabanındaki vagal çekirdeklerin gerilmesine yol açmış olabileceğini bildirmişlerdir (11). Bir diğer intraoperatif komplikasyonda lateks alerjisidir. Anestezi altında çoklu prosedürler uygulanan meningomyelosele hastalarında latekse karşı klinik alerji belirtileri geliştirme riski yüksektir. Meningomyelosele tanısı olan hastaların, yüksek sensitizasyon riskinden ve komplikasyonlarından kaçınarak, yalnızca lateks içermeyen prosedürlerden geçmesi gereklidir (12). Bizim olgularımızda lateks alerjisiyle karşılaşılma.

Hipotermi de sıklıkla intraoperatif bir sorundur. Serebral malformasyonun sebep olduğu santral otoregülasyon eksikliği hipotermi oluşumunu kolaylaştırır (13). Biz intraoperatif süreçte alt ısıtıcı battaniye kullanılarak ve ısıtılmış sıvılar uygulayarak hipotermi oluşmasını engelledik. Cerrahi tamamlandığında 42 hasta operasyon odasında ekstübe edilerek yoğun bakıma takip ve tedavisi için devredildi. Anesteziden yeterince derlenmemiş ve spontan solunumu yetersiz olan 16 hasta entübe olarak yoğun bakıma teslim edildi.

Postoperatif komplikasyonlar içerisinde en sık görülen hidrosefaliydi. Literatüre bakıldığında geniş bir defekt alanının çıkarılması sonrası hidrosefali oluştuğu bildirilmektedir (13). Hastalarımızın 22 tanesinde hidrosefali görüldü ve 17 hastaya şant yerleştirildi. Metabolik ve elektrolit bozuklukları, hemodinamik instabilite ve septik şok, bu bebeklerde resüsitasyonu mümkün olmayan kardiyak arrestten sorumlu çeşitli nedenlerdir (14). Bizim solunum yetmezliği ile takip edilen iki hastamız kardiyak arrest sonrası kaybedildi. Diğer hastalarımız haliyle taburcu edildi. Operasyon sonrası hastaların prognozu kesenin nöral komponent içerip içermemesine bağlı olarak değişir. Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların motor ve mental gelişimini değerlendirememektedir.

Sonuç olarak meningomyelosele ve ensefalosele, perioperatif yönetim üzerinde etkisi olan çok sayıda problemle ilişkili olabilir. Zor hava yolu, ilişkili konjenital anomaliler, prone pozisyonu, elektrolit anormallikleri,

hipotermi ve kardiyorespiratuar bozukluklarla başa çıkmak için özel anestezik bakım gerekir. Bu çalışmada meningomyelosele ve ensefalosele onarımı için 58 yenidoğan ve infantın anestezi yönetimindeki deneyimimizi sunduk. Bizim serimizde majör anestezi komplikasyonu görülmedi. Dikkatli preoperatif hazırlık, titiz intraoperatif yönetim başarılı bir anestezi uygulaması için çok önemlidir.

Çıkar Çatışması ve Mali Durum: Mevcut makalenin yazarı herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir. Bu makale için yazar tarafından finansal destek alınmamıştır

Yazar Katkı Beyanı: Tüm bölümler G.G. tarafından yazılmıştır

Etik Onam: Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (24.12.2023 tarih ve Karar No:12).

KAYNAKLAR

1. Ravi KS, Divasha Hassan SB, Pasi R, Mitra S, Kumar R. Neural tube defects: Different types and brief review of neurulation process and its clinical implication. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(12):4383-4390.
2. Ugwuanyi U, Ayogu O, Onobun DE, Salawu M, Mordi CO. Encephalocele: A case series from Abuja, North Central Nigeria. *Cureus.* 2022;17;14(3):e23249.
3. Hamid RK, Newfield P. Pediatric neuroanesthesia. Neural tube defects. *Anesthesiol Clin North Am.* 2001;19(2):219-228.
4. Mahajan C, Rath GP, Bithal PK, Mahapatra AK. Perioperative Management of Children With Giant Encephalocele: A Clinical Report of 29 Cases. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017;29(3):322-329.
5. Yıldırım ZB, Avci E, Torun F, Cengiz M, Cigdem A, Karabağ H et al. Airway management for occipital encephalocele in neonatal patients: A review of 17 cases. *J Neurosci Rural Pract.* 2011;2(2):159-61.
6. Quezado Z, Finkel JC. Airway management in neonates with occipital encephalocele: easy does it. *Anesth Analg.* 2008;107(4):1446.
7. Manhas Y, Chinnan NK, Singh AK. Neonatal airway management in occipital encephalocele. *Anesth Analg.* 2006;103(6):1632.
8. Nagappa S, Sridhara RB, Kalappa S. Comparing the Ease of Mask Ventilation, Laryngoscopy, and Intubation in Supine and Lateral Position in Infants with Meningocele. *Anesth Essays Res.* 2019;13(2):204-208.
9. Devys JM, Mourissoux G, Donnette FX, Plat R, Schaulviège F, Le Bigot P et al. Intubating conditions and adverse events during sevoflurane induction in infants. *Br J Anaesth.* 2011;106(2):225-229.
10. Singh H, Singh D, Sharma D, Tandon MS, Ganjoo P. Perioperative challenges in patients with giant occipital encephalocele with microcephaly and micrognathia. *J Neurosci Rural Pract.* 2012;3(1):68-70.
11. Afroza S, Ali Z, Prabhakar H. Severe systemic hypotension during repair of leaking large Meningocele. *J Anesth.* 2008;22(1):59-60.

12. Yeh WS, Kiohara PR, Soares IS, Carmona MJ, Rocha FT, Galvão CE. Prevalence of sensitivity signals to latex in meningomyelocele patients undergoing multiple surgical procedures. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(1):56-62.
13. Mahajan C, Rath GP, Dash HH, Bithal PK. Perioperative management of children with encephalocele: an institutional experience. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2011;23(4):352-356.
14. Leelanukrom R, Wacharasint P, Kaewanuchit A. Perioperative management for surgical correction of frontoethmoidal encephalomeningocele in children: A review of 102 cases. *Paediatr Anaesth.* 2007;17(9):856-862.

Cerrahi Süreçte Hasta Beslenmesinde Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches in Patient Nutrition During The Surgical Process

Elife KETTAŞ DÖLEK¹, Sevilay ERDEN²

¹ Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Cerrahi travma, oluşturduğu nörohormonal stres yanıtla homeostazı tehdit eden katabolik bir süreç başlatır. Cerrahi travma sonrası derlenme, yalnızca teknik cerrahi becerilere değil, aynı zamanda hastanın metabolik durumunun ve uygun beslenme desteğinin sağlanmasına da bağlıdır. Beslenme, ameliyat sonrası derlenme açısından önemli olmasına rağmen cerrahi hastalarda sıklıkla göz ardı edilmektedir. Açlık ve cerrahi stres, katabolik reaksiyonu başlatarak organ disfonksiyonuna, yara iyileşmesinde gecikmeye, ameliyat sonrası enfeksiyonlara morbidite ve mortalite artışına, hastane yatışında uzamaya ve maliyet artışına neden olmaktadır. Perioperatif süreçte beslenme ile ilişkili komplikasyonların önlenmesinde kanıt temelli doğru beslenme uygulamaları olumlu hasta sonuçlarını desteklemektedir. Ameliyat sürecinde güncel yaklaşımlar ve kanıta dayalı uygulamalar ile hastanın doğru beslenmesi sağlanarak, katabolizmanın azaltılması ve anabolizmanın desteklenmesi ile ameliyat sonrası daha hızlı bir iyileşme sağlanabilir. Cerrahi hastasının beslenmesi multidisipliner bir ekip yaklaşımını gerektirir. Cerrahi stres sürecinin azaltılmasında multidisipliner ekipte anahtar rolü olan hemşireler, güncel beslenme önerileri çerçevesinde hastanın beslenmesini optimal düzeyde desteklemelidirler. Bu derlemenin amacı, cerrahi girişim geçiren hastada beslenme yönetiminin önemini vurgulamak, perioperatif süreçte doğru beslenmeyi güncel uygulamalarla ortaya koymaktır.

Anahtar kelimeler: Beslenme, Cerrahi travma, Hemşire, Kanıt temelli uygulama

Abstract

Surgical trauma initiates a catabolic process which threatens homeostasis with the response of neurohormonal stress which it creates. Resilience after surgical trauma is related not only to technical surgical skills, but also to the patient's metabolic condition and the provision of suitable nutritional support. Nutrition, despite being important for resilience after surgery, is often overlooked in surgical patients. Hunger and surgical stress initiate a catabolic reaction, which causes organ dysfunction, slower wound healing, postoperative infections and an increase in morbidity and mortality, a longer stay in hospital and increased costs. Evidence-based correct nutrition supports positive patient outcomes in the prevention of complications related to nutrition in the perioperative period. Ensuring correct nutrition of the patient by up-to-date approaches and evidence-based practices can allow a quicker postoperative recovery by reducing catabolism and supporting anabolism. Nutrition of surgical patients requires a multidisciplinary team approach. Nurses, who have a key role in the multidisciplinary team in reducing the surgical stress process, should optimally support the patient's nutrition within the framework of current dietary recommendations. The aim of this compilation was to emphasize the importance of nutrition management in patients undergoing surgical intervention, and to set out current practices in correct nutrition in the perioperative period.

Keywords: Evidence based practice, Nurse, Nutrition, Surgical trauma

Yazışma Adresi: Elife KETTAŞ DÖLEK, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, Türkiye

Telefon: 05326586350 **e-mail:** elifeket@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1436-5620, 0000-0002-6519-864X

Geliş tarihi: 09.12.2021

Kabul tarihi: 10.05.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1034634

GİRİŞ

Cerrahi hastasında beslenme, ameliyat sonrası iyileşmede tedavi planının bir parçası olup, hasta sonuçları üzerindeki olumlu etkisi literatür tarafından kanıtlanmıştır (1-4). Cerrahinin başarısı, yalnızca teknik cerrahi becerilere değil, aynı zamanda hastanın metabolik durumunun ve uygun beslenme desteğinin sağlanmasına da bağlıdır (5). Ancak hem gözlemlerimiz hem de literatürdeki çalışmalar, cerrahi hastasının hemodinamik yönetimine dikkat edildiği kadar beslenme ve metabolik hazırlığa yeterince dikkat edilmediğini göstermektedir (3-6). Nitekim, ameliyat geçiren hastaların %24-65'inin yetersiz beslenme riski altında olması bu durumu doğrulamaktadır (7). Ameliyat öncesi yetersiz beslenme; cerrahi alan enfeksiyonlarına, yara iyileşmesinde gecikmeye ve basınç yarası gibi doku perfüzyon bozukluğu komplikasyonlarına yol açmaktadır (7,8-11). Belirtilen komplikasyonlar hastanede ve yoğun bakımda kalış sürelerini uzatarak hem morbiditeyi ve mortaliteyi, hem de tedavi maliyetlerini arttırmaktadır (2,7,10,12-15). Perioperatif süreçte beslenme ile ilişkili komplikasyonların önlenmesinde kanıt temelli doğru beslenme uygulamaları olumlu hasta sonuçlarını desteklemektedir. Bu derlemede, cerrahi girişim geçiren hastada beslenme yönetiminin önemini vurgulayarak,

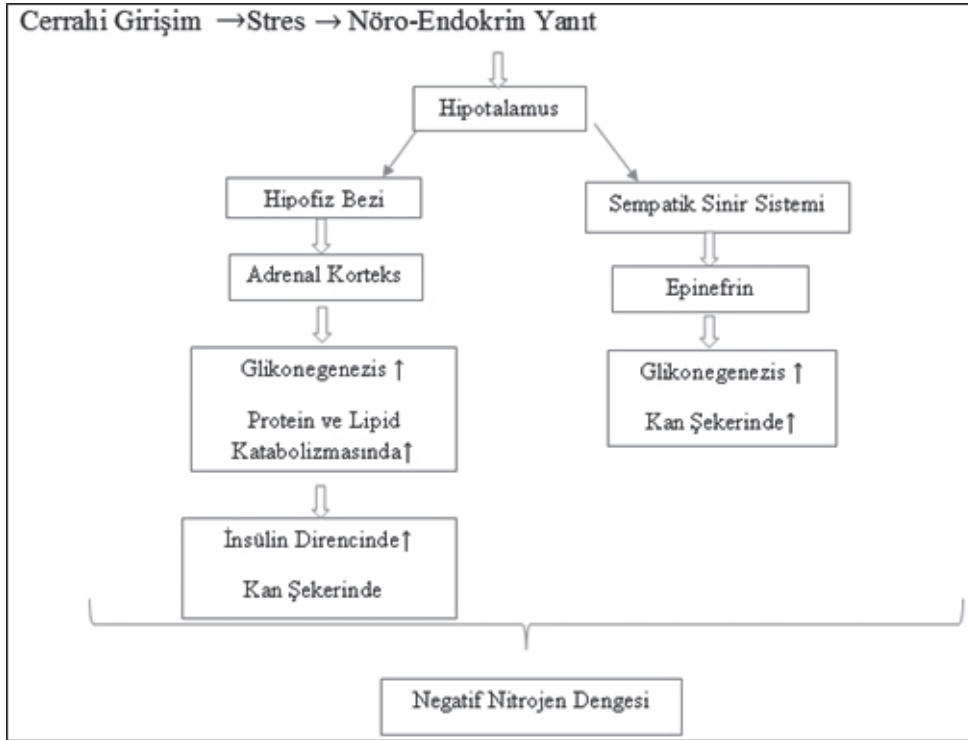
perioperatif süreçte doğru beslenmeyi güncel uygulamalarla ortaya koymak amaçlanmıştır.

Cerrahi Stres ve Beslenme

Cerrahi travma metabolik ve fizyolojik homeostazi tehdit ettiğinden, hücrel dengeyi yeniden kurmak için hormonal, hematolojik, metabolik ve immünolojik değişikliklerle karakterize 'cerrahi stres yanıt' oluşmaktadır (3,13,16) (Şekil 1).

Cerrahi stresle birlikte katabolik bir süreç başlamakta olup, vücudun bazal metabolizma hızı artmakta, nitrojen depolarının kullanılmasını takiben kan glikoz düzeyi, lipid ve protein yıkımı artışıyla birlikte negatif nitrojen dengesi oluşmaktadır. Metabolik durumların merkezinde insülinin anabolik etkisinin azalması yani insülin direncinin gelişmesi yer almaktadır (6,10,14).

Cerrahi süreç ile hastada inflamasyon, protein katabolizması ve nitrojen kayıpları ile gelişen katabolik reaksiyon sonucu, organ disfonksiyonu, yara iyileşmesinde gecikme, ameliyat sonrası enfeksiyonlar, morbidite ve mortalite artışı, hastane yatışında uzama ve maliyet artışı görülmektedir (1,7,10,12). Literatürde yeterli beslenmenin cerrahi stres tepkisini ve dolayısıyla katabolizmayı azaltarak perioperatif süreçte anabolizmayı destekleyip ameliyat sonrası derlenmeyi hızlandırdığı belirtilmiştir (5,17).



Şekil 1. Cerrahi stres yanıt şeması

Ameliyat Sürecinde Beslenme Yönetimi

Cerrahi hastasında beslenme yönetimi için optimal planlama perioperatif dönemi kapsamalıdır (2). Perioperatif beslenme yönetimi, cerrahi stresi, perioperatif komplikasyonları en aza indirerek hastaların iyileşmesini amaçlayan Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme (Enhanced Recovery After Surgery; ERAS) programının en önemli bileşenidir (1,10,18,19).

Ameliyat Öncesi Dönemde Beslenme

Beslenme durumunun değerlendirilmesi ameliyat öncesi hazırlığın önemli bir parçasıdır. Literatürdeki çalışmalar ve gözlemlerimiz, genellikle cerrahi hastalarda beslenme durumunun ameliyat öncesi değerlendirilmediğini göstermektedir (2,20). Oysa elektif major cerrahi girişim geçirecek olan her hastada servise kabulden sonraki ilk 24 saat içinde hastanın beslenme durumu değerlendirilmeli ve malnütrisyon taraması yapılmalıdır. Bu değerlendirmenin amacı yıllardır oluşan beslenme eksikliğini düzeltmek değil, beslenme yetersizliği riski olan hastaları belirleyerek, cerrahi strese karşı en iyi şekilde hazırlamaktır. Yapılan çalışmalar

riskli hastalarda ameliyat öncesi beslenme desteğinin sağlanması ile ameliyat sonrası morbiditenin %50 oranında azaldığını göstermektedir (3,20).

Beslenme taramalarında genellikle Nutrisyonel Risk Skoru (NRS-2002) ve Subjektif Global Değerlendirme (SGD) kullanılmaktadır. SGD, hastanın tıbbi yükünü (kilo kaybı, besin alım değişikliği, gastrointestinal ve fonksiyonel kapasite durumu) ve fiziksel muayene bilgilerini (deri altı yağ kaybı, kas kaybı, ödem, asit) içermektedir. Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ASPEN), NRS-2002 skorlamasının cerrahi hastalarda ameliyat sonrası komplikasyonlar için önemli bir belirleyici olduğunu belirtmektedir. NRS-2002 ile bireylerin yetersiz beslenme düzeylerinin ve malnütrisyon riskinin belirlenmesi amaçlanmaktadır (21,22) (**Tablo 1**). Her parametre için 0 ile 3 arasında bir puan verilmekte, toplam puanın 3 ve üzerinde olması, hastanın yetersiz beslenme riski taşıdığını, bu nedenle bir beslenme tedavisi alması gerektiğini göstermektedir. Toplam skor 3'ün altında ise tarama testinin belirli periyotlarla tekrarlanması gerekmektedir (21,22).

Tablo 1. NRS 2002 Beslenme Risk Taraması

Ön Tarama	Evet	Hayır	
Beden Kitle İndeksi (BKİ) < 20.5 kg/m ²			
Hasta son 3 ayda kilo verdi mi?			
Geçen hafta içinde besin alımında azalma oldu mu?			
Hastada ciddi düzeyde hastalık var mı?			
Bu sorulardan biri EVET ise taramaya devam edilir.			
Tüm cevaplar HAYIR ise hasta haftalık olarak yeniden taranmalıdır.			
Beslenme Durumunda Bozulma	Puan	Hastalık Şiddeti	Puan
Normal Beslenme	0	Normal besin gereksinimi	0
3 ayda > %5 kilo kaybı veya geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	1 (Hafif)	Kalça fraktürü, Özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: Siroz, KOAH, Kronik Hemodiyaliz, Diyabet, Onkoloji	1 (Hafif)
2 ay içinde kilo kaybı > %5 veya BKİ 18.5-20.5 + genel durum bozukluğu veya geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-50'si	2 (Orta)	Majör Abdominal Cerrahi, İnme, Şiddetli Pnömoni, Hematolojik Malignite	2 (Orta)
1 ay içinde kilo kaybı > %5 (3 ayda > %15) veya BKİ < 18.5 + genel durum bozukluğu veya geçen haftaki besin alımı normal ihtiyacının %0-25'i	3 (Şiddetli)	Kafa travması, Kemik iliği transplantasyonu, Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)	3 (Şiddetli)
70 yaş ve üstü ise 1 puan daha eklenir.			

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN), son 6 ayda kilo kaybı >%10-15, BKİ <18.5 kg/m², NRS >5 veya serum albümin <30g/l ise bu durumu “ciddi beslenme yetersizliği” olarak tanımlamıştır (5). Beslenme riskinin kanser cerrahisi sonrası iyileşme üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, NRS-2002'nin ameliyat sonrası komplikasyon oranını öngören bir araç olduğu, NRS puanı yüksek olan hastalarda ameliyat sonrası komplikasyon gelişme riski ile birlikte hastanede kalma süresinin de yükseldiği bildirilmiştir (23). Gillis ve ark. (2018)'nin meta-analizinde, kolorektal cerrahi geçiren hastalarda beslenme hazırlığının tek başına veya bir egzersiz programı ile birlikte hastane kalış süresini kısalttığını belirlemiştir (24).

Ameliyat öncesi beslenme durumunun değerlendirilmesi ve hastaya beslenme desteğinin sağlanması ile ameliyat sonrası iyileşme süreci hızlanmaktadır (1,7,10). ERAS Derneği konuya ilişkin, malnütrisyon riski olan hastalara beslenme taraması yapılmasını ve ameliyat öncesi en az 7-10 gün süreyle tercihen oral yolla beslenme desteği verilmesini önermektedir (Tablo 2). ERAS ayrıca cerrahi stres yanıtın azaltılmasında ameliyat öncesi beslenme desteği olarak özellikle hastanın açlık süresinin kısaltılmasını ve hastaya karbonhidrat yüklemesi yapılmasını vurgulamaktadır (11).

Ameliyat Öncesi Açlık ve Karbonhidrat Yüklenmesi

Ameliyat öncesi hastanın aç bırakılması, aspirasyon pnömonisi riskini önlemek için geleneksel cerrahi uygulamasının bir parçası olmuştur (25). Literatürdeki çalışmalarda uzun süre aç ve susuz bırakılan hastalarda, ameliyat öncesi ve sonrası dönemde metabolik, fizyolojik veya psikolojik açıdan olumsuz etkiler yaşandığı belirlenmiştir (1,25-28). Açlık ameliyat öncesi dönemde; karaciğerde glikojen depolarının azalmasıyla insülin direncinin artmasına, ağız kuruluğuna, yorgunluğa, huzursuzluk, sinirlilik, anksiyete ve baş ağrısı

gibi semptomlara yol açabilmektedir. Ameliyat sonrası dönemde ise; bulantı, kusma, dehidratasyon, sıvı-elektrolit dengesizliği ve hipoglisemi gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (1,26).

Çalışmalar ve gözlemlerimiz hastaların ameliyat öncesi aç kalma sürelerinin belirtilen sürelerden daha fazla olduğunu göstermektedir (29,30). Abebe ve ark. (2016)'nın elektif cerrahide açlık sürelerini inceledikleri bir çalışmada hastaların tamamına yakını (%98.1) gece yarısından itibaren aç bırakıldıklarını belirtmişlerdir. Çalışmada ayrıca, ortalama açlık süresinin katı gıdalar için 15.9±2.5 saat (min:12.0, max:25.3) ve sıvılar için 15.3±2.3 saat (min:12.0, max:22.0) olduğu belirlenmiştir (29). Çakır ve ark. (2018)'nin çalışmasında ise, hemşirelerin tamamı çalıştıkları kliniklerde hastaları gece yarısından sonra rutin olarak aç bıraktıklarını belirtmiş, hemşirelerin %88.6'sı ise gece yarısından sonra hastaların aç bırakılmasının doğru olduğunu ifade etmiştir (30). Hemşirelerin ameliyat öncesi açlık süresi konusunda geleneksel uygulamalara devam ettikleri ve bu uygulamaları doğru olarak değerlendirdikleri göz önüne alındığında, açlık süresiyle ilgili güncel yaklaşımların hasta bakımına yansıtılmasının oldukça önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Güncel rehberler, elektif ameliyattan 2-3 saat öncesine kadar 400 ml, ameliyat öncesi gece yarısına kadar 800 ml karbonhidrattan zengin (%12.5 maltodekstrin) içeren içecek veya berrak sıvı alımını önermektedir (25,30). ESPEN, gece boyunca açlık yerine karbonhidratlı içecek alımının cerrahi süreçte hastanın anabolik duruma geçmesini ve glikojen depolarının dolmasını sağladığını belirtmiştir (5). ERAS (2019) ve ESPEN (2017) rehberlerinde de, çoğu hastada ameliyat öncesi gece yarısından itibaren aç kalmanın gereksiz olduğu, hastalara anesteziden 2 saat öncesine kadar berrak sıvıların, 6 saat öncesine kadar ise katı gıdaların verilebileceği belirtilmektedir (5,11) (Tablo 3).

Tablo 2. ERAS Derneği Önerileri

Ameliyat Öncesi	Kanıt Düzeyi	Öneri Düzeyi
Beslenme taraması yapılması	Düşük	Güçlü
Beslenmenin sağlanması	Orta	Güçlü

Tablo 3. ERAS ve ESPEN Önerileri

Anestezi Öncesi	Kanıt Düzeyi	Öneri Düzeyi
2 saat öncesine kadar karbonhidratlı içecekler dahil berrak sıvılar	Orta	Güçlü
6 saate kadar katı gıdalar	Orta	Güçlü

Literatürdeki çeşitli ameliyat türleri ile yapılan çalışmalarda da rehberlerin önerileri desteklenmektedir. Yapılan bir sistematik analizde, karbonhidratlı içeceklerin insülin direncini azalttığı ve ameliyattan önce 2 saate kadar oral sıvı alımının güvenli olduğu (31), başka bir Randomize Kontrollü Çalışmada (RKÇ) ise, oral karbonhidrat uygulanan grupta daha az insülin gereksinimi olduğu ve kan şekeri düzeyinin normal sınırlarda seyrettiği saptanmıştır (32). Günübürlük ayaktan cerrahi planlanan hastalarla yapılan bir RKÇ'de, hastalara ameliyattan 2 saat öncesine kadar 200 ml karbonhidratlı içecek ile 200 ml saf su verilmiş, hastalarda susuzluk, açlık, kaygı ve yorgunluk değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda karbonhidratlı içeceğin güvenli olduğu, ameliyat öncesi susuzluk ve açlığın neden olduğu rahatsızlığı azalttığı ortaya konmuştur (27). Koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanan hastalarda ise ameliyat öncesi karbonhidrattan zengin içecek alımının ameliyat sonrası ağız kuruluğu, açlık, anksiyete ve kan glukoz düzeyi açısından, deney grubu lehine anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır (33). Liu ve ark. tarafından elektif kraniyotomi uygulanan hastalarda yapılan RKÇ'de de ameliyat öncesi oral karbonhidrat alan ve geleneksel olarak uzun süre aç bırakılan hastalar karşılaştırılmıştır. Ameliyat sonrası deney grubunda; kan glukoz düzeyinin daha kontrollü olduğu, hastaların el kavrama gücünde ve pulmoner fonksiyonlarında daha hızlı bir iyileşme görüldüğü ve hastanede kalış süresinin kontrol grubuna göre daha kısa olduğu belirlenmiştir (34). Elektif cerrahi yapılan hastalarla yürütülen pek çok çalışmada da ameliyat öncesi oral karbonhidratlı içecek uygulamasının olumlu fizyolojik etkilerinin yanı sıra, hastanın anksiyetesini azaltarak memnuniyetlerini arttırdığı kanıtlanmıştır (18,28,31).

Kan Glukoz Yönetimi

Cerrahi travmaya verilen fizyolojik yanıtın bir özelliği, elektif cerrahi sonrası birkaç hafta devam eden insülin direnci ya da ameliyata bağlı olarak ortaya çıkan gerçek olmayan diyabettir. Hiperglisemi, ameliyat sonrası komplikasyonlar için bir risk faktörüdür ve bu nedenle kaçınılmalıdır. Ameliyat öncesi karbonhidrat alımı gibi güncel uygulamalar ile hem metabolik stres hem de ameliyat sonrası insülin direnci minimize edilerek kan glukoz düzeyi kontrol altında tutulmalıdır (11). Diyabetik hastalar ameliyat öncesi iyi hazırlanmalı ve ameliyat sonrası yakından takip edilmelidir. Kan

glukoz düzeyinin 180-200 mg/dl'den yüksek olması hipergliseminin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Güncel rehberler, hiperglisemisi olan hastalarda hipogliseminin gelişmesini engellemek için düzenli kan glukoz izleminin yapılmasını ve kan glukoz düzeyinin 140-180 mg/dl aralığında tutulmasını önermektedir (25,35).

Ameliyat Sırasında Beslenme

Cerrahi süreçte hastanın hemostazını ve doku perfüzyonunu korumak, enerji sağlamak ve immün sistemi güçlü tutmak için ameliyat sırasında beslenme önemlidir. Literatürde ameliyat sırasında enteral beslemenin hastanın kalori açığını düzelttiği, yara enfeksiyonunu azalttığı, gastrointestinal kanlanma ile birlikte oksijen dağıtımını arttırdığı belirlenmiştir (9,11). Carmichael ve ark. (2019) ameliyat sırasında hasta beslenmesinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada, enteral beslenme desteği alan hastaların kalori ihtiyaçlarının en az %80'inin karşılandığını ve hastalarda aspirasyon pnömonisinin gelişmediğini belirlemişlerdir. Ayrıca çalışmada, ameliyat sırasında enteral beslenmenin güvenli ve etkili olduğunu saptamışlardır (36). Ciddi düzeyde yanığı olan hastalarda ameliyat sırasında enteral beslenme durumunun değerlendirildiği bir meta-analizde ise araştırmacılar, ameliyat sırasında hastalarda beslenmeye ilişkin herhangi bir komplikasyon gözlenmediğini, yara enfeksiyonu, pnömoni ve mortalite açısından, ameliyat süresince rutin açlık uygulanan gruba göre anlamlı bir farklılık olmadığını belirlemişlerdir (37). Hem belirtilen çalışmalar hem de klinik deneyimlerimiz, cerrahi travmanın gerektirdiği enerji ihtiyacının karşılanmasında ve travmaya bağlı doku hasarının önlenmesinde ameliyat sırasındaki beslenmenin önemli olduğu yönündedir.

Ameliyat sırası beslenmede bir başka nokta da intraoperatif sıvı volümüdür (10,25). Geleneksel uygulamada batın cerrahisinde, ameliyat sırası intravenöz sıvı uygulamaları ile hastalar günde 3-7 litre sıvı alabilmekteydi. Bu uygulamalar normal gastrointestinal fonksiyonun geri dönmesini geciktirmekte, yara ve anastomoz iyileşmesini bozabilmekteydi. ESPEN ve ERAS, normovoleminin ameliyat sonrası komplikasyonları önemli oranda azalttığını, hastaların hastanede kalma süresini kısalttığını ve bu nedenle özellikle yüksek riskli hastalarda hedefe yönelik sıvı tedavisini önermektedir (10,38) (Tablo 4). Ameliyat sırasında hastanın kardiyak fonksiyonları izlenerek hastaya optimal düzeyde sıvılar, kolloidler ve kristaloidler verilmesi önerilmektedir (25).

Tablo 4. Ameliyat Sırasında Normovolemi ESPEN ve ERAS Derneği Önerileri

Anestezi Sırası	Kanıt Düzeyi	Öneri Düzeyi
Sıfıra yakın sıvı dengesi	Yüksek	Güçlü
Hedefe yönelik sıvı tedavisi	Yüksek	Zayıf

Ameliyat Sonrası Dönemde Beslenme

Geleneksel olarak, ameliyat sonrası berrak sıvılar, yumuşak ve katı gıdalarla yavaş ilerleyen ağızdan beslenme şekli hastalarda beslenme sorunlarının artmasına, iyileşmenin yavaşlamasına ve ameliyat sonrası sonuçların kötüleşmesine yol açmıştır (1). Metabolik homeostazı sürdürmede ameliyat sonrası beslenmenin öneminin anlaşılmasıyla, son yıllarda ameliyat sonrası erken beslenme tercih edilmektedir. Kolorektal cerrahi hastalarıyla yapılan bir çalışmada ameliyattan sonra erken beslenen hastaların (%4.5), geç beslenen hastalara göre (%19.4) daha az komplikasyon yaşadıkları görülmüştür (10). Erken oral veya enteral beslenme ile geleneksel oral gıda alımını karşılaştıran çalışmalar sonucunda ameliyat sonrasında hastaları aç tutmanın hiçbir avantajı olmadığı sonucuna varılmıştır (25,39,40).

Erken beslenmenin amacı, hastanın artmış metabolik faaliyetlerinin optimal sıvı alımı ve besin öğelerinin tam olarak karşılanması ile hızla iyileşmenin sağlanmasıdır. Böylece kas, immun ve bilişsel fonksiyonlar korunarak negatif nitrojen dengesi en aza indirilerek gastrointestinal sistem fonksiyonlarının erken dönemde iyileşmesi sağlanmaktadır (10). Cerrahi sırası ve sonrasında gelişen doku onarım çalışmaları metabolizmayı hızlandırdığı için, cerrahiye takiben gelişen hipermetabolizma hastaların enerji gereksinimini arttırmaktadır. Ameliyat sonrası hastanın kalori ihtiyacı 35-40 kcal/kg/gün ve protein ihtiyacı 1.5-2 g/kg/güne çıkmaktadır. Çalışmalar majör cerrahi sonrası hastaların günlük 4000 kcal ihtiyacı olduğunu vurgulamışlardır (7). Ameliyat sonrası hastaların optimum düzeyde iyileşmesi, dokuların yeniden onarılması için gerekli protein ve kalori ihtiyacı sorgulanmalı ve hastalara yeterli düzeyde besin sağlanmalıdır.

ERAS'ın bileşenlerinden ameliyat öncesi karbonhidrat alımı ve erken beslenme ile sağlanan minimal insülin direnci hiperglisemiye yol açmadan nitrojen dengesinin korunabileceği çalışmalarla gösterilmiştir (35,40). Belirtildiği gibi, erken beslenme ile destek tedavisi, hastalığın şiddetini ve komplikasyonları azaltabilen, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini kısaltan, hasta sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilen proaktif bir tedavi stratejisi olarak görülmektedir (21). ERAS, ASPEN ve ESPEN'in konu ile ilgili önerileri aşağıdaki şekildedir (5,11,21) (Tablo 5).

Kolorektal cerrahide erken ameliyat sonrası oral beslenme desteği kullanımının klinik sonuçlara etkisinin incelendiği retrospektif bir kohort çalışmasında, elektif açık ve laporaskopik cerrahi uygulanan hastalarda erken oral beslenme desteği alan ve almayan hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışmada ameliyat sonrası erken oral beslenme desteği alan grupta enfeksiyon oranında azalma olduğu, ayrıca pnömoni, yoğun bakıma yatış ve gastrointestinal komplikasyon oranlarının beslenme desteği almayan gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır (12).

Herbert ve ark. yaptıkları Cochrane analizinde (n=1437); ameliyattan sonraki ilk 24 saat içinde beslenme desteği alan hastaların, bağırsak aktiviteleri geri dönene kadar hiçbir beslenme desteği verilmeyen hastalara göre hastaneden iki gün daha erken taburcu olduklarını bildirmişlerdir (41). Erken oral beslenmenin üst gastrointestinal cerrahi sonrası klinik sonuçlar üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde, anastomoz kaçağı, pnömoni, nazogastrik tüpün yeniden takılması, tekrar ameliyat olma, yeniden hastaneye yatış ve ölüm oranları analiz edilmiş, erken beslenen grupta geç beslenen gruba göre hastanede kalış süresinin

Tablo 5. Ameliyat sonrası beslenme önerileri

	Kanıt Düzeyi	Öneri Düzeyi
ERAS (2019) 2. saatte oral sıvı, 4. saatte katı gıda	Orta	Güçlü
ASPEN (2016) Ameliyat sonrası 24 saat içinde enteral beslenme başlanmalı	Çok düşük	
ESPEN (2017) Oral alım ameliyattan sonraki saatler içinde başlatılmalı	A	Güçlü Fikirbirliği (%100 Uzlaşma)
Erken ağızdan beslenemeyen riskli gruptaki, kanser cerrahisi, majör baş-boyun, gastrointestinal cerrahi uygulanan, ciddi travması, beyin hasarı olan, malnütrisyonu olan hastalarda ameliyat sonrası 24 saat içinde tüple beslenmeye başlatılmalı	A	Güçlü Fikirbirliği (%97 Uzlaşma)

önemli ölçüde kısa olduğu saptanmıştır (42). Colebatch ve Lockwood elektif kolorektal cerrahi hastalarında ERAS'ın beslenme bakım protokolleriyle geleneksel uygulamayı karşılaştırmış, ERAS grubunda hastanede kalış süresinin 2.5 gün daha kısaldığı belirlenmiştir (43). Erken beslenmenin geleneksel beslenmeye göre etkilerinin değerlendirildiği bir Cochrane derlemesinde, erken oral beslenme grubunda bağırsak seslerinin daha erken, enfeksiyon görülme oranlarının daha düşük ve hasta memnuniyetinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (44). Laparoskopik kolorektal rezeksiyon uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada ise, ERAS protokolü uygulanmayan, ERAS'a göre ameliyat öncesi karbonhidrat uygulanan ve hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası ERAS protokolüne göre beslenen 3 hasta grubu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre, ameliyat öncesi ve sonrası ERAS protokolü uygulanan hastalarda kilo kaybının ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (18). Benzer şekilde, gastrointestinal cerrahi dahil olmak üzere pek çok büyük ameliyattan hemen sonra erken oral beslenme ameliyat sonrası komplikasyonlarda, hastanede kalış süresinde ve maliyetlerde azalma ile ilişkili bulunmuştur (7,39,40). Rehberlerde ve yapılan çalışmalarda konuyla ilişkili olarak, oral alımın bireysel toleransa ve ameliyat türüne göre uyarlanması, oral beslenmeye başlamadan önce riskli grupların değerlendirilmesi ve yetersiz beslenme riski taşıyan hastaların taburculuk sonrası beslenme tedavilerinin devam etmesi önerilmektedir (45).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Malnütrisyon, perioperatif süreçte hasta sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Cerrahi hastasında beslenme desteğinin sağlanması, cerrahi stres yanıtı ve ameliyat sonrası komplikasyonları azaltarak hastanın derlenme sürecini desteklemektedir. Multidisipliner ekibin anahtar personeli konumundaki hemşireler bu süreçte ameliyat öncesi ve sonrası hastaların beslenme durumlarını değerlendirmeli ve ekip iş birliği içinde güncel yaklaşımlara uygun şekilde hastanın beslenmesini sağlamalıdır. Bu bağlamda cerrahi hemşirelerinin beslenme ile ilgili kanıt dayalı güncel yaklaşımları yakından takip etmeleri ve bu kanıt temelli uygulamaları hasta bakımına yansıtmaları önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bisch S, Nelson G, Altman A. Impact of nutrition on enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology. *Nutrients*. 2019;11(5):1088.
2. Gillis C, Wischmeyer PE. Pre-operative nutrition and the elective surgical patient: Why, how and what? *Anaesthesia*. 2019;74(1):27-35.
3. Torgersen Z, Balters M. Perioperative Nutrition. *Surg. Clin North Am*. 2015;95(2):255-267.
4. Mareitte C. Immunonutrition. *Journal of Visceral Surgery*. 2016;152(1):1-2.
5. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623-650.
6. Gillis C, Carli F. Promoting perioperative metabolic and nutritional care. *Anesthesiology*. 2015;123(6):1455-1472.
7. Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, Guilbert S, Kozar R, Pryor A, et al. Perioperative quality initiative (poqi) 2 workgroup. American society for enhanced recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on nutrition screening and therapy within a surgical enhanced recovery pathway. *Anesth Analg*. 2018;126(6):1883-1895.
8. Ali Abdelhamid Y, Chapman MJ, Deane AM. Peri-operative nutrition. *Anaesthesia*. 2016;71(1):9-18.
9. Evans DC, Martindale RG, Kiraly LN, Jones CM. Nutrition optimization prior to surgery. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(1):10-21.
10. Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, Barazzoni R, Deutz NEP, Dhatriya K et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr*. 2020;39(11):3211-3227.
11. Gustafsson UO, Scott MJ, Nygren J, Hunber M, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced recovery after surgery (eras[®]) society recommendations. *World Journal of Surgery*. 2019;43:659-695.
12. Williams D, Ohnuma T, Krishnamoorthy V, Raghunathan K, Sulo S, Cassady BA et al. Impact of early postoperative oral nutritional supplement utilization on clinical outcomes in colorectal surgery. *Perioper Med*. 2020;9:29.
13. Gündoğdu HR. Current approach to perioperative nutrition in the ERAS age. *Clin Sci Nutr*. 2019;1(1):1-10.
14. Yeung, SE, Hilkewich L, Gillis C, Heine JA, Fenton TR. Protein intakes are associated with reduced length of stay: A comparison between Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) and conventional care after elective colorectal surgery. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;106(1):44-51.
15. Zhong JX, Kang K, Shu XL. Effect of nutritional support on clinical outcomes in perioperative malnourished patients: A meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24(3):367-378.
16. Aydoğan MS. Postoperatif dönemde beslenme. *J Turgut Ozal Med Cent*. 2015;22(4):274-275.
17. Kim JY, Wie GA, Cho YA, Kim SY, Sohn DK, Kim SK et al. Diet modification based on the enhanced recovery after surgery program (ERAS) in patients undergoing laparoscopic colorectal resection. *Clin Nutr Res*. 2018;7(4):297-302.
18. Martin L, Gillis C, Atkins M, Gillam M, Sheppard C, Buhler S et al. Implementation of an enhanced recovery after surgery program can change nutrition care practice: A multicenter experience in elective colorectal surgery. *J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(2):206-219.
19. Evans DC, Martindale RG, Kiraly LN, Jones CM. Nutrition optimization prior to surgery. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(1):10-21.
20. Mc Clave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C et al. American society for parenteral and enteral nutrition. guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of critical care medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN*. 2016;40(2):159-211.
21. Reber E, Gomes F, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Nutritional risk screening and assessment. *J Clin Med*. 2019;8(7):1065.

22. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623-650.
23. Dou L, Wang X, Cao Y, Hu A, Li L. Relationship between post-operative recovery and nutrition risk screened by NRS 2002 and nutrition support status in patients with gastrointestinal cancer. *Nutr Cancer*. 2020;72(1):33-40.
24. Gillis C, Buhler K, Bresee L, Carli F, Gramlich L, Culos-Reed N, et al. Effects of nutritional prehabilitation, with and without exercise, on outcomes of patients who undergo colorectal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):391-410.
25. Eti Aslan F, Turkurka Korkmaz E. Cerrahide Hızlandırılmış İyileşme Protokolleri. Ayfer Karadakovan, Fatma Eti Aslan. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım, 5. Baskı, Ankara, Akademisyen Kitapevi. 2020;223-231.
26. Gök F, Van Giersbergen Yavuz M. Ameliyat öncesi aç kalma: Sistemik derleme. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2018;11(2):183-194.
27. Zhang Z, Wang RK, Duan B, Cheng ZG, Wang E, Guo QL et al. Effects of a preoperative carbohydrate-rich drink before ambulatory surgery: A randomized controlled, double-blinded study. *Med Sci Monit*. 2020;26:e922837.
28. Ackerman RS, Tufts CW, DePinto DG, Chen J, Altshuler JR, Serdiuk A et al. How sweet is this? A review and evaluation of preoperative carbohydrate loading in the enhanced recovery after surgery model. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):246-253.
29. Abebe WA, Rukewe A, Bekele NA, Stoffel M, Mompelegi ND, Shifa JZ. Preoperative fasting times in elective surgical patients at a referral hospital in Botswana. *Pan African Medical Journal*. 2016;23(102):1-8.
30. Çakır Karaveli S, Van Giersbergen Yavuz M, Umar Çakır D. Cerrahi hemşirelerin ameliyat öncesi aç kalma ile ilgili uygulama ve bilgi düzeyi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2018;34(1):26-35.
31. Noba L, Wakefield A. Are carbohydrate drinks more effective than preoperative fasting: A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Nurs*. 2019;28 (17-18):3096-3116.
32. Gianotti L, Biffi R, Sandini M, Marrelli D, Vignali A, Caccialanza R et al. Preoperative oral carbohydrate load versus placebo in major elective abdominal surgery (PROCY): A randomized, placebo-controlled, multicenter, phase 3 trial. *Ann Surg*. 2018;267(4):623-630.
33. Şavluk ÖF, Kuşçu MA, Güzelmeriç F, Gürcü ME, Erkılınç A, Çevirme D et al. Do preoperative oral carbohydrates improve postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafts? *Turk J Med Sci*. 2017;19;47(6):1681-1686.
34. Liu B, Wang Y, Liu S, Zhao T, Zhao B, Jiang X, et al. A randomized controlled study of preoperative oral carbohydrate loading versus fasting in patients undergoing elective craniotomy. *Clinical Nutrition*. 2019;38(5):2106-2112.
35. Yazıcı G, Kayserilioğlu G. Cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme protokolleri. Nermin Gürhan, Şengül Yaman Sözbir, Ülkü Polat Ü. Hemşirelik Alanında Kullanılan Kavram Beceri ve Modeller, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 2020;317-330.
36. Carmichael H, Joyce S, Smith T, Patton L, Lambert Wagner A, Wiktor AJ. Safety and efficacy of intraoperative gastric feeding during burn surgery. *Burns*. 2019;45(5):1089-1093.
37. Pham CH, Fang M, Vrouwe SQ, Kuza CM, Yenikomshian HA, Gillenwater J. Evaluating the safety and efficacy of intraoperative enteral nutrition in critically III burn patients: A systematic review and meta-analysis. *J Burn Care Res*. 2020;41(4):841-848.
38. Gündoğdu RH. Cerrahi İyileşmenin Hızlandırılması İçin Modern Teknikler. Fatma Eti Aslan. Cerrahi Bakım: Vaka Analizleri ile Birlikte, 2. Baskı, Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2017;455-470.
39. Birlikbaşı S, Bölükbaş N. ERAS rehberi cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme protokolleri. *Ordu University J Nurs Stud*. 2019;2(3):194-205.
40. Dağistanlı S, Kalaycı MU, Kara Y. Genel cerrahide ERAS protokolünün değerlendirilmesi. *İKSST*. 2018;10:9-20.
41. Herbert G, Perry R, Andersen HK, Atkinson C, Penfold C, Lewis SJ, et al. Early enteral nutrition within 24 hours of lower gastrointestinal surgery versus later commencement for length of hospital stay and postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD004080.
42. Willcutts KF, Chung MC, Erenberg CL, Finn KL, Schirmer BD, Byham Gray LD. Early oral feeding as compared with traditional timing of oral feeding after upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2016;264(1):54-63.
43. Colebatch E, Lockwood C. Enhanced perioperative nutritional care for patients undergoing elective colorectal surgery at Calvary North Adelaide Hospital: A best practice implementation project. *JBIC Evid Synth*. 2020;18(1):224-242.
44. Charoenkwan K, Matovinovic E. Early versus delayed oral fluids and food for reducing complications after major abdominal gynaecologic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD004508.
45. Adiamah A, Lobo DN. Post-discharge oral nutritional supplementation after surgery for gastrointestinal cancer: Real or marginal gains? *Clin Nutr*. 2021;40(1):1-3.

Monosodyum Glumatın Fizyolojik Etkileri

Physiological Effects of Monosodium Glutamate

Ayper BOGA PEKMEZEKMEK¹

¹ Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Mono sodyum glutamat (MSG) 1800'lü yıllardan beri lezzet artırıcı katkı maddesi olarak, işlenmiş ve paketlenmiş tuzlu veya tatlı gıdalarda kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışma MSG kullanımının çok sayıda yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açabileceğini ortaya çıkarmıştır. Son yıllarda MSG kullanımının çok artması gıda güvenliği konusunda endişelerinde artmasına neden olmuştur.

Anahtar kelimeler: Çin restoranı sendromu, E621, MSG, Glutamat, Obezite

Abstract

Monosodium glutamate (MSG) has been used as a flavor-enhancer additive in processed and packaged savory or sweet foods since the 1800s. Many studies have revealed that the use of MSG can lead to many structural and functional disorders. The increase in the use of MSG in recent years has led to increased concerns about food safety.

Keywords: Chinese restaurant syndrome, E621, Glutamate, MSG, Obesity

Yazışma Adresi: Ayper BOĞA PEKMEZEKMEK, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı 01330 Balcalı, Adana, Türkiye

Telefon: 05302921237 **e-mail:** aypbog@cu.edu.tr

ORCID No: 0000-0002-3028-605X

Geliş tarihi: 02.02.2022

Kabul tarihi: 27.02.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1067018

GİRİŞ

Aroma arttırıcılar gıdadaki mevcut tat ve/veya kokuyu arttırarak aromayı daha cazip hale getirmek, orijinal aromayı korumak ve düzeltmek amacıyla kullanılır (1). En çok kullanıldığı ülkeler Çin, Tayland ve Japonya'dır (2). Son yıllarda lezzet artırıcı ve aroma verici olarak monosodyum glutamat (MSG) tüketiminin aşırı arttığı bilinmektedir. Konu ile ilgili sınırlı sayıda ve bazen de birbirine zıt sonuçlar MSG'nin olası etkileri ve toksisitesi ile ilgili korkuyu arttırmıştır.

Bugün *Glutamat -MSG sendromu* olarak tanımlanan *Çin restoranı sendromu* terimi 1960'lardan beri kullanılmaktadır. Bazı insanların Çin lokantasından bir şeyler yedikten sonra yaşadıkları bir grup semptomu (baş ağrısı, cilt kızarması, terleme) ifade eder (1).

Yapılan birçok çalışma MSG'nin hepatotoksik (2,3), nörotoksik (4-11) ve reproduktif endokrin (12) fonksiyon bozukluğu gibi çok sayıda yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açabileceğini ortaya çıkarmıştır. Bir kısım çalışmada ise MSG'nin herhangi bir probleme neden olmadığı sonucuna varılmıştır (14-16).

Bu konudaki bilinmezlik 1993 yılında Biodun ve Biodun tarafından "Baharat mı zehir mi?" adlı makale ile ifade edilmiştir (17).

Glutamatın kimyasal yapısı ve bulunduğu yerler

MSG, normalde vücutta sentezlenen ve proteinli gıdalarda yaygın olarak bulunan, esansiyel olmayan bir amino asit olan glutamatın suda çözünür bir tuzudur. Aynı zamanda amino asit yapısında bir nörotransmitter madde olan glutamat, insan vücudunda doğal olarak üretilir, çoğu dokudaki birçok protein ve peptidin ana bileşenidir. Vücudumuzda, sağlıklı bir insanın metabolizması için ihtiyaç duyulan glutamat miktarı ortalama 50 gram (g)'dır (18,19).

Glutamat, alfa ketoglutarattan glutamat dehidrojenaz enziminin etkisiyle sentezlenir (**Şekil 1**). Sadece L-konfigürasyonundaki serbest formdaki glutamatın lezzet arttırıcı özelliği vardır (20).

Serbest L-Glu, beyinde en çok bulunan aminoasitler ve memeli santral sinir sisteminde (CNS) temel uyarıcı nörotransmitterlerden biridir. G proteinine bağlı metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR'ler) ile uyarıcı etki yapar (21-23).

MSG, proteinden zengin bitkisel ve hayvansal çeşitli ürünlerde bulunur. Domates, mantar, havuç, bezelye, ceviz gibi bitkisel kökenli; parmesan peyniri, yumurta, tavuk, sığır ve domuz eti gibi hayvansal kökenli protein açısından zengin birçok gıda ürününün önemli bir bileşenidir (14,18,19).

MSG, kokusuz, beyaz kristal toz olarak hazırlanıp kullanılır (23). Kimyasal adı: monosodyum glutamate, CAS No. 142-47-2, Molekül ağırlığı: 169.112 g/mol dür (24).

MSG çok çeşitli yiyeceklerde aroma verici ve lezzet artırıcı olarak gıda maddelerine ekstra lezzet vermek için uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (19,24-30). Avrupa Birliğinde kullanımına izin verilen maddeler-"European" kelimesinin baş harfi olan-E kodu alırlar. Her gıda katkı maddesinin uluslararası kabul gören bir numarası vardır. MSG, gıda katkı maddelerinin E listesinde (Avrupa Birliği) E621 olarak lisanslanmıştır (15).

Japonya'da 1909 yılında Ajinomoto adlı bir gıda ve kimya şirketi; tadın özü anlamına gelen AJI(a-zi)-NO-MOTO adı altında MSG üretimine başlamıştır. Bu yüzden MSG, AJI-NO-MOTO olarak bilinmektedir. Bu ürün, glutamik asidin sodyum tuzu olup; %78 glutamik asit, %22 sodyum ve su içermekte olup ticari bir ürün olarak satılmaktadır (31).

İlk olarak yosundan elde edilmesine rağmen, modern ticari MSG, nişasta, şeker pancarı, şeker kamışı veya melasın fermantasyonu ile de büyük miktarda üretilmeye başlanmıştır.

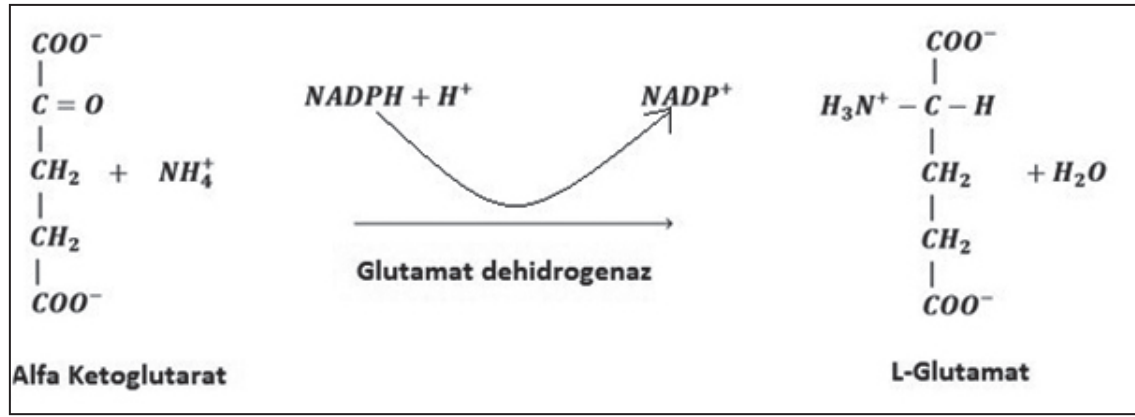
Monosodyum Glutamat (umami) Tarihçesi

Glutamat açısından zengin olan mayalanmış *garum*, antik yunan ve eski Roma'da kullanılmaktaydı (M.Ö 9.yüzyıl). *Garum*, Antik Roma döneminde afrodisyak olduğuna inanılan ve yemeklerde kullanılan bir tür balık sosudur. Roma'da daha yaygın olmasına rağmen Antik Yunanistan'dan gelmiştir (32).

Kaydedilen üretim yöntemlerine göre, şu anda Güneydoğu Asya'da üretilen ve yüksek glutamat içeriğine sahip balık soslarına benzediği düşünülmektedir. Soya sosu da glutamat açısından zengindir (33).

1800'lü yılların sonlarında bir aşçı Paris'te pahalı ve yenilikçi restoranlardan birini açtıktan sonra bu tadı; tuzlu, ekşi, tatlı ve acı tatlarla birleştirerek çeşitli yemekler hazırladı. Ancak, kendisi bu özgün tadın kimyasal kaynağını bilmiyordu (34).

İlk olarak, bir Alman kimyager, Karl Heinrich Ritthausen 1866'da glutamik asidi keşfetmiştir (35). Yıllar sonra 1908 yılında Profesör Kikunae Ikeda, tarafından bulunana kadar tam olarak tanımlanamamıştır. Ikeda, deniz yosunu *Laminaria japonica*'dan beyaz kristal toz (24) olarak ekstrakte ettiği bu tada umami adını vermiştir. Umami Japonca "hoşa giden tat" anlamına gelir. Bu ifade Profesör Kikunae Ikeda tarafından umai "lezzetli" e mi"tat" anlamına geldiği için özellikle seçilmiştir. İnsan dili umami tadının kaynağı olan L- glutamat alıcılarına sahiptir (25).



Şekil 1. Glutamat oluşumu

Umami, tatlı, ekşi, acı ve tuzlu ilaveten 5. tat olarak kabul edilmiştir. Umami, L-glutamat (mutfakla ilgili bilinen form) ve MSG olarak bilinen belirli L-amino asitlerin tadıdır (36-38).

Bilim insanları, umaminin gerçekten temel bir tat olup olmadığını uzun süre tartışmış ve 1985 yılında Hawaii'de ilk kez düzenlenen Umami Uluslararası Sempozyumu'nda Umami terimi ilk kez resmi olarak

glutamatlar ve nükleotidlerin tadını açıklamak için kullanılmıştır. Umami, guanosin monofosfat (GMP) ve inosin monofosfat (IMP) gibi amino asit L-glutamat ve 5'-ribonükleotid tadını temsil etmektedir (39).

Gıda katkı maddeleri dâhil kimyasal maddelerin güvenli kullanımı için çalışan çeşitli kuruluşlar vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Dünyada gıda güvenliği ve insan sağlığı ile ilgilenen çeşitli kuruluşlar ve görevleri

KİMYASAL MADDELERİN GÜVENLİ KULLANIMI İÇİN ÇALIŞAN ULUSLARARASI KURULUŞLAR (Kimyasalların güvenlik yönünden standartlaştırılması ve güvenli tüketimi için)	
FDA (İlaç ve Gıda İdaresi)	Amerika(1906) FDA, Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığına bağlı; gıda, diyet eklentileri, ilaç, biyolojik medikal ürünler, kan ürünleri, medikal araçlar, radyasyon yayan aletler, veteriner aletleri ve kozmetiklerden sorumlu bürodur.
FAO(Gıda ve Tarım Organizasyonu)	Kanada(1948) FAO, açlığı yok etmek ve beslenme şartlarını iyileştirmek amacıyla 1943'te kurulan ve 1946'da Birleşmiş Milletler'in uzmanlık kuruluşu haline gelen bir örgüttür. Açlığa karşı mücadelede çok yönlü etkinlikleri vardır.
WHO (Dünya Sağlık Örgütü)	İsviçre(1948) WHO, Birleşmiş Milletler'e bağlı olan ve toplum sağlığıyla ilgili uluslararası çalışmalar yapan örgüttür.
JECFA (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (Gıda Katkıları FAO/WHO Ortak Uzmanlar Komitesi)	JECFA(1956) FAO, WHO ve her iki kuruluşun üye ülkelerine risk değerlendirmeleri yapan ve ayrıca Codex Alimentarius Komisyonuna (CAC) tavsiyelerde bulunan bağımsız bir bilimsel uzman komitesi olarak hizmet vermektedir
Codeks Alimentarius Komisyonu (KAK)	KAK (1960) Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Teşkilatı (FAO) ve Dünya Sağlık Orgutu) (WHO) tarafından ortaklaşa kurulan ve merkezi Roma'da olan Birleşmiş Milletlere bağlı bir kuruluştur. Görevi dünyada gıda ile ilgili uygulamaların sağlık ve teknoloji yönünden standartlaştırılmasını sağlamaktır. «Kodex Alimentarius Standartları» tüm dünya ülkeleri için güvenilir gıda üretiminde referans dokümandır.
EFSA (The European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Derneği)	EFSA(2002) EFSA, gıda ile ilgili riskler hakkında bağımsız bilimsel tavsiyeler sağlar.

**JECFA; bugüne kadar 2600'den fazla gıda katkı maddesini, yaklaşık 50 kontaminantı ve doğal olarak oluşan toksik maddeleri, 75 veteriner ilaç kalıntısını incelemiştir.

Tablo 2. Gıda güvenliği konusunda önemli bazı terimler

GIDA GÜVENLİĞİNDE KULLANILAN ÇEŞİTLİ TERİMLER	
GRAS (Generally recognized as safe) (Genel olarak güvenli olarak kabul edilen)	Gıdaya eklenen bir kimyasalın veya maddenin uzmanlar tarafından güvenli kabul edildiği Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi unvanıdır.
ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) (ABD ilaç ve Gıda İdaresi), MSG'yi genel olarak güvenli olarak kabul edip-GRAS ünvanı vermiştir	
E KODLARI (EC Code) (Avrupa Birliği Kodu)	Her bir gıda katkı maddesi için Avrupa Birliği tarafından belirlenen kod numaralarıdır. Tüm dünyada bütünlük sağlanması amacıyla her türlü besinin tanımında kullanılır. Her gıda maddesinin bir E kodu vardır. E harfi "Europe (Avrupa)"nın kısaltmasıdır.
MSG, gıda katkı maddelerinin E listesinde (Avrupa Birliği) E621 olarak lisanslanmıştır	
ADI (Acceptable Daily Intake): Günlük alınabilir miktar ADI NOT SPECIFIED (ADI Değeri Belirtilmemiş): Eldeki kimyasal, toksikolojik ve diğer verilere göre çok düşük toksisitesi olan ve teknolojik kullanım limitlerinde JECFA'ya göre insan sağlığı üzerinde zararlı etkisi olmayan katkılar bu gruptadır.	JECFA tarafından maddelerin ADI Değeri belirlenmektedir.
MSG yüksek dozlarda baş ağrısı, karıncalanma ve huzursuzluk hislerine neden olmasına rağmen FDA tarafından, genel olarak güvenli (GRAS-sağlık açısından risksiz)ve ADI değeri belirtilmemiş olarak kabul edilmiştir	

Bir gıda katkı maddesi gıdada yaygın olarak kullanılıyorsa GRAS (Generally Recognized As Safe) listesine dahil edilebilir. Avrupa Gıda Güvenliği Derneği (EFSA) MSG'yi, GRAS olarak kabul etmişse de bazı araştırmacılar, maddelerin GRAS'a dâhil edilme kriterlerinin, gerek bilimsel temelli gerekse deneyime dayalı olarak güncelleme gerektirdiği görüşündedir (40-42) (**Tablo2**).

Gıda ve ilaç dairesi (FDA), MSG'nin herhangi bir etki oluşturmayan güvenli bir madde olduğu onucuna rağmen JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), 1988'de bu katkı maddesi için kabul edilebilir günlük alım miktarı (ADI-Acceptable Daily Intake) ADI'yı 0-120 mg/kg olarak belirlemiştir (18,43). Artan tüketim bu sonuçları doğrulamayı gerektirmiş ve yapılan çalışmaların birçoğunda ADI düzeyini aşan dozlarda MSG tüketiminin zararlı sonuçlara yol açabildiği gösterilmiştir.

Avrupa Birliği 2008'de izin verilen gıda katkı maddelerinin yeniden değerlendirilmesi için yeni bir program hazırlamıştır. Buna göre glutamik asit ve tuzlarının kullanımını her türlü gıda ürünüde 10 mg/kg olarak belirlenmiştir (15,25).

MSG, E gıda katkı maddeleri listesinde E621 olarak belirlenmiş, Türk Gıda Kodeksi, Renklendiriciler ve Tatlandırıcılar Dışındaki Gıda Katkı Maddeleri Tebli-

ğine göre bu miktarın aynı zamanda baharatlarda ve çeşnilerde QS "kuantum satis"i (belirlenmemiş miktar) olarak ifade edilmiştir (15).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi EFSA, 2017 yılında glutamik asitin vücut ağırlığı başına, bir günde izin verilen miktarını tekrar belirleyerek 30 mg/kg'a çıkarmıştır. EFSA ayrıca, kullanıldığında çeşitli semptomlara neden olabilecek miktarları da belirlemiştir. Bunlar insülin artışı (>143 mg/kg), MSG semptom kompleksi (>42.9 mg/kg), kan basıncı artışı (150 mg/kg) ve baş ağrısı (85.8 mg/kg) dır (28).

MSG'nin Aroma Verici Olarak Kullanılması

MSG, lezzet artırıcı ve aroma verici olarak kullanılan maddedir. Piyasada tüm paketlenmiş ve işlenmiş gıdalarda bulunur. Etiketlerde glutamin, glutamat, MSG ve monosodyum glutamat veya E621 kodu olarak yer alırlar.

MSG'nin Etkileri

Son yıllarda lezzet artırıcı ve aroma verici olarak MSG tüketiminin aşırı arttığı bilinmektedir. Bu konudaki az ve sınırlı ve bazen de zıt sonuçlu literatürler MSG'nin olası sonuçları ve toksisitesi ile ilgili korkuyu artırmıştır.

Bu konudaki bilinmezlik 1993 yılında Biodun ve Biodun tarafından “Baharat mı zehir mi?” adlı makale ile ifade edilmiştir (17).

MSG'nin potansiyel toksik ve kanserojen etkilerini araştırmak için birçok çalışma yapılmış ve toksik etkileri olduğu belirtilmiştir (44-47).

Embriyolara Etkisi

Embriyonel/fetal gelişim ve genel sağlık için ADI düzeyinde (0-120 mg/kg) MSG'ye maruz kalmanın zararlı olup olmadığı araştırılan bir çalışmada sıçanda obezite ve tip 2 diyabete sebep olduğu saptanmıştır (30).

Ayrıca birkaç çalışmada gebe hayvanlarda plenta bariyerini aşarak fütusa ulaştığı belirlenmiştir (30,48,49).

Mahaliyana ve ark. (2016) 100-500 mg/L arasındaki MSG dozlarının toksisitesini çalışmış ve kullanılan MSG konsantrasyonlarının zebra balığı (*Danio rerio*) embriyolarında gelişimi olumsuz etkilediğini tespit etmişlerdir (49).

MSG'ye maruz bırakılan gebe Kunming farelerinde (2.5mg/g veya 4.0 mg/g vücut ağırlık) hamileliğinin 17-21. günlerinde MSG'nin seçici alıma yol açtığı ve yavrularda hipotalamik bölgede herhangi bir belirgin nöronal hasar olmadan davranışlar üzerinde önemli etkileri olduğu bulunmuştur (47).

Xenopus laevis embriyoları ile yapılan başka bir çalışmada ise uygulanan MSG'nin ADI (120 mg/dL) değerinin aşılması ile anormal ve ölü embriyo oranlarının arttığı ve embriyolarda kontrollere göre boyca uzamada azalma olduğu gözlenmiştir (50).

Üreme Organları Üzerine Etkileri

Bazı çalışmalar MSG'nin sıçan testisinde toksik etkilere yol açabileceğini göstermiştir; testis kanaması, testis lezyonu gibi önemli problemler, anormal sperm morfolojisi, oligozoospermi gözlenmiştir (17,27,44,45,48,51).

Nörotoksik Etkileri

Beas-Zarat ve ark. (1998), nöronların sinapslar arası boşluklarında glutamat birikiminin nörositotoksik etkilere neden olduğunu bildirmiştir (6).

Bazı araştırmalar, MSG verilen farelerin beyinlerinin intra-serebral ve hipokampal bölgelerinde glutamat konsantrasyonlarında önemli artış ile birlikte, artan anksiyete ve hafıza bozukluğu gibi nöro-davranışsal performans göstergelerinde önemli değişikliklerin gözlendiğini bildirmiştir (52,53).

Düşük dozlarda MSG'nin farelerde davranış değişiklikleri, beyindeki oksidatif stres belirteçleri ve karaciğer enzimleri üzerine etkilerini değerlendiren bir başka çalışmada, fareler 21 gün boyunca oral olarak günlük 100, 250 ve 500 mg/kg MSG'ye maruz bırakılmıştır. Daha sonra hafıza, anksiyete, spontan motor aktivite ve depresyon açısından test edilmişlerdir. Araştırmacılar, MSG'nin beyinde oksidatif stresi indüklediğini ve karaciğer fonksiyonlarını bozduğunu, ancak farelerde düşük dozlarda herhangi bir davranışsal anormallik oluşturmadığını bildirilmiştir (10).

Dal ve ark. (2017), nörotoksik dozun altındaki MSG'nin fare mezenkimal kök hücreler üzerinde sitotoksik etkisi olmadığını saptamışlardır (15).

Obezite Üzerine Etkileri

Diğer bazı çalışmalarda, MSG'nin obeziteye yol açtığı bulunmuştur (18,54,55). Bir çalışmada neonatal farelere doğumdan sonraki belirli günlerde, çeşitli yollarla 3 mg/g MSG verilmiştir. Neonatal farelerin %16'sı sütten kesilmeden ölmüş, hayatta kalanların %90'ı ise obez olmuştur. Ayrıca yeni doğanlara düzenli olarak yapılan enjeksiyonların vücut yağlanmasını %100 artırdığı bulunmuştur (56,57).

Yapılan bir başka çalışmada, 4 mg/g MSG'nin büyüme hormonu salgılayan hücreleri yok ettiğini ve bunun da bebeklikten itibaren adölesan döneme kadar yenilen hazır yiyeceklerin tehlikelerini ortaya koyduğu belirtilmiştir (58). Ayrıca MSG'nin; halsizlik, uyuşukluk, terleme, kızarma, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi çok çeşitli semptomlar (54), atopik dermatit (18), astım, ürtiker, nöropati, ventriküler aritmi ve karın rahatsızlığı (52) gibi çok çeşitli problemlere sebep olduğu da bulunmuştur.

MSG kullanımının olumsuz etkiler yaptığına dair çalışmaların yanında MSG'nin zararlı olmadığına yönelik bazı yayınlarda vardır. Örneğin bir araştırmacı, MSG'nin ne kandaki hipofiz hormonlarına, ne de sinir sisteminin işlevi üzerinde etkisi olmadığına dikkat çekerek, kullanımının güvenli olduğunu belirtmiştir (59).

MSG'nin Sindirim Sistemine Etkileri

Falalieieva ve ark.(2010) yaptıkları bir çalışmada sıçanlarda uzun süreli monosodyum glutamat (MSG) uygulamasının bazal gastrik asit sekresyonu, vücut ağırlığı ve mide mukozası üzerindeki etkisini incelemişlerdir. MSG ile 15 ila 30 mg/kg (1 ve 2 g/kişiyeye eşdeğer) dozlarda 10, 20, 30 günlük beslenmenin mide mukozasında eroziv ve ülseratif lezyonlara ve hidroklorik asit salgısında artışa yol açtığı bulunmuştur. Ayrıca aşırı MSG tüketiminin “Çin Restoranı Sendromu”na ve uzun süreli ve sistemik MSG tüketiminin obeziteye neden olduğu sonucuna varılmıştır (60).

Xu ve ark. (2022)'na göre, MSG yaygın olarak kullanılan bir gıda katkı maddesi olmasına rağmen, güvenliği ve sistemik yan etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır. Bağırsak florasının insan sağlığı ile yakından ilişkili olduğu, MSG tüketiminin bağırsak florasına etki ederek sağlığı bozduğu hususunun belirsizliğini koruduğunu ileri sürerek bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, farklı dozlarda sodyum glutamatın farelerin vücut, bağırsak fonksiyonu ve bağırsak florası üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuçlar, 30 mg/kg MSG'nin serum C-reaktif protein, trimetilamin N-oksit, anjiyotensin II, bağırsak interlökin (IL)-1 β , IL-6, tümör nekroz faktörü- α , salgı IgA ve dışkı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını gösterirken, 1500 mg/kg MSG ise kardiyovasküler hastalık riskini artırmış ve bağırsak yapısı ve florasına zarar vermiştir. Tüm bu bulgular, düşük dozlarda MSG'nin fareler için güvenli olduğunu, bağırsak gelişimini teşvik edip bağırsak florasını düzenleyip probiyotik olarak bazı yararları olabileceğini öne sürmüşlerdir (61).

Peng ve ark. (2018) insanda MSG tüketimi öncesi ve sırasında bağırsak mikrobiyotasının topluluk yapısında önemli bir değişiklik gözlenmediğini belirtmişlerdir (62).

Feng ve ark. (2015) monosodyum L-Glutamat ve diyet yağının, büyüyen domuzlarda (ort.vücut ağırlığı 25 \pm 1.3 kg) bağırsak mikrobiota çeşitliliğini arttırdığını ve özellikle kolonda, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirdiğini bulmuşlardır (63).

MSG'nin Karaciğere Etkileri

Nakanishi ve ark. (2008) yaptıkları bir çalışmada 6 ve 12 aylık fareleri MSG ile muamele etmişlerdir. Muamele sonucunda hepatoselüler karsinomun gelişmesine yol açan NASH (Non-alcoholic steatohepatitis) ve NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) gibi karaciğer patolojileri oluşmuştur. Farelerin MSG ile muamelesinin, insan NAFLD'sine benzeyen steatoz ve steatohepatit ile obezite ve diyabeti indüklediğini ve pre-neoplastik lezyonlarla NASH oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Yazarlar bu sonuçlara göre, MSG'nin güvenlik profilinin yeniden incelenmesini ve potansiyel olarak gıda zincirinden çekilmesini önermişlerdir (64).

Tawfik ve ark.(2012), sıçanlarda, 0.6 ve 1.6 mg/g vücut ağırlığı dozlarında MSG'nin, karaciğer ve böbrek dokusu üzerinde neden olduğu oksidatif strese bağlı olarak karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkiye neden olabileceğini göstermiştir (2).

MSG'nin Böbreklere Etkisi

Sharma (2015), hazırladığı derlemede hayvanlar üzerinde yapılan birkaç çalışmanın, MSG'nin böbrek, karaciğer, beyin, timus gibi çeşitli organlar için toksik olduğunu gösteren çalışmalar olduğunu belirtmiştir.

Ayrıca yayınlanmış verilerin, böbrek fibrozunun kronik MSG tüketimi ile ilişkili olduğunu ve oksidatif stresin böbrek hasarının ana nedeni olduğunu gösterdiğini belirtmiştir (23).

Celestino ve ark.(2021) yaşlanma sırasında böbrek fonksiyonlarındaki düşüş göz önüne alındığında, gönüllü MSG alımının 6 veya 18 aylık erkek farelerin böbrekleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Farelere 2 ay boyunca standart diyete ek olarak su (kontrol grubu), sodyum klorür (%0.3 NaCl) veya MSG (%1 MSG) verilmiştir. Sodyum klorür tüketen genç hayvanlarda proteinüri, hiperfiltrasyon, aquaporin 2'nin artmış ekspresyonu ve atılımı ve fibrozu düşündürülen ilk dejeneratif reaksiyonlar görülürken, MSG tüketen farelerde kontrollere benzer sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen verilere göre, farelerde uzun süreli MSG alımının böbrek üzerinde sodyum klorüre kıyasla daha az etkisi olduğunu, ancak genç hayvanlarda böbrek üzerinde muhtemelen hipertansiyonla ilgili bazı etkilere neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (65).

MSG'nin Kalp-Dolaşım Sistemine Etkileri

Shi ve ark. (2011), 5 yıl boyunca monosodyum glutamat (MSG) alımı ile kan basıncındaki değişiklik arasındaki olası ilişkiyi araştırmak için, Jiangsu Beslenme Çalışmasına (JIN) katılan 1227 Çinli kadın ve erkek verileri analiz edilmiştir. Sonuçlara göre MSG alımı, sistolik (SKB) ve diyastolik kan basıncında (DKB) önemli bir artış gözlenmiştir. Yüksek MSG alımı olan kadınlarda SKB ve DKB'nin daha fazla arttığı saptanmıştır. Ayrıca kronik olarak antihipertansif ilaç kullananlarda, MSG alımı ile DKB'deki artış arasında güçlü bir ilişki olduğu da belirtilmiştir. MSG alımı özellikle kadınlarda ve başlangıçta ya da takipte hipertansiyon ilacı kullananlarda kan basıncını arttırıcı etkilere sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (66).

Hazzaa ve ark. (2020)'a göre MSG, gıda katkı maddesi ve lezzet arttırıcı olarak yaygın olarak kullanılmakta; ancak yüksek dozda MSG tüketimi birçok organda oksidatif strese neden olmakta ve vücut üzerindeki güvenliği ve yan etkileri halen tartışılmaktadır. Bu nedenle, MSG'nin kalp kası fonksiyonları ve yapısı üzerindeki uzun süreli etkilerinin araştırılması çok önemlidir. Yaptıkları çalışmada 40 erkek wistar albino sıçanlar 3 gruba ayrılmıştır. Yedi gün boyunca kontrol grubuna fizyolojik salin, ikinci gruba 4 mg/g vücut ağırlığı/gün dozunda MSG, üçüncü gruba da 6 mg/g vücut ağırlığı/gün dozunda MSG intraperitoneal olarak enjekte edilmiş ve ardından deneyin 45. gününe kadar herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Monosodyum glutamat, vücut ağırlığını, kalp kası kasılma gücünü, yüksek yoğunluklu lipoprotein serum seviyesini ve kalp kasındaki süperoksit dismutaz aktivitesini önemli ölçüde azaltırken, kalp atış hızını, serum toplam kolesterol seviyelerini,

düşük yoğunluklu lipoproteini, triasilgliseritleri önemli ölçüde yükseltmiştir. Ayrıca miyokardiyal dejenerasyona, hücrel infiltrasyona, kalp kasında kollajen birikimine neden olmuştur. Bu çalışma, MSG'nin erkek albino sıçanların kalbinde oksidatif stres, aterogenez ve apoptoz indüksiyonu yoluyla uzun süreli fonksiyonel ve yapısal değişiklikler oluşturduğunu göstermiştir (67).

MSG ile indüklenen toksisitenin etkisizleştirilmesi deneyleri

MSG ile indüklenen testis toksisitesini ortadan kaldırabilmek için C ve E vitaminlerinin birlikte uygulanması, her iki vitaminin -antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri yoluyla sıçanlarda, MSG kaynaklı testis toksisitesini azaltmada sinerjik etki yarattığı saptanmıştır (68,69). Ayrıca sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada C vitamini ve E vitamini takviyesinin hepatik ve renal fonksiyonlar üzerinde MSG'nin neden olduğu oksidatif stresi iyileştirme yeteneğine sahip olduğu da saptanmıştır (2).

SONUÇ

Günümüzde paketlenmiş ve hazır yiyecekler adölesan döneme kadar ve sonrasında çokça tüketildiğinden ve bu durum *geç etki* diye adlandırdığımız bizden sonraki nesli de ilgilendirdiğinden tüketimde dikkatli olunması gerekmektedir. Etiketlerde, glutamin, glutamat, MSG ve monosodyum glutamat veya E621 kodu olarak etiketlenen bu ürünleri tüketirken; günlük izin verilen dozunu aşmamak, hangi ürünlerin veya gıdaların MSG içerdiğini bilmek ve en önemlisi paket üzerindeki etiket okuyup çocuklarımızın günlük beslenmesini buna göre düzenlemek önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Boğa A, Binokay S. Gıda katkı maddeleri ve sağlığımıza etkileri. Arşiv. 2010;19:141.
- Tawfik MS, Al-Badr N. Adverse effects of monosodium glutamate on liver and kidney functions in adult rats and potential protective effect of vitamins C and E. Food Sci Nutr. 2012;3:651-659.
- Eweka AO, Igbigbi PS, Ucheya RE. Histochemical studies of the effects of monosodium glutamate on the liver of adult wistar rats. Ann Med Health Sci Res. 2011;1:21-29.
- Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC et al. Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. J Nutr. 2000;130:1058-1062.
- Samuels A. The Toxicity/Safety of MSG: A study in suppression of information. Account Res. 1999;6:259-310.
- Meldrum B. Amino Acids as Dietary Excitotoxins: A contribution to understanding neurodegenerative disorders. Brain Res Rev. 1993;18:293-314.
- Beas-Zerata, C, Schliebs R, Morales-Villagran A, Feria-Velasco A. Monosodium L-Glutamate-Induced convulsions: Changes in uptake and release of catecholamines in cerebral cortex and caudate Nucleus of Adult Rats. Epilepsy Res. 1989;4:20-27.
- Pelaez B, Blazquez JL, Pastor FE, Sanchez A, Amat P. Lectin histochemistry and ultrastructure of microglial response to monosodium glutamate-mediated neurotoxicity in the arcuate nucleus. Histol Histopathol.1999;14:165-174.

- Arauz-Contreras J, Feria-Velasco A. Monosodium-L-Glutamate-Induced Convulsions-I. Differences in seizure pattern and duration of effect as a function of age in rats. Gen Pharmacol.1984;15:391-395.
- Rivera-Cervantes MC, Torres JS, Feria-Velasco A, Armendariz-Borunda J,Beas-Zarate C. NMDA and AMPA receptor expression and cortical neuronal death are associated with p38 in glutamate-induced excitotoxicity in vivo. J Neurosci Res. 2004;76:678-687.
- Umukoro S, Oluwole GO, Olamijon HE, Omogbiya AI, Eduviere AT. Effect of monosodium glutamate on behavioral phenotypes, biomarkers of oxidative stress in brain tissues and liver enzymes in mice. World J Neurosci. 2015;5:339-349.
- Abdelkader TS, Seo-Na C, Tae-Hyun K, Juha S, Dongso K, Park JH. Teratogenicity brain aromatase-induction of monosodium glutamate in estrogen-responsive mosaic transgenic zebra fish Danio rerio. Afr J Biotechnol. 2016;11(48):10816-10823.
- Natalie AI, Kelsey M, Heather I, Wilkins DA, Linseman D. Nutraceutical antioxidants as novel neuroprotective agents. molecules. 2010;15:7792-7814.
- Husarova V and Ostatnikov D. Monosodium glutamate toxic effects and their implications for human intake: A Review. JMED Res. 2013;2013:12.
- Dal S, Arslan S, Nurol NK, Göktepe T, Çoban ZD, Altaylı E ve ark. Nörotoksik dozun altındaki monosodyum glutamatın fare mezenkimal kök hücreler üzerinde sitotoksik etkisi yoktur CMJ Original Research. 2017;39(3):525-530.
- Park J-H and Tae-Saeng Choi T-S. Subcutaneous administration of monosodium glutamate to pregnant mice reduces weight gain in pups during lactation. Lab Anim. 2016;50(2):94-99.
- Biodun D and Biodun A. "A Spice or Poison? Is Monosodium Glutamate Safe for Human Consumption?" National Concord. 1993; p. 5.
- Walker R, Lupien JR. The safety evaluation of monosodium glutamate. J Nutr. 2000;130(4S Suppl):1049-1052.
- Kalapanda MA. Chapter 13: Monosodium glutamate in foods and its biological effects. In: Piližota V (ed) Ensuring Global Food Safety: Exploring Global Harmonization. Jamestown, London, 2009; pp 217-224.
- Uslu D, Tosun H. Glutamik asit üretimi ve genel kullanım alanları. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi.2013;8(2),18-28.
- Pin JP, R Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. Neuropharmacol. 1995;34(1):1-26
- Storto M, de Grazia U, Battaglia G, Felli MP, Maroder M, Gulino A et al. Expression of metabotropic glutamate receptors in murine thymocytes thymic stromal cells. J Neuroimmunol.2000;109(2):112-120.
- Sharma A. Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: A mini-review. J Biomed Sci. 2015;22:93.
- Al-Agili ZH. The effect of food additives (Monosodium Glutamate - MSG) on human health-A Critical Review. Journal of AlMaarif University College.2020;31(1):362-368.
- Beyreuther KK, Biesalski HK, Fernstrom JD, Grimm P, Hammes WP, Heinemann U et al. Consensus meeting: monosodium glutamate-an update. Eur J Clin Nutr. 2007; 61:304-313.
- Jinap S, Hajeb P. Glutamate. Its applications in food and contribution to health. Appetite.2010;55(1):1-10.
- Hamza RZ, AL-Harbi MS. Monosodium glutamate induced testicular toxicity and the possible ameliorative role of vitamin E or selenium in male rats. Toxicol Rep.2014;1:1037-1045.
- EFSA 27. (2017). Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4910>.
- Von Diemen V, Trindade MRM. Effect of the oral administration of monosodium glutamate during pregnancy and breast-feeding in the offspring of pregnant Wistar rats. Acta Cir. Bras. 2010;25:1.
- Eweka AO, Igbigbi PS, Ucheya RE. Histochemical Studies of the effects of monosodium glutamate on the liver of adult wistar rats. Ann Med Health Sci Res. 2011;1:21-29.

31. Ninomiya K. Umami: A universal taste. *Food Rev Int.* 2002;18(1):23-38.
32. Yoshida Y. Umami taste and traditional seasonings. *Food Rev Int.* 1998; 14: 213-246.
33. Umami.Vikipedi ansiklopedi.2012; <https://tr.wikipedia.org/wiki/Umami>.
34. Plimmer RHA. In *The Chemical Constitution of the Protein* 2nd Edn (eds R.H.A. Plimmer and F.G. Hopkins) 114 (Longmans, Green and Co., United State;2012).
35. Boron W, Boulpaep EL. *Medical Fizyoloji*.3.Baskı. Konu 15:Duysal sinyal aktarımı. Medipres, Malatya;2019.
36. Yamaguchi S. Basic properties of umami and effects on humans. *Physiol Behav.* 1991;49:833-841.
37. Yamaguchi S, Ninomiya K. Umami and Food Palatability. *J Nutr.* 2000;130:921-926.
38. The 1st International Symposium on Umami Taste/Hawaii, USA) 05/04/1985(accessed in 9 Ocak 2022). <https://www.srut.org/acten/714/>.
39. Hartung T, Hoffmann S, Stephens M. Food for thought... Mechanistic validation. *Altex.* 2013;30(2):119.
40. Burdock GA, Carabin IG, Griffiths JC. The importance of GRAS to the functional food and nutraceutical industries. *Toxicol.* 2006;221(1):17-27.
41. Barraç L, Murphy M, Tran N, Petersen B. Chemistry, manufacturing and exposure assessments to support generally recognized as safe (GRAS) determinations. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016;79(2):99-104.
42. Samuels A. The toxicity/safety of processed free glutamic acid (MSG): A study in suppression of information. *Accountability Res.* 1999;6(4):259-310.
43. Walker R, Lupien JR. The safety evaluation of monosodium glutamate. *J Nutr.* 2000;130(4S Suppl):1049-1052.
44. Das R, Ghosh S. Long term effects of monosodium glutamate on spermatogenesis following neonatal exposure in albino mice—a histological study. *Nepal Medical College journal: NMCJ.* 2010;12:149-153.
45. Igwebuikwe UM, Ochiogu IS, Ihedinihu BC, Ikokide JE, Idika IK. The effects of oral administration of monosodium glutamate (MSG) on the testicular morphology and cauda epididymal sperm reserves of young and adult male rats. *Veterinarski Arhiv.* 2011;81:525-534.
46. Rodriguez-Sierra JF, Sridaran R, Blake CA. Monosodium glutamate disruption of behavioral and endocrine function in the female rat. *Neuroendocrinology.*1980;31(3):228-235.
47. Yu T, Zhao Y, Shi W, Ma R, Yu L. Effects of maternal oral administration of monosodium glutamate at a late stage of pregnancy on developing mouse fetal brain. *Brain Res.*1997;747(2):195-206.
48. Von Diemen V, Trindade MRM. Effect of the oral administration of monosodium glutamate during pregnancy and breast-feeding in the offspring of pregnant Wistar rats. *Acta Cir Bras.* 2010;25(1):37-42.
49. Mahaliyana AS, Fasma MFA, Alahakoon AMTB, Wickrama GMGMM. Toxicity effects of monosodium glutamate (MSG) on embryonic development of zebrafish (*Danio rerio*); A promising model to study excitotoxins. *Int J Sci Res Publ.* 2016;6(3):2250-3153.
50. Boga Pekmezekmek A, Emre M, Tunc E, Sertdemir Y. L-Glutamic acid monosodium salt reduces the harmful effect of lithium on the development of *Xenopus laevis* embryo. *Environ Sci Pollut Res.* 2020;27:42124-42132.
51. Alalwani A. Monosodium glutamate induced testicular lesions in rats (histological study. *Middle East Fertil Soc J.* 2014;19(4):274-280.
52. Narayanan SN, Kumar RS, Paval P, Nayak S. Effect of ascorbic acid on the monosodium glutamate-induced neurobehavioral changes in periadolescent rats. *Bratislavské lekárske listy-Bratisl Med J.* 2010;111:247-252.
53. López-Pérez SJ, Ureña-Guerrero ME, Morales-Villagrán A. Monosodium glutamate neonatal treatment as a seizure and excitotoxic mode. *Brain Res.* 2010;1317:246-256.
54. Nigg JT, Holton K. Restriction and elimination diets in ADHD treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2014;23:937-953.
55. Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Al Rabiah R, Inglis A, Andres BL et al. Interactive effects of neonatal exposure to monosodium glutamate and aspartame on glucose homeostasis. *Nutr Metab (Lond).*2012;9:58.
56. Aktoprak M. Monosodyum glutamat (MSG) kaynaklı oksidatif stresde eritrosit asetilkolin esteraz ve nitrik oksit değişikliklerinin önemi; melatoninin rolü. T.C. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi. Kasım 2015, Kayseri.
57. Bunyan J, Murrell EA, Shah PP. The induction of obesity in rodents by means of MSG. *Br J Nutr.* 1976;35:25-28.
58. Chevassus H, Renard E, Bertrand G, Mourand I, Puech R, Molinier N et al. Effects of oral monosodium (L)-glutamate on insulin secretion and glucose tolerance in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:641-643.
59. Henry-Unaeze HN. Update on food safety of monosodium l-glutamate (MSG). *Pathophysiology.* 2017;24(4):243-249.
60. Falalieieva TM, Kukhars'kyi VM, Berehova TV. Effect of long-term monosodium glutamate administration on structure and functional state of the stomach and body weight in rats. *Fiziol Zh.* 2010;56(4):102-110.
61. Xu J, Tang M, Liu Y, Xu J, Xu X. Safety assessment of monosodium glutamate based on intestinal function and flora in mice. *Food Sci Hum.* 2022;11(1):155-164.
62. Peng QN, Huo DX, Ma C, Jiang S, Wang L, Zhang J. Monosodium glutamate induces limited modulation in gut microbiota. *J Funct Foods.*2018;49:493-500.
63. Feng ZM, Li TJ, Wu L, Xiao DF, Blachier F, Yin YL. Monosodium L-glutamate and dietary fat differently modify the composition of the intestinal microbiota in growing pigs. *Obes Facts.*2015;8:87-100.
64. Nakanishi Y, Tsuneyama K, Fujimoto M, Salunga TL, Nomoto K, An J-L. Monosodium glutamate (MSG): A villain and promoter of liver inflammation and dysplasia. *J Autoimmun.* 2008;30(1-2):42-45.
65. Celestino M, Balmaceda Valdez V, Brun P, Castagliuolo I, Mucignat-Caretta C. Differential effects of sodium chloride and monosodium glutamate on kidney of adult and aging mice. *Sci Rep.*2021;11(1):481.
66. Shi Z, Yuan B, Taylor AW, Dai Y, Pan X, Gill TK et al. Monosodium glutamate is related to a higher increase in blood pressure over 5 years: findings from the Jiangsu Nutrition Study of Chinese adults. *J Hypertens.* 2011;29(5):846-853.
67. Hazzaa SM, El-Roghy ES, Abd Eldaim MA, Elgarawany GE. Monosodium glutamate induces cardiac toxicity via oxidative stress, fibrosis, and P53 proapoptotic protein expression in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(16):20014-20024
68. El -Kotb SM, El-Ghazouly DE, Ameen O. The potential cytoprotective effect of Vitamin C and Vitamin E on monosodium glutamate-induced testicular toxicity in rats, Alexandria *J Med.* 2020;56(1):134-147.
69. Nayanatara A, Vinodini N, Damadar AB, Ramaswamy C, Sabarinath PS, Bhat M et al. Role of ascorbic acid in monosodium glutamate mediated effect on testicular weight sperm morphology and sperm count in rat testis. *J Chin Clin Med.* 2008;3:1-5.

Altmış Beş Yaş ve Üzeri Erişkinlerde Pnömonokok Bağışıklaması ve Ülkemizdeki Pnömonokok Aşı Uygulamaları: Derleme

Pneumococcal Immunization in Adults Aged 65 and Over and Pneumococcal Vaccine Applications in Our Country: Review

Fatma ÖZARSLAN¹, F.Nur Baran AKSAKAL²

¹ Çankaya 3 No'lu Aile Sağlığı Merkezi, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Sorunu ortaya çıkmadan önlemek şüphesiz tedaviye göre kolay ve ucuz bir yöntemdir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinin esasını oluşturan koruyucu sağlık hizmetlerinden aşılama, aşı ile önlenebilir hastalıkların önlenmesi ve bu hastalıklara bağlı kayıpların azaltılabilmesi için olmazsa olmazdır. Yaşlılarda ve yüksek riskli erişkinlerde önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan pnömonokok enfeksiyonlarına karşı ülkemizde uygulanan iki tip aşı vardır: konjuge pnömonokok aşısı ve polisakkarid pnömonokok aşısı. Erişkinlerde pnömonokok aşılarının yararı kanıtlanmış olmasına rağmen aşı uygulanma oranları hedeflenen düzeyde olmadığı için iyileştirme çalışmalarına ihtiyaç vardır. Birinci basamak çalışanları başta olmak üzere aşı uygulayıcılarının eğitilmesi ve farkındalığının artırılması, topluma aşılardan yararları ve olası riskleri hakkında yeterli bilgi verilmesi, sağlık kontrollerinin ve kayıtların düzenli olması, aşılardan yeterli miktarda ve ücretsiz olarak sağlanması gerekmektedir.

Bu derleme erişkinlerde pnömonokok aşı uygulamalarında mevcut durumu gözden geçirmek ve aşılanma oranlarını arttırmak için yapılması gereken uygulamaları vurgulamak amacıyla yazılmıştır.

Anahtar kelimeler: Bağışıklama, Pnömonokok aşısı, Yaşlılık

Abstract

Preventing the problem from occurring is undoubtedly an easy and inexpensive method compared to medical treatment. Vaccination of preventive health service, based on the basis of primary health care services, is essential for the prevention of vaccine-preventable diseases and for reducing the losses associated with these diseases. There are two types of vaccines applied in our country against pneumococcal infections that cause significant morbidity and mortality in the elderly and high-risk adults: conjugate pneumococcal vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. Although the benefit of pneumococcal vaccines has been proven in adults, some further studies are needed because the rates of vaccination are not at the targeted level. It is necessary to train and raise awareness of vaccine practitioners, especially primary care staffs to provide the community with sufficient information about the benefits and possible risks of vaccines, to have regular health checks and records, and to provide vaccines in sufficient quantities and free of charge.

This review was written to review the current situation in pneumococcal vaccine applications in adults and to emphasize the practices that need to contribute to increase vaccination rates.

Keywords: Aging, Pneumococcal vaccines, Vaccination

Yazışma Adresi: Fatma ÖZARSLAN, Çankaya 3 No'lu Aile Sağlığı Merkezi, Ankara, Türkiye

Telefon: 05058906933 **e-mail:** drfatmayavuz@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-4136-2668, 0000-0002-8624-3307

Geliş tarihi: 04.03.2022

Kabul tarihi: 11.04.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1082905

AŞININ ÖNEMİ

Enfeksiyon hastalıklarından korunmak için kişisel hijyen, temiz içme suyu, atıkların kontrolü gibi genel koruyucu sağlık uygulamaları yanında aktif veya pasif immünizasyon ile sağlanan bağışıklama önemli bir yer tutmaktadır. Aşılama (aktif immünizasyon) enfeksiyon hastalıklarından korunmada en etkili ve ucuz yöntemdir (1,2).

Çocukluk döneminin ayrılmaz parçası olarak görülen aşılamaya uygulamaları erişkinlerde çoğu zaman ihmal edilmektedir. Ülkemizde birinci basamak sağlık hizmetlerinde uygulanmakta olan Aile Hekimliği performans sistemi çocukluk dönemindeki aşılamaların yakından izlenmesini mecbur kılmaktayken aynı detaylı çalışma erişkin aşılaması için atlanmaktadır (3).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre ABD'de her yıl aşı ile önlenbilir pnömokok, influenza, hepatit B gibi hastalıklardan 50 binden fazla erişkin ölmektedir. Erişkinlerin büyük çoğunluğu morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmasına rağmen kendileri için gerekli olan aşıların farkında değildir (4).

Toplum sağlığı açısından hayati öneme sahip aşılar çocukluk döneminde bir program dâhilinde başarı ile yürütülmekte iken erişkin aşıları herhangi bir program dâhilinde olmayıp yeterli oranda ilgi görmemektedir.

Çocukluk döneminde yapılan bazı aşıların koruyuculuklarının zamanla azalması ve bağışıklığı sürdürülebilirlik için hatırlatma dozlarına gerek olması, çocukluk döneminde aşılamamın tamamlanmaması, yeni geliştirilen aşılar, mesleki ve davranışsal olarak bazı aşı ile önlenemez hastalıklar için risk altında olma, yaşın ilerlemesi ve kronik hastalıklar nedeniyle bazı enfeksiyon hastalıklarına duyarlılığın artması ve bu hastalıkların ağır, ölümcül seyretme olasılığı gibi nedenlerle erişkin dönemde de aşılamaya gerekmektedir (4).

Bu nedenle bağışıklama hizmetleri yaşam bütünlüğü ve yaşamın her döneminde sağlık hizmeti anlayışı ile sadece çocukluk çağını değil tüm yaşam dönemlerini içine alacak şekilde sürdürülmelidir. Buna "Yaşam Boyu Bağışıklama" yaklaşımı denir. Bu yaklaşımda çocukluk çağında başlayan bağışıklama hizmetlerinin, kesintiye uğramadan yetişkin ve yaşlılık döneminde de devam ettirilmesi hedeflenmektedir (5).

Ülkemizde erişkinlere yönelik aşı uygulamaları, bazı risk gruplarıyla sınırlıdır. Bunlar gebelik, askerlik, seyahat, hac ve işe giriş gibi durumlar, erişkin tetanoz aşılaması, Hepatit-B aşılaması, sağlık çalışanı ve 65 yaş ve üzerindeki gibi özel gruplarda aşı uygulamaları şeklinde sıralanabilir. Bu kapsamda erişkinlerde yaş gruplarına göre önerilen aşılar ve dozları **Tablo 1**'de özetlenmiştir (2,6,7).

Tablo 1. Erişkin Yaş Gruplarına Göre Önerilen Aşılar (2,6,7)

Yaş grubu		19-21	22-26	27-49	50-59	60-64	65≤
Aşı							
İnfluenza		Yılda 1 doz					
Td/ TDaP		Td rapeli olarak 1 doz TDaP, sonra her 10 yılda bir Td rapeli					
Su Çiçeği		2 doz (1 ay arayla)					
HPV	Kadın	3 doz (0,1-2,6. ay)					
	Erkek	3 doz (0,1-2,6. ay)	3 doz (0,1-2,6. ay)				
Zona						1 doz	
KKK		1 ya da 2 doz					
Pnömonokok	PCV13						1 doz
	PPSV23	1 ya da 2 doz (5 yıl arayla)					1 doz
Meningokok		1 ya da fazla doz					
Hepatit A		2 doz (0, 6. ay)					
Hepatit B		3 doz (0, 1, 6. ay)					
Hib		1 ya da 3 doz (4 hafta arayla)					
		Önceden bağışıklanmamış ve bu yaş grubunda olan tüm bireyler (aşı kartı ve enfeksiyonu geçirdiğine dair kanıt olmaması).					
		Başka bir risk faktörü varsa (medikal, mesleki, yaşam tarzı ya da diğer endikasyonlar).					
		Öneri yok.					

Td: Tetanoz-difteri, Tdap: Tetanoz-difteri-aselüler boğmaca, Hib: Haemophilus influenzae tip b aşısı, HPV: Human papilloma virüs aşısı, PCV13: Konjuge pnömokok, PPSV: Polisakkarit pnömokok, KKK: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak

NÜFUSUN YAŞLANMASI VE YAŞLI NÜFUSTA AŞILAMANIN ÖNEMİ

“Sağlıklı Yaşlanma” olarak adlandırılan bir bireyin yaşamı boyunca devam eden birincil koruma için yapılan müdahaleler artan küresel sağlık sorunlarının üstesinden gelmede anahtar rol oynamaktadır. Bu açıdan aşılama, sağlıklı beslenme ve egzersiz birincil korumada önemlidir. Yetişkin aşılama çalışmaları çoğu gelişmiş ülkede hedeflenen düzeyin altındadır. Özellikle yaşlı bireylerde aşıyla önlenebilir hastalıklar sağlık ve sağlık hizmetleri kaynakları üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır.

Yaşam Boyu Bağışıklama Yaklaşımının her yaştan yetişkinin optimal aşılama sağlanarak ileriki yaşlarda morbidite ve mortaliteyi azaltması beklenir (8). Dünya çapında yaşlı nüfus, yaşam beklentisinin artması ve doğurganlık hızındaki azalma ile hızla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2015 yılında %12 olan 60 yaş üzeri nüfusun 2050’de neredeyse iki kat artarak %22 olacağını belirtmektedir (9). Ülkemizde 65 yaş ve üzeri nüfus 2018’de %8.8 iken bu yaş grubunun 2023 yılında %10.2; 2030 yılında %12.9; 2040 yılında %16.3; 2060 yılında %22.6 ve 2080 yılında %25.6 olacağı öngörülmektedir (10). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 verilerine göre ülkemizde son beş yılda yaşlı nüfus %21.9 artmıştır (11).

Bu artışın devam edeceği öngörülmekte olup yaşlılara ilişkin hizmetlerin önemi artmıştır. Ülkemiz yaşlı nüfusun hem sayısal hem de oransal artışı nedeniyle uluslararası sınıflandırmalar bakımından yaşlı toplumlar sınıfına dâhil olmuştur (10). Sağlık hizmetlerindeki gelişme ile birlikte yaşlı nüfusta ciddi sakatlıklar azalmış, kronik hastalık yükü ve hastane başvuru sayıları artmıştır (12).

Streptococcus pneumoniae’nin yol açtığı invaziv pnömokok hastalıkların yükünden bahsedecek olursak; ABD’de yapılan bir çalışmada 2004 yılında pnömokok hastalıklarına bağlı 4 milyon hastalık epizodu, 22.000 ölüm, 445.000 hospitalizasyon, 774.000 acil servis başvurusu, 5 milyon poliklinik viziti yaşandığı ve 4.1 milyon antibiyotik reçetesi yazıldığı tahmin edilmiştir. Tüm bunların direkt maliyeti 3.5 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (13). ABD’de son sürveys raporlarına göre 2014 yılında 28.000 invaziv pnömokokal hastalık ve 2900 ölüm raporlanmıştır (14). ICD-10 ana tanı gruplarına göre 2018 yılında ülkemizde solunum sistemi hastalıkları (J00-J99) nedeniyle hastane yatışları ilk sırada yer almaktadır (15). İleri yaşlarda enfeksiyonlara eğilimin artması nedeniyle alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) sık görülmekte ve pnömonide mortalite %30-57 arasında değişmektedir (16). TÜİK 2019 verilerine göre ilk üç ölüm nedenleri sırasıyla dolaşım

sistemi hastalıkları (%38.5), iyi ve kötü huylu tümörler (%20.0) ve solunum sistemi hastalıklarıdır (%12.5). Enfeksiyonlar ise ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır (11).

Alt solunum yolu enfeksiyonları önlenebilir hastalık ve ölüm nedenleri arasında olmasına rağmen dünyada ölüm nedenleri arasında 5. sıradadır. Son 10 yılda alt solunum yolu enfeksiyonları 5 yaş altında azalırken 70 yaş üstü erişkinlerde artmıştır. Bütün yaşlarda ASYE nedenli ölümlerin %55.4’ü pnömokok pnömonisidir (17).

PNÖMONİ VE AŞI ÇEŞİTLERİ

Pnömoni olgularına sıklıkla enfeksiyöz etkenler neden olmakta fiziksel ve kimyasal nedenlere ise nadiren rastlanmaktadır. Son yıllarda enfeksiyon hastalıklarından ölümler azalırken pnömoni nedenli ölümler artmaktadır. ABD ve İngiltere’de ölüm nedenleri sıralamasında 6. sıradadır (18). Pnömoni tüm dünyada önemli ölçüde hekim başvuruları, tedavi giderleri, iş-okul günü kaybı ve ölümlere neden olmaktadır. Pnömoni insidansı yaşla birlikte artmakta olup yaşlılarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (19). Toplum kökenli pnömonilerin yaklaşık yarısına Streptococcus pneumoniae neden olmaktadır. Pnömonokların neden olduğu hastalıklar bakteriyemik olmayan pnömoni, otitis media ve sinüzit gibi, mukoza enfeksiyonu da denen, “invazif olmayan” pnömokok hastalıkları ve bakteriyemik pnömoni, menenjit, septik artrit ve sepsis gibi, bakterilerin, kan, beyin-omurilik sıvısı (BOS), sinovya sıvısı, plevra ve periton boşluğu gibi normalde steril olan bölgelerden izole edildiği “invazif” pnömokok hastalıklarıdır (İPH) (20,21). Bakteriyemik olmayan pnömokok pnömonisi daha sık görülmekte olup toplumda gelişen pnömoniler nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık %30’undan sorumludur ve halk sağlığı açısından erişkinlerdeki en önemli pnömokok hastalığıdır (22-24).

Pnömokok hastalığının, yaşlı erişkinlerde ve komorbiditeleri olanlardaki yükü, bununla ilişkili morbidite ve mortalitesi bu kişilerde hastalığın önlenmesini önemli bir hedef haline getirmiştir. Pnömoni ya da İPH geçirmesi riskini artıran bir sorunu olan ya da hastalığın ciddi bir seyir göstermesi beklenen tüm erişkinler için pnömokok aşılması önerilir (25-27).

Streptococcus pneumoniae’nin kapsülündeki farklılıklara bağlı olarak 90’dan fazla farklı pnömokok serotipi tanımlanmıştır. Pnömonokların kapsül polisakariti en önemli virülans faktörüdür. Tüm dünyada görülen enfeksiyonlardan 20 serotip sorumludur. Yetişkinlerde ciddi enfeksiyonlardan sorumlu serotipler 14, 3, 9, 19, 1, 6, 23 ve 7’dir.

PNÖMOKOK AŞILARI

Pnömonokok aşısı için 1911'de çalışmalar başlamış, 1940'larda penisilinlerin bulunmasıyla aşı çalışmalarına ilgi azalmıştır. Antibiyotiklere direnç gelişmesi ve tedaviye rağmen ölümlerin görülmesi sonrasında aşı çalışmaları hız kazanmış ve ilk polivalan polisakkarit pnömokok aşısı 1977'de ABD'de lisans almıştır. Polisakkarit aşının çocuklarda immunojenik olmaması, etkinliğinin az ve kısa süreli olması nedeniyle 2000 yılında konjuge pnömokok aşısı geliştirilmiştir (28).

Ülkemizde uygulanan polisakkarit (PPA 23) ve konjuge (KPA 13) olmak üzere iki tip aşı vardır. İnvaziv pnömokok enfeksiyonlarından sorumlu serotiplerin %90'dan fazlasını kapsayan polisakkarit aşı içerisinde 23 farklı serotip mevcuttur (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Polisakkarit pnömokok aşısının invaziv pnömokok enfeksiyonlarına karşı etkinliği %50-85 arasında bildirilmiştir (5). Kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, diyabet, kronik karaciğer hastalığı, sigara ve alkol bağımlılığı bu aşının tek başına uygulanabileceği risk gruplarıdır (28).

Konjuge aşı on üç (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14,18C, 19A, 19F, 23F) serotip içermektedir. Konjuge aşının ise invaziv pnömokok enfeksiyonlarına karşı etkinliği %75, pnömokoksik pnömoneyi önlemede %45 etkili olduğu bildirilmiştir. Polisakkarit aşı T lenfosit bağımlı bağışık hafıza oluşturmazken, konjuge aşı T lenfosit bağımlı bağışık hafıza oluşturabilir. Bu nedenle daha geniş bir bağışıklık yanıtı için konjuge aşı sonrası polisakkarit aşısı uygulanması en etkin yöntemdir (5). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri (CDC)'nin 2019 erişkin aşılama önerilerine göre; 65 yaş ve üzeri kişilerde 1 doz konjuge pnömokok aşısı ve konjuge aşıdan en az 1 yıl sonra, son polisakkarit pnömokok aşısından en az 5 yıl sonra 1 doz polisakkarit pnömokok aşısı önerilmektedir (29).

Ülkemizde erişkinler için 13 valan konjuge pnömokok aşısı (KPA 13) ve 23 valan polisakkarit pnömokok aşısı (PPA23) ruhsatlandırılmıştır. PPA23 erişkinlerde yıllardır kullanılmakta olup 2008'de 7 valan konjuge pnömokok aşısı (KPA7) çocuklarda kullanılmak üzere Genişletilmiş Bağışıklama Programı'na alınmıştır; aşıda yer almayan bazı serotiplerin neden olduğu enfeksiyonların artması üzerine daha fazla serotip içeren 2 yeni aşı geliştirilmiş ve kullanım için ruhsat almıştır. Bunlar 7 valanlı aşısındaki suşlara ilave olarak 1. 5 ve 7F serotipleri yanında tiplendirilemeyen Hemophilus influenza'nın D proteinini içeren 10 valanlı aşı ve 10 valanlıdaki pnömokoklara ilave olarak 3, 6A ve 19A serotiplerini içeren on üç valanlı aşıdır. Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nda 2011'de KPA7 yerini KPA13'e bırakmıştır (7).

KPA13 ≥50 yaşındaki erişkinler için 2011'de Avrupa Birliği'nde European Medicines Agency (EMA) tarafından İnvaziv Pnömonokok Hastalığının (İPH); ABD'de ise Food and Drug Administration (FDA) tarafından hem İPH hem de pnömoninin önlenmesi için ruhsatlandırılmıştır (30-32). Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)'nun 17.06.2016 tarihli genelgesi, yüksek risk altındaki tüm erişkinlere ve sağlıklı ≥65 yaşındaki erişkinlere KPA13'ün de ücretsiz olarak uygulanmasını sağlamıştır. Bu genelgede, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) önerileriyle büyük ölçüde örtüşen pnömokok aşılarının hem altta yatan kronik hastalığı olan ≥19 yaşındaki erişkinlere hem de sağlıklı ≥65 yaşındaki erişkinlere uygulanması kararlaştırılmıştır (7,33). ACIP, 2014'ten beri bir risk grubunda olup olmadığına bakılmaksızın 65 yaş ve üzerindeki erişkinlere herhangi PPA23 ile birlikte KPA13'ün uygulanmasını önermektedir. Yapılan immünojenisite çalışmalarında KPA sonrasında PPA uygulanmasının her iki aşıda ortak olan serotiplere karşı daha iyi yanıt geliştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle ACIP tarafından iki aşının birden önerildiği durumlarda önce KPA13'ün uygulanması tavsiye edilmektedir (34).

Konjuge aşı erişkin yaş grubunda kemik iliği nakil hastaları dışında bir doz olarak uygulanır, hatırlatma dozu önerilmemektedir (35). Polisakkarit aşı ise en az 5 yıl ara ile en fazla 3 kez tekrarlanabilir. Son dozun 65 yaşından sonrasında yapılması önerilmektedir. Antikor titrasyonlarının çabuk yükselmesinin istendiği ağır immünsüpresyon yaratan durumlar, BOS kaçağı, kohlear implant, aspleni gibi durumlarda konjuge aşı ve polisakkarit aşı arasında 8 hafta olmalıdır. Bunlar dışında iki aşı en az bir yıl ara ile uygulanır. Konjuge aşı uygulaması polisakkarit aşıyla bağımlı değildir, bu nedenle kesinlikle atlanmamalı ya da ertelenmemelidir (5).

Konjuge pnömokok aşılarının uygulanmasından sonra serotip değişimi gözlemlenmiştir ve ek serotipler içeren yeni nesil konjuge aşılar geliştirilmektedir (36). 15 valanlı V114 13 valanlı konjuge pnömokok aşısının içerdiği serotiplere ek olarak 22F ve 33F serotiplerini içeren 15 valanlı konjuge aşıdır. 22F ve 33F serotipleri invaziv pnömokok hastalıklarına neden olma potansiyeline sahiptir. Faz 3 çalışmalarına devam edilen V114 aşısının ardından PPSV23'ün uygulanmasının iyi tolere edildiği ve 50 yaşındaki sağlıklı yetişkinlerde PCV13'ün ardından PPSV23 uygulaması ile karşılaştırılabilir anti-kor cevabının geliştirildiği tespit edilmiştir (37).

KPA13'ün tüm bileşenlerini ve invaziv pnömokok hastalığına neden olan 7 serotipi (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) içeren 20 valanlı konjuge pnömokok aşısı çalışmaları devam etmektedir (38).

Ülkemizde 65 yaş ve üzeri kişilere konjuge pnömokok aşısı Aile Hekimleri tarafından Aile Sağlığı Merkezlerinde ücretsiz olarak uygulanmaktadır. Polisakkarit pnömokok aşısı Sağlık Uygulama Tebliği kapsamında tanımlanan risk gruplarına reçete edilmekte eczanelerden SGK ödeme kapsamında temin edilmektedir.

ERİŞKİN VE YAŞLI BAĞIŞIKLAMASINDA SORUNLAR

İmmün sistemde ilerleyen yaşla birlikte değişiklikler olur. Bu değişiklikler başta bulaşıcı hastalıklar olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar, kanserler ve kardiyovasküler hastalıklarda artışa neden olur. Yaşlı popülasyonda artmış morbidite ve mortaliteden sorumlu tutulan bağışıklık sisteminin azalan işlevi "immünosens" olarak tanımlanır (39,40). Bu yaş grubunda morbidite ve mortalite sebebi olan durumlardan hastayı korumak için bağışıklamanın önemi açıktır (41).

Ülkemizde aşı uygulamaları zorunlu değildir. Bu nedenle kişilerin bağışıklama hizmetlerinden faydalanmak istemesi birçok faktörden etkilenmektedir. Erişkin aşılanma oranlarının istenen düzeye ulaşmadığı bilinmektedir. Toplumda ve sağlık bakımı verenlerde bilgi eksikliği, aşılardan güvenirliliği konusundaki korkular, aşılanma hizmetinin farklı birimlerden alınabilmesi, hizmete ulaşmada güçlük yaratan lojistik sorunlar, aşı sağlanmasındaki kısıtlılıklar ve aşılanma fırsatlarının kaçırılması aşılanma oranlarının düşük olmasının başlıca nedenleri olarak gösterilmektedir (7). 65 yaş ve üzeri kişilerin bağışıklama hizmeti alma nedeni genellikle sağlık personelinin tavsiyesi, medyadan ya da bir yakınından duyma, başka ülkeye seyahat şeklindedir. Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında bebeklik ve çocukluk dönemindeki aşılarla verilen önem ve birinci basamak hekimlerinin performans kaygısı; toplumda aşılardan sadece çocukluk döneminde uygulandığı, bu dönem dışında uygulanan aşılardan ücretli olduğu ve herkese uygulanamayacağı yanılgısına neden olmaktadır.

Birinci basamak sağlık kuruluşlarına aşılardan aylık dağıtımının yapılması nedeniyle aile hekimleri yeteri kadar erişkin aşısı depolamamaktadır. Önceliğin bebek aşılardan verilmesi, sağlık çalışanlarının erişkin aşılanma konusunda yeteri kadar bilgi sahibi olmaması, konjuge ve polisakkarit aşılardan uygulama sırasının bilinmemesi gibi nedenler poliklinik başvurusu sırasında karşılaşılan 65 yaş ve üzeri nüfusta pnömokok aşılardan uygulanma fırsatının kaçırılmasına neden olmaktadır. Kişilerin eczanelerden ücretli olarak temin ettikleri ya da birinci basamak dışındaki sağlık kuruluşlarında uygulanan aşılar genellikle sağlık bilgi sistemlerine işlenmemekte bu da kişilerin aşı takiplerinin yapılamamasına neden olmaktadır.

65 YAŞ VE ÜZERİ NÜFUSTA AŞI KARARSIZLIĞI

Ülkemizde 65 yaş ve üzeri nüfusun sosyal medya ve görsel basından kolay etkilenmesi son yıllarda aşı uygulamalarına karşı bir direnç oluşturmuştur. Aşılar hakkında yeterli bilgiye sahip olmayan sağlıklı 65 yaş ve üzeri kişiler aşının içeriğinde bulunan kimyasal maddelerin insan sağlığına zararlı olduğu ve bitkisel besinlerle doğal yollardan hastalıklardan korunmanın mümkün olduğu söylemlerine inanmaktadır. Aşı kararsızlığı ile mücadelede; yapılan çalışmalarda hekim ve sağlık çalışanlarının, aşı uygulanacak bireylerle iyi bir iletişim kurmasının ve güven sağlamanın, aşı konusundaki tereddütleri gidermede en etkin yollardan biri olduğunu göstermektedir. Ayrıca, aşı ve etkileri konusunda yapılan bilimsel çalışmaların ışığında toplumun bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesinde kitle iletişim araçlarının ve sosyal medyanın kullanılması, "aşı karşıtlığı" ile mücadelede büyük katkı sağlayacaktır (42).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Erişkinlerde pnömokok aşılanması, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan pnömokok hastalıklarını önlemede maliyet etkin bir uygulamadır. Aile hekimleri özellikle 65 yaş ve üzeri yaş grubuna sağlık hizmetlerinin sunumunda önemli bir yer tutmaktadır. 65 yaş ve üzeri nüfusa aile sağlığı merkezlerinde ücretsiz uygulanan pnömokok aşılardan talebin yüksek olması beklenmektedir. Buna rağmen istenen hedeflere ulaşamaması düşündürücüdür. Erişkinlerde istenen aşılanma hedeflerine ulaşmak için eksikliklerin tespiti ve farkındalık yaratmak önemlidir. Bu hedef doğrultusunda kamuoyu bilinci oluşturulmalı toplumun bu konudaki korku ve kuşkuları giderilmeli, hizmet sunumu ve hizmete erişim kolaylaştırılmalıdır. Sağlık personelinin erişkin bağışıklama konusunda bilgi düzeyini arttırmak için hizmet içi eğitimler verilmelidir. Medya desteği artırılarak aşı karşıtı grup ve görüşlerle mücadele edilmelidir. Toplumda aşılardan sadece çocuklar için olduğu kanısını değiştirmek için risk grubundaki kişiler başta olmak üzere erişkin aşılanması konusunda hekimler tarafından gerekli bilgilendirmeler yapılmalıdır. Aile hekimlerinin erişkin aşı uygulamaları için yeteri kadar aşıya ulaşmaları sağlanmalı lojistik aksamalar en aza indirilmelidir. Risk grubundaki kişilerin sağlık sunucularına her başvurusu fırsat olarak değerlendirilip aşılarla ilgili bilgilendirme yapılmalı ve aşılanma ücretsiz ulaşabileceği anlatılmalıdır. Birinci, ikinci ve üçüncü basamak hizmet veren tüm sağlık birimlerinde aşılardan uygulanabilmesi sağlanmalıdır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Yazarlar aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkı Oranı: Yazarlar makaleye eşit katkı sunduklarını beyan ederler

KAYNAKLAR

- Akkaya N, Camcıoğlu Y, Gür E, Öztürk R. Çocuk ve Erişkinlerde Aşılama. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2010;71:7-9.
- Baran Aksakal FN, Koçak C, Uğraş Dikmen A, Altun B, Büyükdemirci E. Ankara'da aile sağlığı merkezlerine başvuran 18 yaş üstü kişilerin erişkin aşılmasına ilişkin bilgi, tutum ve davranışlarının araştırılması. Flora İnfeksiyon Hastalık ve Klin Mikrobiyoloji Derg. 2018;23(3):124-134.
- Recommended Vaccines by Disease. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/vaccines-diseases.html>. (Erişim tarihi:12 Şubat 2020.)
- Yardımcı B, İneli B, Akdeniz M. Erişkinlerde aşılama. Klin Tıp Aile Hekim. 2016;8(2):29-47.
- Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu [Internet]. <https://www.ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri> (Erişim tarihi: 06.02.2020).
- Toprak D, Köksal İ, Sargın M., Akan H. Erişkin aşılması, uygulamadaki sorunlar ve çözüm önerileri, aile hekimlerinin erişkin aşılamaındaki rolü. Türkiye Aile Hekim Derg. 2018;22 (3):166-174.
- Şenol E, Azap A, Erbay A, Çavuş S, Karakuş R, Acar A. Erişkin bağışıklamasının hedefindeki aşılarından biri olarak pnömokok aşısı: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu Klimik Dergisi.2018; 31:Özel Sayı 2-18.
- De Gomenoro E, Del Giudice G, Doherty T.Challenges in Adult Vaccination. Ann Med. 2018;50(3):181-192.
- Beard JR, Officer A, De Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP et al. The World Report on Ageing and Health: A Policy Framework For Healthy Ageing. The Lancet. 2016;387 (10033): 2145-2154.
- Karakuş B. Türkiye'de Yaşlılara Yönelik Hizmetler, Kurumsal Yaşlı Bakımı ve Kurumsal Yaşlı Bakımında İllerin Durumu. Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 2018.
- Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistik Veri Portalı. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Search/Search?text=%C3%B6l%C3%Bcm%20nedenleri&dil=1>. (Erişim tarihi:12 Şubat 2020.)
- WHO | 10 facts on ageing and health. Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/ageing/en/> (Erişim Tarihi:12 Şubat 2020.)
- Huang SS, Johnson KM, Ray GT, Wroe P, Lieu TA, Moore MR et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. vaccine. 2011;29:3398-3412.
- Streptococcus pneumoniae, Active Bacterial Core Surveillance Report. Emerging Infections Program Network. Centers for Disease Control and Prevention. 2014.
- Başara BB, Soyutun Çağlar İ, Aygün A. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018. Ankara, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2018:140.
- Alp E, Yıldız O, Aygen B, Şahin S, Doğanay M. Yaşlılarda Toplum Kaynaklı Alt Solunum Sistemi İnfeksiyonları:69 Hastanın Değerlendirilmesi. Flora İnfeksiyon Hastalık ve Klin Mikrobiyoloji Derg. 2005;10(4):195-200.
- GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of The Global, Regional and National Morbidity, Mortality, and Aetiologies of Lower Respiratory Tract Infections in 195 Countries: A Systematic Analysis For The Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis. 2017;17:1133-1161.
- Özlu T. Toplum Kökenli Pnömoniler: Tanı Tedavi ve Korunma. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005;1(46):1-12.
- Dogan C, Cetin O, Kiral N, Sarac G, Salepci B. İleri Yaş Pnömoni Olgularının Analizi ve Tedavi Başarısına Etkili Faktörler. Eurasian J Pulmonol. 2014;16(2):94-98.
- Cilloniz C, Amaro R, Torres A. Pneumococcal Vaccination. Curr Opin Infect Dis. 2016;29(2):187-196.
- Drijckoning JJ, Rohde GG. Pneumococcal Infection in Adults: Burden of Disease. Clin Microbiol Infect. 2014;20 (Suppl. 5):45-51.
- Sanford M. Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (13-valent, adsorbed): In Older Adults. Drugs. 2012;72(9):1243-1255.
- Sings HL. Pneumococcal Conjugate Vaccine Use in Adults-Addressing an Unmet Medical Need For Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. Vaccine. 2017;35(40): 5406-5417.
- Isturiz RE, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jodar L, Webber C, Sings HL et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine Use in Adults. Expert Rev Vaccines. 2016;15(3):279-293.
- Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, Moutschen M, Reinert RR, Welte T. Pneumococcal vaccination: What have we learnt so far and what can we expect in the future? Eur J Clin Microbiol InfectDis. 2015;34(1):19-31.
- Castiglia P. Recommendations For Pneumococcal Immunization Outside Routine Childhood Immunization Programs in Western Europe. Adv Ther. 2014;31(10):1011-1044.
- Chavanet P. Pneumococcus infections: Is the burden still as heavy? Med Mal Infect. 2012;42(4):149-153.
- Pinkbook. Pneumococcal Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases, CDC. Published September 25, 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html> (Erişim Tarihi:19 Mart 2020.)
- Adult Immunization Schedule by Vaccine and Age Group | CDC. Published February 6, 2020 Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html> (Erişim tarihi:12 Şubat 2020.)
- Durando P, Faust SN, Fletcher M, Krizova P, Torres A, Welte T. Experience with Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (Conjugated to CRM197 Carrier Protein) in Children and Adults. Clin Microbiol Infect. 2013;19(Suppl. 1):1-9.
- Pallotta A, Rehm SJ. Navigating Pneumococcal Vaccination in Adults. Cleve Clin J Med. 2016;83(6):427-433.
- Sings HL. Pneumococcal Conjugate Vaccine Use in Adults-Addressing An Unmet Medical Need For Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. Vaccine. 2017;35(40): 5406-5417.
- Aşıyla Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı. Aşı İle Önlenebilir İnvaziv Bakteriyel Hastalıklar Sürveyansı Genelgesi. 15.12. 2016 Tarih ve 21001706/131.12 Sayı. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2016.
- Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(34): 944-947.
- Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal vaccination strategies. An update and perspective. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(6):933-944.
- Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, Williams-Diaz A, Gakhar V, Sterling TM et al. Safety and immunogenicity of 15-valent

- pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Hum Vaccines Immunother.* (2019) 15:530–539
37. Song JY, Chang CJ, Andrews C, Diez-Domingo J, Oh MD, Dagan R et al. Safety, tolerability and immunogenicity of V114, A 15-Valent Pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: A Randomized Phase III Trial (PNEU-PATH) *Vaccine* 2021;15;39(43):6422-6436.
 38. Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age. *Clin Infect Dis.* 2021;5;73(7):1489-1497.
 39. Pawelec G. Age and Immunity: What is “Immunosenescence”? *Exp. Gerontol.* 2018;105:4–9.
 40. Güleç M. Yaşlılık ve İmmün Sistem. *Türkiye Klin Geriatr.* 2015;1:1-7.
 41. Koldaş ZL. Vaccination in The Elderly Population. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017;5:124-127.
 42. Gür E. Aşı Kararsızlığı - Aşı Reddi. *Türk Pediatri Arş.* 2019;54(1):1-2.

Disfaji ile Prezente Olan Plummer-Vinson Sendromu

Plummer-Vinson Syndrome Presenting With Dysphagia

Ali GÖKÇE¹, Burcu GÖKÇE¹, Ahmet UYANIKOĞLU²,

¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Özet

Plummer-Vinson sendromu (PVS), disfaji, demir eksikliği anemisi ve özofagusta web ile karakterize nadir görülen bir sendromdur. Katı ve sıvı gıdaları yutma güçlüğü, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, kilo kaybı şikayetleri ile polikliniğimize başvuran, PVS teşhisi konulan, gastroskopik balon dilatasyonu yapılan ileri yaş kadın hasta ve PVS ile ilgili kısa bir derleme sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Anemi, Gastroskopi, Plummer-Vinson sendromu

Abstract

Plummer-Vinson syndrome (PVS) is a rare syndrome characterized by dysphagia, iron deficiency anemia, and esophageal web. A brief review about PVS and an elderly female patient who admitted to our outpatient clinic with complaints of difficulty in swallowing solid and liquid foods, fatigue, nausea, vomiting, and weight loss, diagnosed with PVS and underwent gastroscopic balloon dilatation is presented.

Keywords: Anemia, Gastroscopy, Plummer-Vinson syndrome

Yazışma Adresi: Ali GÖKÇE, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Telefon: 05534934877 **e-mail:** draligokce91@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-8813-713X, 0000-0001-5282-3381, 0000-0003-4881-5244

Geliş tarihi: 27.04.2021

Kabul tarihi: 14.02.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.928677

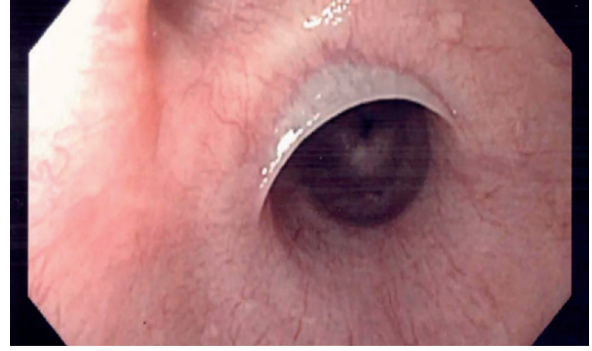
GİRİŞ

Plummer-Vinson sendromu (PVS), disfaji, demir eksikliği anemisi ve özofagusta web ile karakterize bir sendromdur (1). Bu sendroma, üst yemek borusunda şüpheli spazm veya anormal angülasyon varlığında demir eksikliği ve disfaji vakalarını kaydeden iki Mayo Clinic doktoru Henry Stanley Plummer (1874-1936) ve Porter Paisley Vinson'un (1890-1959) adı verilmiştir (2). PVS nadir görüldüğünden hastalığın epidemiyolojisi, patogenezi veya tedavisinin etkinliği konusunda çok az ilerleme kaydedildi. İnsidansı veya prevalansı bilinmemekle birlikte, gelişmiş ülkelerde demir eksikliğindeki dünya çapındaki azalma nedeniyle PVS azalmış görünüyor. Kadınlarda çok daha yaygındır (Kadın/Erkek=8.5/1). Genellikle beyaz ve orta yaşlı kadınlarda görülür. Patogenezi anlaşılmamıştır. Teoriler, yemek borusundaki demire bağımlı enzimlerin tükenmesini, iltihaplanma ve fibrozis veya otoimmüniteye duyarlılığı artırmayı içerir. Yutma sırasında üst yemek borusunda tekrarlayan küçük travmalar bu bölgede ağlara yol açabilir. PVS ilişkili disfaji genellikle yavaş ilerler, çoğu hasta semptomların başlamasından birkaç yıl sonra tipik olarak orta yaşlarda tıbbi yardım ister. Tanı, disfaji, demir eksikliği anemisi ve endoskopide veya kontrast radyolojik çalışmalarla özofagusta weblerin gösterilmesine dayanmaktadır. Temel tedavi, demir eksikliği anemisini gidermek için demir takviyesinden oluşur, çünkü bu web oluşumu ve disfajinin çözülmesine yardımcı olabilir (3,4). Bu sendrom, önceki yüzyılda ılıman kuzey ülkelerinde daha yaygın görünmesine rağmen, beslenmedeki gelişmeler ve ardından demir eksikliğinin düzeltilmesi, prevalansında bir azalmaya yol açmıştır (5). Her ne kadar demir eksikliğinin düzeltilmesi, disfajinin rahatlamasıyla ve bazen de webin ortadan kalkmasıyla sonuçlansa da genellikle, webi yok etmek ve disfajiyi rahatlatmak için dilatasyon tedavisi gereklidir (6). Disfaji ile prezente olan ve endoskopik olarak tedavi edilen PVS olgusu ve PVS ile ilgili kısa bir derleme sunulmuştur.

OLGU

Yetmiş yaşında kadın hasta, katı ve sıvı gıdaları yutma güçlüğü, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, kilo kaybı şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Tıbbi öyküsünde son 20 yıldır katı gıdaları, son 9 aydır sıvı gıdaları yutma güçlüğü ve son bir haftadır şiddetli bir oral alımı bozukluğu mevcuttu. Son bir yıl içerisinde 10 kilogram kilo kaybı mevcuttu. Hastanın fizik muayenesinde, cildi ileri derecede soluk ve kaşık tırnak mevcuttu. Ödem, siyanoz, ikter tespit edilmedi. Hastanın arteriel kan basıncı 100/70 mmHg, nabız 108/dk ritmik, ateş 36.5 C°, solunum sayısı 16/dakika bulundu. Kardiyovasküler, solunum ve diğer sistem

muayeneleri normaldi. Bakılan kan tetkiklerinde hemoglobin 9 gr/dl, hematokrit %31, Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) 67 fl, serum demiri 127 mikrogr/dl, serum demir bağlama kapasitesi 351 mikrogr/dl, ferritin 20 ml/ng bulundu. Gaitada gizli kan negatif tespit edildi. Disfajisi olan hastaya yapılan gastroduodenoskopide servikal özefageal web gözlemlendi, distale geçilemedi (**Resim 1**). İkinci gastroduodenoskopide balon dilatasyon yapıldı ve mide antrumundan biyopsi alındı. Hastadan alınan biyopside kronik aktif gastrit saptandı, helicobacter pylori (hp) negatif olarak tespit edildi. Hastaya dilatasyon amaçlı ikinci bir gastroduodenoskopi planlandı. PVS düşünülen hastaya balon dilatasyonu yapıldı ve oral demir tedavisine başlandı. Disfaji semptomları 2. günde gerilemeye başladı, 3. günde katı ve sıvı gıdaları yutmaya başlayan hasta önerilerle taburcu edildi.



Resim 1. Özefageal web'in endoskopik görünümü

TARTIŞMA

PVS'yi açıklamak için toplanan klinik verilerin çoğu vaka raporlarından ve vaka serilerinden gelir. Kadınlarda daha yaygındır ve vakaların %90'ını oluşturur. Ayrıca 40-70 yaşlarında daha yaygındır ancak altı yaşındaki çocuklarda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Uzun süredir devam eden demir eksikliği anemisi, dispne veya nefes almada zorluk, taşikardi, halsizlik, solukluk ve *coilonychia* veya kaşık tırnakları olarak ortaya çıkabilir. Disfaji ağrısız ve yavaş yavaş gelişir, katı gıdalardan başlar ve yıllar sonra sıvıları yutma güçlüğü çeker. Disfaji sadece özefagus servikal bölgesindeki çapı 12 mm'den az olduğunda semptomatik hale gelir. Diğer klinik bulgular arasında *glossit vecheilitis* olabilir (7). Bizim olgumuz da 70 yaşında kadın hastaydı. Klinik olarak disfaji, bulantı, kusma, halsizlik, çarpıntı şikayetleri mevcuttu. Fizik muayene bulguları kaşık tırnak, solukluk, glossit mevcuttu. PVS patogenezi bilinmemektedir. Olası en önemli etiyolojik faktör demir eksikliğidir. Bu teori temel olarak, demir eksikliğinin, disfaji ve özefagus ağları ile birlikte PVS'nin klasik üçlüsünün bir parçası olduğu ve disfajinin demir takviyesi ile iyileştirilebileceği

bulgusuna dayanmaktadır. Gerçekte, PVS'de bozulmuş özefagus motilitesi tanımlanmış ve demir tedavisi ile düzeltilmiştir (8). Bizim olgumuzda da demir eksikliği, disfaji ve özefagusta webleri mevcuttu. Her ne kadar demir eksikliğini düzeltilmesi, disfajinin rahatlamasıyla ve bazen de webin ortadan kalkmasıyla sonuçlansa da genellikle, webi yok etmek ve disfajiyi rahatlatmak için dilatasyon tedavisi gereklidir (5). Bizim olgumuzda da hastaya özefagogastroduodenoskopi ile başarılı dilatasyon yapıldı. Hastada dilatasyonun 2. gününden itibaren dramatik iyileşme sağlandı. PVS ayrıca hipofarenks ve servikal yemek borusunun skuamöz hücreli karsinomu olan üst gastrointestinal sistem kanserleri için artan bir riskle ilişkilidir. Mide kanseri geliştiğine dair raporlar da vardır (9). Bu yüzden hastamıza demir eksikliği tedavisi düzenlendi, poliklinik ve endoskopik takip önerilerek taburcu edildi.

SONUÇ

Disfaji şikayeti ile gelen tüm hastalar mutlaka özefagogastroduodenoskopi ile değerlendirilmelidir. Malignite mutlaka ekarte edilmelidir ve anatomik darlık bölgesinden biyopsi alınmalıdır. Disfaji ile gelen hastada demir eksikliği anemisi ve özellikle servikal web şeklinde darlığın bulunması, PVS hastalığını akla getirmelidir. Tedaviye önce demir eksikliğini düzeltmekle başlanmalıdır. Kontrastlı özefagus grafisi, darlığı görüntülemek için faydalıdır, ancak özefagogastroduodenoskopi tanının yanı sıra tedavi için gereklidir. Demir eksikliği tedavisine yanıt vermeyen ve uzun zamandır disfajisi olan hastalara dilatasyon yapılmalıdır. Sonuçlar dramatiktir. Hastalar hızla kilo alır ve yaşam kalitesi yükselir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Bu çalışmada yazarlar arasında her hangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

Bilgilendirilmiş Onam: Bu yazıda sunulan hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

Bu olgu Ulusal Gastroenteroloji Haftasında bildiri olarak yayınlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Patil M, Malipatel R, Devarbhavi H. Plummer-Vinson syndrome: A decade's experience of 132 cases from a single center. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(1):181-185.
- Hoffman RM, Jaffe PE. Plummer-vinson syndrome. A case report and literature review. *Arch Intern Med.* 1995;155(18):2008-2011.
- Novacek G. Plummer-Vinson syndrom. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:36.
- Goel A, Satvinder SB, Neetu S, Chhavi N. Iron deficiency anemia and Plummer-Vinson syndrome: current insights. *J Blood Med.* 2017;8:175-184.
- Başak M, Poyraz T, Çiltaş A, Açıköz Ö, Osman N, Kutlu M, Sevindir İ, Yücel SK, Harmanakaya Ö. Plummer-vinson syndrome. *Bakirkoy Medical Journal* 2006;2:109-112.
- Wynder EL, Hultberg S, Jacobsson F, Bross IJ. Environmental factors in cancer of the upper alimentary tract; A Swedish study with special reference to Plummer-Vinson (Paterson-Kelly) syndrome. *Cancer.* 1957;10(3):470-487.
- Lopez A, Cacoub P, MacDougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anemia. *Lancet.* 2016;387(10021):907-916.
- Goel A, Lakshmi CP, Bakshi SS, Soni N, Koshy S. Single-center prospective study of Plummer-Vinson syndrome. *Dis Esophagus.* 2016;29(7):837-841.
- Hellara, O, Hammami A, Njim N, Chaabène NB, Mansour WB, Loghmari H et al. Gastric cancer occurring in a patient with Plummer-Vinson syndrome: an unusual relationship about a case. *Afr J Cancer.* 2013;5(4):224-227.

Nadir Bir Hemolitik Üremik Sendrom Nedeni: Salmonella Typhii

A Rare Cause of Hemolytic Uremic Syndrome: Salmonella Typhii

İlyas ÖZTÜRK¹, Serdal GÖK², Hatice Kübra GÜN², Ertuğrul ERKEN¹, Orçun ALTUNÖREN¹, Özkan GÜNGÖR¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize olan ciddi bir hastalıktır. Hızlı tanı konulup uygun tedavi başlanmadığı takdirde ölümcül seyredebilir. Etiyolojide enfeksiyöz ajanlar sıklıkla suçlanmaktadır. Genellikle verositotoksin (Shiga benzeri toksin) üreten mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar etyolojide önemli yer almaktadır. Bu enfeksiyonlardan sorumlu patojenler çoğunlukla *Enterohemorajik Escherichia coli (EHEC)*, *Shigella dysanteria tip 1*, nadir olarak da *Citrobacter freundii* olarak bildirilmiştir. Daha nadir olarak *Streptococcus pneumoniae*, *HIV*, *Clostridium difficile*'ye bağlı HÜS vakaları literatürde bildirilmiştir. Bu olgu, 28 yaşındaki erkek hastada gelişen HÜS tablosunun etyolojisinde çok nadir görülen bir etken olan *Salmonella Typhii*'nin tespit edilmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Enfeksiyon, Hemolitik üremik sendrom, Salmonella

Abstract

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a serious disease characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. If an appropriate diagnosis and treatment is not initiated, it can be fatal. Infectious agents are generally blamed in the etiology. Generally, infections due to microorganisms producing verocytotoxin (Shiga-like toxin) take an important place in etiology. Pathogens responsible for these infections were mostly reported as *Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC)*, *Shigella dysanteria type 1*, and less frequently as *Citrobacter freundii*. More rarely, HUS cases due to *Streptococcus pneumoniae*, *HIV*, *Clostridium difficile* have been reported in the literature. This case is presented because of the detection of *Salmonella Typhii*, as a very rare factor in the etiology of HUS, which developed in a 28-year-old male patient.

Keywords: Hemolytic uremic syndrome, Infection, Salmonella

Yazışma Adresi: İlyas ÖZTÜRK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Kahramanmaraş, 46100, Türkiye

Telefon: 03443003434 **e-mail:** drilyasozturk@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-9431-8068, 0000-0002-6928-7762, 0000-0002-7437-7404, 0000-0002-7054-1203, 0000-0002-8913-4341, 0000-0003-1861-5452

Geliş tarihi: 20.11.2021

Kabul tarihi: 11.03.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1026255

GİRİŞ

Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS); mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği triadı ile karakterizedir. Hemolitik anemi, non-immün (Coombs negatif) olma özelliğiyle diğer hemolitik anemilerden ayrılır, periferik yaymada fragmant eritrositler (şistosit) gözlenmesi ve retikülositoz ile tanı desteklenir. Trombosit sayıları genellikle $60.000/mm^3$ 'ün altındadır. Tipik klinik kramp tarzı karın ağrısı ve kansız ishal ile başlar, birkaç gün sonra ishal kanlı karaktere dönüşebilir. Daha nadir olarak atipik HÜS hastaları ishal olmadan da başvurabilirler (1). Böbrek yetmezliği hafif olabileceği gibi, diyaliz tedavisi gerektiren ciddi boyutlarda da olabilir.

HÜS'ün etyolojisinde genellikle verositotoksin (Shiga benzeri toksin) üreten mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar yer almaktadır. Bu enfeksiyonlardan sorumlu patojenler çoğunlukla *Enterohemorajik Escherichia coli* (EHEC), *Shigella dysanteria tip 1*, daha nadir olarak da *Citrobacter freundii* olarak bildirilmiştir (1, 2). Salmonellaya bağlı gelişen HÜS vakaları literatürde son derece nadirdir (3).

Biz de burada, HÜS olguları değerlendirilirken Salmonella'nın da etyolojide düşünülmesine dikkat çekmek için bu olgumuzu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

28 yaşında erkek hasta, beş gündür devam eden bulantı-kusma şikayeti ile acil servise başvurdu. Bilinen bir hastalığı olmayan hasta, acil serviste yapılan tetkikler sonucunda akut böbrek yetersizliği tanısı ile yoğun bakım ünitemize yatırıldı. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir hastalığı ve sürekli kullandığı bir ilacı yoktu. Fizik muayenesinde kan basıncı 110/87 mmHg, vücut ısısı 36,5 °C, nabız 108/dakika idi. Pretibial ödem yoktu. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde Kan üre azotu (BUN): 100 mg/dL (6-20), Kreatinin: 13,98 mg/dL (0.5-0.9), Sodyum: 134 mmol/l (132-146), Potasyum: 3.9 mmol/l (3.5-5.5), C-Reaktif Protein (CRP): 274 mg/L (0-5), Prokalsitonin: 44.84 ug/L (0-0.05), Laktat dehidrogenaz (LDH): 2031 u/L (135-214), Beyaz küre (WBC): $3.74 \times 10^3/L$ (3.39-8.86), Hemogloblin: 13.9 g/dl (11.1-16.6), Platelet: $15 \times 10^3/L$ (150-400), Alanin transaminaz (ALT): 24 U/l, Aspartat transaminaz (AST): 30 U/l, INR:1.14, kompleman düzeyleri normaldi. Hastanın başvuru anındaki laboratuvar sonuçları **Tablo 1**'de sunulmuştur. Hastaya geçici hemodiyaliz katateri takılarak hemodiyaliz tedavisine başlandı. Yapılan periferik kan yaymasında anizositoz ve yaygın şistositler görüldü. Hemoliz bulguları, trombositopeni ve böbrek yetmezliği olduğu için ön planda hemolitik üremik sendrom düşünüldü. Plazmaferez

Tablo 1. Başvuru anındaki laboratuvar sonuçları

Parametre	Değer
BUN	100 mg/dl
Kreatinin	13.98 mg/dl
Sodyum	134 mmol/l
Potasyum	3.9 mmol/l
CRP	274 mg/l
Prokalsitonin	44.84 ug/L
LDH	2031 u/L
WBC	3.74×10^9
Hemogloblin	13.9 g/dl
Platelet	$15 \times 10^9/L$
ALT	24 U/l
AST	30 U/l
INR	1.14

BUN: Kan üre nitrojeni, CRP: C reaktif protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, WBC: Beyaz Küre, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz

tedavisi başlandı ve 3 seans uygulandı. CRP ve prokalsitonin yüksekliği nedeniyle hastaneye yatış esnasında alınan üç kan kültüründe Salmonella typhi üredi ve intravenöz Seftriakson 2x1 gram dozunda uygulandı. Anürik olan hastada 3 seans plazmaferez sonrası idrar çıkışında artma görüldü ve kreatinin değerinde gerileme ve trombosit sayısında yükselme başladı. Diyaliz ihtiyacı ortadan kalktı. İzlemde CRP ve prokalsitonin değerleri düştü ve normal sınırlara geldi. Tedavinin 10. gününden sonra alınan kan kültüründe üreme olmadı. Antibiyoterapi 14 gün verildi. Hastanın taburculuk öncesi laboratuvar tetkiklerinde BUN: 24 mg/dL (6-20), kreatinin: 1,27 mg/dL (0.5-0.9) ve Platelet: $115 \times 10^3/L$ (150-400) idi.

TARTIŞMA

Enfeksiyonlar, ilaçlar (antineoplastikler, antiplateletler, immünsüpresifler), gebelik, postpartum dönem, sistemik hastalıklar (lupus, skleroderma, antifosfolipid sendrom), genetik mutasyonlar, kemik iliği veya solid organ transplantasyonları gibi birçok durum HÜS etyolojisinde suçlanmaktadır. Enfeksiyonlar içerisinde de EHEC, Shigella dysanteria tip 1, Citrobacter freundii, Streptococcus pneumoniae, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), Clostridium difficile bildirilmiştir (1,2,4,5) Salmonellaya bağlı gelişen HÜS vakaları literatürde son derece nadirdir (3).

EHEC ve Shigella dysenteria gibi Shiga benzeri toksin üreten bakterilerin neden olduğu HÜS tablosu tipik HÜS ya da Diare (+) HÜS (D+HÜS) olarak da

tanımlanmıştır. Bunların dışında kalan etyolojik faktörlerin sebep olduğu HÜS tablosu ise atipik HÜS ya da Diare(-)HÜS (D-HÜS) olarak tanımlanmıştır ve genellikle kompleman sistemi ile ilgili genetik bozukluklar altta yatan faktör olarak belirtilmiştir. Her iki HÜS tablosunda da kompleman aşırı aktivasyonunun neticesinde endotelial hasar ve mikrovasküler tromboz hastalığının gelişimindeki asıl fizyopatolojidir (5).

Shigella ve EHEC enfeksiyonlarında kanlı ishal tablosu daha belirgin olsa da bu tabloların Salmonella enfeksiyonundan ayırt edilmesi klinik olarak güçtür. Enfeksiyona bağlı kanlı ishal tablosunun antibiyotik ile tedavisi etken spektrumunun genişliği nedeniyle kafa karıştırıcı olabilmektedir. Çoğunlukla ampirik antibiyotik tedavileri tercih edilmektedir (6).

EHEC enfeksiyonunun tanısının konulmasında güçlüklerle karşılaşılabilir. Standart gaita kültürleri EHEC'i tespit edemeyebilir, bazı laboratuvarlar ise rutin kültür değerlendirmelerinde EHEC incelemesi yapmıyor olabilirler. Bazen ise hastanın kanlı ishal ile başvurusu ile HÜS kliniği düşünülmesi arasında geçen süre tanıda gecikmeye neden olabilir veya HÜS kliniği düşünüldüğü esnada gaita EHEC'den temizlenmiş olabilir (7). Bu nedenlerden ötürü Flores ve ark. tarafından yapılan çalışmada EHEC dışındaki ajanların birer ko-enfeksiyon olabileceğinin akılda tutulması gerektiği belirtilmiştir (8).

Literatür incelendiğinde Salmonella enfeksiyonuna bağlı HÜS vakaları oldukça nadir bildirilmiştir. Albaqali ve ark. tarafından Salmonella enfeksiyonuna bağlı HÜS ve Myokardit birlikteliği olan bir vaka bildirilmiştir ve bu tablonun Shiga toxin dışı bir toksine bağlı olma ihtimalinin muhtemel olduğu belirtilmiştir (3). George ve ark. ise plazmaferez ile başarılı bir şekilde tedavi edilen Salmonella enfeksiyonuna bağlı HÜS olgusu bildirmiştir (9). Baker ve ark. ise Salmonella enfeksiyonunda gözlenen lökositöz tablosunun HÜS açısından uyarıcı olabileceğini belirtmiştir (10). Keenswijk W ve ark. ise Salmonella gibi Shiga-toxin üretmeyen mikroorganizmalara bağlı gelişen HÜS tablolarında nöramidazların rolünün olabileceğine dikkat çekmiştir (11).

HÜS tedavisinde intravenöz (iv) hidrasyon, hemodiyaliz, plazma infüzyonu veya plazma değişimi, uygun vakalarda Eculizumab (rekombinant anti-c5 monoklonal antikor) uygulamaları yapılmaktadır (5). Antibiyotik kullanımı tartışmalı olup HÜS gelişimini artırmayacağı hususunda uyarılar yapılmıştır (12).

Bizim hastamızda HÜS tablosu nedeniyle plazmaferez + diyaliz uygulanmış ve kan kültüründe salmonella üremesi nedeniyle antibiyoterapi verilmiştir. Hasta uygulanan tedavilere iyi yanıt vermiş ve şifa ile taburcu

edilmiştir. Biz de oldukça nadir olduğunu düşündüğümüz bu vakayı sunarak salmonella enfeksiyonlarının da HÜS etyolojisinde düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

Bilgilendirilmiş Onam: Bu yazıda sunulan hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

Yazar katkıları: Fikir - Konsept: İÖ, ÖG. / Tasarım: İÖ, ÖG / Veri Toplama: SG, HKG / Analiz: EE, OA, ÖG / Literatür incelemesi: İÖ, ÖG / Makalenin yazılması: İÖ, ÖG.

KAYNAKLAR

1. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1035-1050.
2. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001;60(3):831-846.
3. Albaqali A, Ghuloom A, Al Arrayed A, Al Ajami A, Shome DK, Jamsheer A et al. Hemolytic uremic syndrome in association with typhoid fever. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):709-713.
4. Butani L. Hemolytic uremic syndrome associated with Clostridium difficile colitis. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(12):1430.
5. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol.* 2014;36:399-420.
6. Acheson D, Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis.* 2001;32(2):263-269.
7. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O157: H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *NEJM.* 1995;333(6):364-368.
8. Flores FX, Jabs K, Thorne GM, Jaeger J, Linshaw MA, Somers MJ. Immune response to Escherichia coli O157: H7 in hemolytic uremic syndrome following salmonellosis. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(4):488-490.
9. George P. & Pawar B. A sinister presentation of typhoid fever. *Indian J Nephrol.* 2007;17(4), 176-177.
10. Baker NM, Mills AE, Rachman I, Thomas JE. Haemolytic Uraemic Syndrome in Typhoid fever. *Br Med J.* 1974;2:84-87
11. Keenswijk W, Degraeuwe E, Dhont E, Raes A, Vande Walle J. Hemolytic uremic syndrome associated with non-shiga-toxin-producing infectious agents: Expanding the Shiga-toxin theory. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(3):179-181.
12. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157: H7 infections. *NEJM.* 2000;342(26):1930-1936.

A Rare Case; Focal Acral Hyperkeratosis

Nadir Bir Olgu; Fokal Akral Hiperkeratoz

Nese GOCER GUROK¹, Savas OZTURK¹, Ahmet KILICARSLAN²

¹ Fethi Sekin City Hospital, Department of Dermatology, Elazig, Turkey

² Fethi Sekin City Hospital, Department of Pathology, Elazig, Turkey

Özet

Fokal akral hiperkeratoz (FAH) nadir görülen bir genodermatozdur. FAH genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü dekatlarında ortaya çıkan; avuç içi ve ayak tabanlarının anormal kalınlaşması ile karakterize, heterojen bir hastalık grubu olan palmoplantar keratodermanın bir türüdür (1). Otozomal dominant kalıtımla birlikte sporadik de olabilir. Costa'nın Akrokeratoelastoidozisi'nin (AKE) nadir bir varyantı olarak da bilinir (2). Etiyolojisi tam olarak bilinmez ve etkin bir tedavi seçeneği yoktur. Burada oldukça nadir görülmesi ve AKE ile sık karıştırılması nedeniyle yeni tanı almış 43 yaşındaki FAH olgusu güncel literatür bilgileriyle sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Fokal akral hiperkeratoz, Keratoderma, Otozomal dominant kalıtım, Palmoplantar

Abstract

Focal acral hyperkeratosis (FAH) is a rare genodermatosis. FAH is usually observed in the second or third decades of life, and it is a type of palmoplantar keratoderma, a heterogeneous group of diseases characterized by abnormal incrustation of the palms and soles. Although it is an autosomal dominant inheritance, it could also be sporadic. It is also known as a rare variant of Costa's Acrokeratoelastoidosis (AKE). Its etiology is not known clearly and there is no effective treatment. In the present study, a 43-year-old recently diagnosed FAH case is presented due to its rarity and frequent confusion with AKE based on current literature.

Keywords: Autosomal dominant inheritance, Focal acral hyperkeratosis, Keratoderma, Palmoplantar

Yazışma Adresi: Nese GÖÇER GÜROK, Fethi Sekin Şehir Hastanesi, 23119, Elazığ, Türkiye

Telefon: 05304431214 **e-mail:** dr.n_g@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-7069-0447, 0000-0001-7973-6712, 0000-0001-8193-8778

Geliş tarihi: 05.04.2021

Kabul tarihi: 08.03.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1063964

INTRODUCTION

Focal acral hyperkeratosis (FAH) is a genodermatosis of unknown etiology, which was first described in 1983 and characterized by asymptomatic papules and plaques, mostly due to autosomal dominant inheritance (1-2). It progresses with small, hard, shiny, yellowish-white, flat, sometimes navel hyperkeratotic papules, especially on the thenar and hypothenar sections of the palms and soles (3). Lesions usually occur in the second or third decade of life (4). Its etiology is not fully known. In differential diagnosis, it is clinically and histopathologically differentiated based on AKE, verruca vulgaris, degenerative collagen plaques and keratoelastoidosis marginalis on the hands, punctate palmoplantar keratoderma, digital papular calcinosis, acral mucinosis, and acrokeratosis verruciformis (1,5). FAH is characterized by smooth-surfaced papules, while verruca vulgaris is characterized by a verrucous surface. FAH exhibit clinical features similar to AKE. Histopathologically, orthokeratosis, clavus-like depression of the epidermis, hypergranulosis and mild acanthosis are observed in both. However, FAH differs from AKE by the absence of elastorexia in histopathology. Collagen, elastic fibers and fibroblasts are normal in FAH (4,6). Although the lesions are usually asymptomatic, it was also shown to be associated with hyperhidrosis (7). Although the disease prognosis is benign, it leads to psychological and cosmetic concerns. In the present study, a case of focal acral hyperkeratosis, a rare dermatosis, is presented.

CASE REPORT

A 43-year-old female patient presented with white asymptomatic papules on her hands that became evident due to long-term water contact. In dermatological examination, hard, bright yellowish-white, keratotic, merging

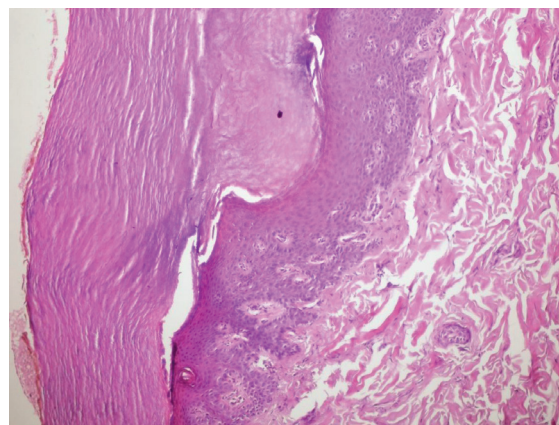


Picture 1. In dermatological examination, hard, bright yellowish-white, keratotic, merging papules were observed on the hypothenar, thenar, inner surfaces of the bilateral hands

ing papules were observed on the hypothenar, thenar, inner surfaces of the bilateral hands (**Picture 1**). There was no history of hyperhidrosis, excessive sun exposure, or trauma. There was no one in her family with similar complaints. Biopsy was conducted. Histopathology was insignificant except for hyperkeratosis and epidermal depression. Collagen and elastic fibers were normal, and there was no elastorexia. Based on the clinical and histopathological findings, the patient was diagnosed with FAH (**Picture 2**). Topical retinoid and urea treatment alleviated the complaints of the patient. Required consent was obtained from the patient for the case report.

DISCUSSION

Dowd *et al.* (6) described focal acral hyperkeratosis (FAH) as a rare condition characterized by numerous yellowish to white papules and plaques on the palms and soles, located at the palmar and plantar limits. Irregular distribution between the dorsal, palmar or plantar skin, the area between the thumb and forefinger, and the palmodorsal junction line on the thenar eminence are the most common forms. Frequently, the papules coalesce to form plaques (7). In differential diagnosis, AKE, verruca vulgaris, degenerative collagen plaques of the hands, keratoelastoidosis marginalis of the hands, punctate palmoplantar keratoderma, digital papular calcinosis, acral mucinosis, acrokeratosis verruciformis should be kept in mind. Although all these diseases exhibit similar clinical presentations, it is possible to differentiate them histopathologically. Histopathologically, orthokeratosis, clavus-like depression of the epidermis, hypergranulosis and mild acanthosis are observed. Elastorexia is not present, and collagen, elastic fibers and fibroblasts are normal. Although the pathogenesis is still unclear, increased expression of proliferation markers such as Ki-67 and PCNA was



Picture 2. Based on the clinical and histopathological findings, the patient was diagnosed with FAH

recently reported by Lee and Kim in a FAH patient, suggesting that the epidermal variations were due to increased proliferation and differentiation of keratinocytes in the lesion in FAH (8). Although topical retinoids, topical keratolytics, cryotherapy, and prednisone have been tried in treatment, most were unsuccessful. In focal acral hyperkeratosis, 25 to 50 mg etretinate was used for 6 months; however, relapses were observed when the treatment was discontinued or the dose was reduced (9). Although the disease is asymptomatic and has a benign course, it should be kept in mind that FAH may be present in patients who present to outpatient clinics with palmoplantar keratoderma and are resistant to classical treatments, since the disease may lead to psychological and cosmetic concerns. In conclusion, we presented this case to emphasize that FAH should not be considered in the differential diagnosis of palmoplantar keratotic papules, since it is a rare form of dermatosis, and to emphasize its distinction from AKE. Although the pathogenesis of FAH is not fully understood, future reported cases and molecular studies would contribute to the elucidation of the pathogenesis of the disease.

Conflict of Interest and Financial Status: The authors declare that they have no competing interest.

Author Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

Informed consent: Informed consent form was taken from the participant.

REFERENCES

1. Kelsell DP, Leigh IM. Inherited keratodermas of palms and soles. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:424-431.
2. Erkek E, Kocak M, Bozdogan O, Atasoy P, Birol A. Focal acral hyperkeratosis: A rare cutaneous disorder within the spectrum of Costa acrokeratoelastoidosis. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:128-130.
3. Rongioletti F, Betti R, Crosti C, Rebora A. Marginal papular acrokeratodermas: A unified nosography for focal acral hyperkeratosis, acrokeratoelastoidosis and related disorders. *Dermatology.* 1994;188:28-31.
4. Lee EA, Kim HS, Kim HO, Park YM. A Case of Focal Acral Hyperkeratosis. *Ann Dermatol.* 2009;21:426-428.
5. Sardana K, Chugh S, Garg VK. Focal Acral Hyperkeratosis. *Indian Pediatr.* 2013;50:256.
6. Dowd PM, Harman RR, Black MM. Focal acral hyperkeratosis. *Br J Dermatol.* 1983;109:97-103.
7. Natow S. Focal Acral Hyperkeratosis. *Dermatol Online J* 2001;7(1).
8. Lee SE, Kim SC. Focal acral hyperkeratosis. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:608-610.

9. Handfield-Jones S, Kennedy CT. Acrokeratoelastoidosis treated with etretinate. *JAm Acad Dermatol.* 1987;17:881-882.