



Ahi Evran Medical Journal

Ahi Evran Tıp Dergisi

Year/Yıl:2023 Volume/Cilt: 7 Issue/Sayı:2

Editor in Chief

Prof. Dr. Mustafa Kasım Karahocagil
Institution: Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kırşehir, Turkey

Editorial Board

Associate Prof. Ülken Tunga Babaoğlu
Department of Public Health, Faculty of Medicine,
Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Associate Prof. Recai Dağlı
Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine,
Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Associate Prof. Bilal Çiğ
Department of Physiology, Faculty of Medicine,
Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Associate Prof. Fikriye Milletli Sezgin
Department of Medical Microbiology, Faculty of
Medicine, Amasya University, Amasya, Turkey.

Assistant Prof. Arif Hüdai Köken
Department of Medical History and Ethics, Faculty of
Medicine, Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir,
Turkey.

Prof. Dr. Marcus Maurer
Department of Dermatology and Allergy Charité-
Universitätsmedizin Berlin, Germany.

Biostatistics Editor

Assistant Prof. Naime Meriç Konar
Department of Biostatistics, Faculty of Medicine,
Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Language Editor

Assistant Prof. Pelin Özgür Polat
Department of Psychology, Faculty of Science and
Literature, Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir,
Turkey.

Layout Editor

Assistant Prof. Ferhat Pektaş
Department of Physiology, Faculty of Medicine,
Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Journal Secretariat

Tuba Geleş
Kırşehir Ahi Evran University, Faculty of Medicine,
Kırşehir, Turkey.

International Editors

Prof. Dr. Marcus Maurer
Department of Dermatology and Allergy Charité -
Universitätsmedizin Berlin, Germany.

Prof. Dr. Leon Kircik
Department of Dermatology, Icahn School of Medicine
at Mount Sinai, New York, USA.

Assoc. Prof. Hans C. Hennies
Department of Biological and Geographical Sciences,
University of Huddersfield, United Kingdom.

Assoc. Prof. Luis Felipe Ensina
Division of Allergy, Clinical Immunology and
Rheumatology, Department of Pediatrics, Federal
University of São Paulo (UNIFESP/EPM), Brazil.

HAKEM LİSTESİ / REVIEWER LIST

Ahmet ABBASOĞLU, Avcılar İlçe Sağlık Müdürlüğü.

Ahmi ÖZ, Süleyman Demirel Üniversitesi.

Aynur KIRBAŞ, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi.

Ayşe Dicle TURHANOĞLU, Mustafa Kemal University.

Bahar BEKTAN KANAT, İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi.

Basak CİGDEM KARACAY, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi.

Berrin ERDAĞ, İstanbul Aydın Üniversitesi.

Betül BATTALOĞLU İNANÇ, MSKÜ Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD.

Bilal İLANBEY, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi.

Cansın MEDİN CEYLAN, İstanbul Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Eğitim Ve Araştırma Hastanesi.

Cüneyt ÇAĞLAYAN, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi.

Deniz AVCI, Kayseri Şehir Hastanesi.

Deniz ÇELİK, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi

Dilek TOPRAK, İstanbul Okan Üniversitesi.

Emin KAYMAK, Yozgat Bozok University.

Emine ÇÖLGEÇEN, Bozok Üniversitesi.

Eymen GAZEL, Acıbadem Üniversitesi.

Fatma ERDEO, Necmettin Erbakan Üniversitesi.

Gökhan KARACA, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi.

Gülcan DEMİR, Sınop University, Health Services Vocational School.

Gülhan ÜNLÜ, Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Halil ALKAN, Muş Alparslan Üniversitesi.

Halil Ferat ÖNCEL, Şanlıurfa T.C. Sb. Sbü. Mehmet Akif İnan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi.

Hasan Hüseyin GÖKPINAR, Kutahya Health Sciences University.

Hikmet Tekin NACAROĞLU, Sefaköy Medipol Üniversitesi Hastanesi.

İsmail AYDIN, Giresun Üniversitesi.

İzzet Çeleğen, Yuzuncu Yıl University, Faculty Of Medicine, Medicine Pr.

Kezban ARMAGAN, Erzincan Binalı Yıldırım University.

Koray HARMANCI, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi.

Medine ALPDEMİR, Department of Clinical Biochemistry, Balıkesir State Hospital, Balıkesir, Turkey.

Mehtap SÖNMEZ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş Sağlık Yüksekokulu.

Merve Damla KORKMAZ, SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Mukadder ERDEM, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi.

Murat KILIÇ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Elazığ Fethi Sekin Şehir Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi.

Mustafa TÖZÜN, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi.

Mücahit SEÇME, Ordu University.

Münteha Zeynep KEMERLİ, Erciyes Üniversitesi.

Nahide EKİCİ GÜNAY, Health Science University, Clinical Biochemistry.

Nevzat BAŞKAYA, Diyarbakır İl Sağlık Müdürlüğü, Çocuk Hastalıkları Hastanesi.

Nuri BAKAN, Atatürk Üniversitesi.

Olgun DENİZ, Hacettepe University.

Orhan UZUN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi.

Selda EMRE AYDINGÖZ, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi.

Serdar AKPINAR, Kırşehir Ahi Evran üniversitesi.

Seval ÇALIŞKAN PALA, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi.

Sevil ÖZGER İLHAN, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Pr.

Şaban Cem SEZEN, Department of Histology and Embryology, Kirikkale University Faculty of Medicine.

Tuncay TOPRAK, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Turhan ŞALVA, Tıp Fakültesi

Yaprak USTUN, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Original Article / Bilimsel Araştırma Makaleleri

Şırnak Province First Trimester Prenatal Screening Test Current Median Values

Şırnak İli Birinci Trimester Prenatal Tarama Testi Güncel Medyan Verilerinin Değerlendirilmesi...128-132

Veysel TAHİROĞLU, Naci Ömer ALAYUNT, Erkam COŞKUN

The Effect of Prevention Practices Taken During the Pandemic Process on the Prevalence of Other Respiratory Infections

COVID-19 Pandemi Sürecinde Alınan Koruyucu Uygulamaların Diğer Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Sıklığı Üzerine Etkisi...133-139

Burcu BEYAZGÜL, Rüstem KUZAN, Hazal KAYA, İbrahim KORUK

Can the de Ritis Ratio (AST/ALT) Be Used to Predict Colon Cancer Stages?

De Ritis Oranı (AST/ALT) Kolon Kanseri Evrelerini Tahmin Etmek İçin Kullanılabilir Mi?...140-144

Saygın ALTINER, Enes CEBECİ, Bedri Burak SUCU, Mert ÇÖL, Ender ERGÜDER, Yılmaz ÜNAL, Salih TUNCAL, Mevlüt Recep PEKİCİ

Antibiotic Use in Community: A Section From Bolu Province

Toplumda Antibiyotik Kullanımı: Bolu İlinden Bir Kesit...145-154

Makbule TOKUR KESGİN, Seher ZENGİN, Songül ÇAĞLAR

Effect of Modified Constraint-Induced Movement Therapy on Upper Extremity Function for Stroke Patients with Right/Left Arm Paresis: A Single-Blind Ran-domized Controlled Trial

Sağ/Sol Kol Parezisi Olan İnmeli Hastalarda Modifiye Zorunlu Kullanım Tedavisinin Üst Ekstremitte Fonksiyonu Üzerine Etkisi: Tek Kör Randomize Kontrollü Çalışma...155-164

Cansın MEDİN CEYLAN, Ekin İlke ŞEN, Tuğçe KARAAĞAÇ, Tuğba ŞAHBAZ, Ayşe YALIMAN

The Effect of Inhaled Corticosteroids on Insulin Resistance in Prepubertal Children with Asthma

İnhale Kortikosteroidlerin Prepubertal Astımlı Çocuklarda İnsülin Direnci Üzerine Etkisi...165-170

Hayrunnisa BULUT YILDIZ, Zülfikar AKELMA, Sacit GÜNBEY

Investigation of the Possible Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Gene - 173G/C Polymorphism in Patients with Atherosclerosis

Aterosklerozlu Hastalarda Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF) Geni -173G/C Polimorfizminin Olası Rolünün Araştırılması...171-176

Rojda TANRIVERDİ, Senay BALCI, Merve TÜRKEGÜN ŞENGÜL, Ahmet ÇELİK, Lulufer TAMER

The Worth of Total Calcium Levels Adjusted By Various Formulae in the Diagnosis of Hypocalcemia

Çeşitli Formüllerle Hesaplanan Düzeltilmiş Total Kalsiyum Düzeylerinin Hipokalsemi Tanısındaki Değeri...177-182

Tuba BATUR, Halil İbrahim AKBAY, Erdem ÇOKLUK

No Relationship Between Blood Groups and Psoriatic Arthritis

Kan Grupları ile Psoriatik Artrit Arasında Herhangi İlişki Yoktur...183-189

Samet KARAHAN, Kemal ÖZYURT

Coding Health Literacy According to the International Health Intervention Classification and Investigation of Health Literacy between Generations

Sağlık Okuryazarlığının Uluslararası Sağlık Müdahale Sınıflandırmasına Göre Kodlanması ve Nesiller Arasında Sağlık Okuryazarlığının Araştırılması...190-197

Ayşenur GÖKŞEN, Özgül AKIN ŞENKAL

Relationship Between Sleep Duration and Coronary Artery Disease in Older Adults

Yaşlı Hastalarda Uyku Süresi ile Koroner Arter Hastalığı İlişkisi...198-204

Pelin ÜNSAL, Mert EŞME, Cafer BALCI, Gözde ŞENGÜL AYÇIÇEK, Burcu BALAM DOĞU, Meltem HALİL, Mustafa CANKURTARAN

Evaluation of the Triglyceride Glucose Index as a Marker of Insulin Resistance in Adults with Isolated Impaired Glucose Tolerance

İzole Bozulmuş Glukoz Toleransı Olan Erişkinlerde Bir İnsülin Direnci Belirteci Olarak Trigliserit-Glukoz İndeksinin Değerlendirilmesi...205-211

Gül KIRTIL, Medine ALPDEMİR, Mehmet Fatih ALPDEMİR, Mehmet ŞENEŞ

Management Behaviors of Illness at Type 2 Diabetes Patients

Tip 2 Diyabet Hastalarının Hastalıklarının Yönetme Davranışları...212-218

Seçkin ÖZSAYDI, Arda BORLU, Hasan BAL

Survival and Stage in Lung Cancer

Akciğer Kanserinde Sağkalım ve Evre...219-224

Kubilay İNAN, Merve Şengül İNAN, İlknur Aytakin ÇELİK, Özgür Ömer YILDIZ, Nurettin KARAOĞLANOĞLU

Covid-19 Vaccine Acceptance Among Parents: Are They Willing to Vaccinate Their Children?

Ebeveynlerin Covid-19 Aşı Kabulü: Çocuklarını Aşılatmaya İstekliler mi?...225-230

Ali GÜNGÖR, Aytaç GÖKTUĞ, Betül ÖZTÜRK, Muhammed Mustafa GÜNEYLIOĞLU, Raziye Merve YARADILMIŞ, İlkur BODUR, Aysun TEKELİ, Can Demir KARACAN, Nilden TUYGUN

Protective Effects of Rosuvastatin on Kidney in Experimental Hypertension Rats Models

DeneySEL HİPERTANSİYON OLUŞTURULAN SİÇANLARDA ROSUVASTATİNİN BÖBREK ÜZERİNE KORUYUCU ETKİLERİ...231-237

Elif ONAT, Ahmet TÜRK, Nevin KOCAMAN

The Effect of Donor Age on Recipient Kidney Graft Function

Donör Yaşının Alıcı Greft Fonksiyonu Üzerine Etkisi...238-242

Mehmet Emin ŞİRİN, Muhammed Emin POLAT, Mustafa KARAASLAN, Esin ÖLÇÜCÜOĞLU, Mehmet YILMAZ, Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU

Evaluation of the Relationship Between Endometrial Thickness and IVF Success

Endometriyal Kalınlık ile IVF Başarısı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi...243-247

Özlem KARA, Dilara ARUN KAÇMAZ

Review / Derleme

Shoulder Pain in Patients With Stroke

İnmeli Hastada Omuz Ağrısına Yaklaşım...248-255

Başak ÇİĞDEM KARAÇAY

Case Raport / Vaka Sunumları

Splinting Rheumatoid Hand Deformities: A Case Report

Romatoid El Deformitelerinde Splintleme: Olgu Sunumu...256-259

İsmail CEYLAN, Mehmet CANLI

Şırnak İli Birinci Trimester Prenatal Tarama Testi Güncel Medyan Verilerinin Değerlendirilmesi

Şırnak Province First Trimester Prenatal Screening Test Current Median Values

Veysel TAHIROĞLU¹  Naci Ömer ALAYUNT²  Erkam COŞKUN³ 

ÖZ

Amaç: Şırnak'ta yaşayan gebelerde birinci trimester dönemi içerisinde yapılan tarama testlerinde kullanılan hormon düzeylerinin güncel medyan değerlerinin, hormon cihazlarında kullanılan standart yazılımların medyanları ile mukayese edilerek aralarındaki farklılıkları ortaya konması amaçlandı.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmada hastane izin ve etik kurul onayı alındıktan sonra 01/05/2021-01/05/2022 tarihleri arasında Şırnak ilinde hastaneye başvuran 301 gebenin verileri prenatal ikili tarama testi ölçümleri hastane veri tabanından çekilerek kullanılmıştır. Cihaz yazılımı tarafından hesaplanan medyan değerlerine göre bulunan MoM düzeyleri ile programa girilen haftalık medyan düzeylerine göre hesaplanmış medyanların katları (MoM) karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Güncel medyan düzeyleri, free β -HCG'nin 11. 12. ve 13. gebelik haftalarının tarama testlerinde kullanılan medyan düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük seviyelerde bulunmuştur ($p<0.01$). Güncel medyan düzeyleri, PAPP-A'nın 11 ve 12. gebelik haftalarının yazılım medyan düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek seviyelerde bulunmuştur ($p<0.01$). Free β -HCG ve PAPP-A Güncel MoM ortalamaları her ikisinde de yazılım MoM düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük düzeylerde bulunmuştur ($p<0.01$).

Sonuç: Bu çalışmada riskli gebeliklerin risk düzeylerinin ortaya koyulması için yapılan hesaplamaların güncel medyan ve yerel düzeyleri kullanılarak yapılan karşılaştırmalı verilerin de prenatal dönem tarama testlerinin önemini ve performansını artıracakları üzerinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: hCG; ikili tarama testi; medyan değeri; prenatal tanı; PAPP-A

ABSTRACT

Purpose: We aimed to compare the current median values of hormone levels used in screening tests performed during the first trimester in pregnant women in Şırnak with the medians of standard software used in hormone devices and to reveal the differences between them.

Materials and Methods: In the study, the data of 301 pregnant women who applied to the hospital in Şırnak province between 01/05/2021 and 01/05/2022 were used by pulling prenatal dual screening test measurements from the hospital database after the hospital permission and ethics committee approval were obtained. The MoM levels found according to the median values calculated by the device software and the multiples of the medians (MoM) calculated according to the weekly median levels entered in the program were compared.

Results: Current median levels of free β -HCG were found to be statistically significantly different and lower than those used in screening tests at 11, 12, and 13 weeks of gestation ($p<0.01$). Current median levels of PAPP-A were statistically significantly different from the software median levels of 11 and 12 weeks of gestation ($p<0.01$). Free β -HCG and PAPP-A Current MoM averages were statistically significantly different and lower than software MoM levels in both ($p<0.01$).

Conclusion: In this study, it was discussed that comparative data using the current median and local levels of the calculations made to reveal the risk levels of risky pregnancies would also increase the importance and performance of prenatal screening tests.

Keywords: dual screening test; hCG; median value; prenatal diagnosis; PAPP-A

Gönderilme tarihi: 15.07.2022; Kabul edilme tarihi: 17.10.2022

¹Şırnak Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Şırnak, Türkiye.

²Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Siirt, Türkiye

³Şırnak Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Şırnak, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Veysel Tahiroğlu, Şırnak Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Şırnak, Türkiye. e-posta: veysel0793@hotmail.com

Makaleye atf için: Tahiroğlu V, Alayunt NÖ, Coşkun E. Şırnak ili birinci trimester prenatal tarama testi güncel medyan verilerinin değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):128-132. DOI: 10.46332/aemj.1144171

GİRİŞ

Gebeliğin 11-13. haftalarında yapılan bir tarama testi olan ve ilk trimester dönemde yapılan ikili tarama testi, kalıtsal hastalıkların habercisi olan, özellikle Trizomi 18 ve Down sendromu için ilk değerlendirmede kullanılan önemli bir testtir. Trizomi 18 ve Down sendromu ve buna benzer kalıtsal hastalıklar fiziksel problemlere ve çok ciddi mental sorunlara yol açabilen önemli bozukluklardır. Bu nedenle prenatal tanının yapılmasında ve çıkan test sonuçlarının değerlendirilerek ileri tetkiklerin yapılabilmesi, tarama testlerinin önemini bir kez daha ortaya koymuştur.¹⁻³ Free beta-hCG plasental kökenli sinsityotrofoblast ve trofoblast hücrelerinden sentezlenir ve gebelikle ilişkili bir protein kaynağında yer alan pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) analitin düzeyleri birinci trimester tarama testinde maternal serumda çalışılmaktadır. İkili tarama testi anne yaşı ve bebeğe ait olan crown rump length (CRL) ve nuchal translucency (NT) düzeyleri de kullanılarak gebeliğin 11-13. haftaları arasında yapılır. Birinci trimesterde ölçülen Nicolaides ve ark. nın geliştirdiği tarama programı, ense kalınlığının tespitine dayanan ve fetus ense alanındaki sıvıyı ultrasonografi ile ölçülerek elde edilen NT olarak tanımlanmaktadır.⁴ Risk olarak anlamlı olabilmesi için 11-13. haftalarda yapılan NT ölçümlerinin ense kalınlığı sıvı alanının 3 mm'nin üzerinde olması anlamlı olarak değerlendirilir. Yapılan araştırmalarda trizomi 13 ve 18'li bebeklerin % 60-75'inde ense kalınlığı sıvı alanının 4.5 mm'nin üzerinde ve Down sendromlu bebeklerin % 50'sinde ense kalınlığı sıvı alanının 3-4.5 mm arasında olduğu söylenmektedir.⁵⁻⁶ Kromozomal anomali taramalarının yanı sıra biyokimyasal parametrelere ilave olarak gebelik komplikasyonları da öngörülebilir. Bazı çalışmalarda düşük PAPP-A düzeylerinin erken doğum riskini artırdığı ve preeklampsi gelişimini de tetiklediği söylenmektedir.⁷⁻¹⁰ Sağlıklı gebelerin medyan düzeyleri her gebelik haftasında yeniden belirlenir ve multiple of median (MoM) kullanılarak gebeliğin gidişatının yorumlanması ile risk analizi yapılmak için kullanılır. MoM düzeylerinin hesaplanmasında şu yol izlenir; maternal serum düzeylerinde analizi yapılacak belirlenmiş gebelik haftasının medyan değerine bölünmesiyle basit bir matematiksel ifadeye dökülerek hesaplanmış şekli bize MoM düzeyini verir.¹¹ MoM değerleri gebelik risk değerlendirmesi yanında so-

nuçların standardizasyonu için de önemlidir. Anlaşılır sonuçlar elde etmede ve risk hesaplanmasında kullanılır. Gebenin ağırlığı, sonografik veriler ve gebelik haftasının olduğu üç parametre risk hesaplamasının bilgisayar programları ile yapılmasına olanak sağlar.

Bu çalışmada, Şırnak devlet hastanesinde çalışılan birinci trimester tarama testinde kullanılan parametrelerinin güncel medyan değerlerini hesaplamak ve bu medyanları tarama testi raporlarında kullanılan yazılım programının hesapladığı medyan ve MoM değerleriyle karşılaştırması amaçlanmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Şırnak Üniversitesi Etik Kurulundan (Karar no. 2022/83, 20 Mayıs 2022 tarih) onayı alındıktan sonra başlamıştır. 01/05/2021-01/05/2022 tarihleri arasında Şırnak Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda kayıt altına alınan 301 birinci trimester gebenin verileri çalışmada kullanıldı. Gebelerden alınan numuneler elektrokemilüminesans immünoassay yöntemi ile Cobas (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) cihazında analiz edildi. Gebelerin yaşı, kilosu, gebelik haftası, diyabet, sigara içme durumu, fetal ense saydamlığı (NT), CRL değerleri, ikili tarama serum parametreleri olan PAPP-A ve free β -HCG ölçüm değerleri SsdwLab5 (SBP.Soft2007 S.L.,Girona Spain) paket programında değerlendirildi. Fetal ultrasonografik değerlerden elde edilen CRL'ye göre 11-13.haftalar arasındaki gebelik yaşı hesaplanması yapıldı. Sigara içenler, ikiz gebelikler, tüp bebek yöntemini kullanan gebeler ve gestasyonel diyabet tanılı hastalar devre dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

Statistics 21.0 paket program (SPSS, Sürüm 21.0. Armonk, NY: IBM USA)'ı istatistiksel analizde kullanıldı.¹² Verilerin minimum ve maksimum, medyan, IQR değerlerini analiz etmek için tanımlayıcı istatistik kullanıldı. SsdwLab5 yazılımında bulunan gebelere ait MoM ve medyan verileri ile aynı gebelik haftasına ait MoM ve güncel medyan verileriyle karşılaştırılması yapıldı. MoM ve Medyan değerlerinin kıyaslaması için Wilcoxon Signed Ranks Test'i kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gebelerin ilk trimester testlerine ait istatistik ve demografik verileri Tablo 1’de verilmiştir. İlk trimester testinde kullanılan PAPP-A ve free β -hCG parametrelerinin güncel medyan ve MoM değerleri ile SsdwLab5 programındaki medyan MoM değerleri ve mean değerleri Tablo 2 ve 3’te verilmiştir. Çalışmaya kabul edilen 301 gebenin minimum, maksimum, IQR ve medyan değerleri hesaplanması yapılmıştır. Haftalara göre free β HCG için hesaplanan bölge medyan değerleri yazılım programı tarafından sağlanan medyan değerleri ile karşılaştırıldığında 11. 12. 13. hafta

için free β HCG medyan değerleri anlamlı bulundu ($p<0.01$). Program medyan değerlerinin güncel medyan değerlerine göre yüksek olduğu tespit edildi. PAPP-A bakımından haftalara göre yazılım programında kullanılan medyan, yeni hesaplanan güncel medyanları karşılaştırıldığında ise 11. ve 12. haftalar için anlamlı olarak farklı ve düşük idi ($p<0.01$) (Tablo 2). Hesaplanan yeni medyanlar kullanılarak haftalara göre yeni MoM değerleri karşılaştırması Tablo 3’te gösterilmiştir. Buna göre PAPP-A ve free β HCG için gebelerin yazılım programında verilen MoM ortalamaları, güncel MoM ortalamalarına göre tüm haftalar için anlamlı farklı ve yüksek olarak bulundu ($p<0.01$).

Tablo 1. İlk trimester testi için gebelerin istatistik ve demografik verileri.

Gebelik Haftası	Demografik Veriler	Medyan	ÇA	Minimum-Maksimum
11.hafta n=68	Yaş (yıl)	27.0	8	17-42
	Ağırlık (kg)	65.0	17	38-95
	NT (MoM)	0.92	0.26	0.57-4.60
	CRL (mm)	49.7	5	42-80
	PAPP-A (mIU/L)	1957.5	1505.2	397.20-8310.0
	PAPP-A (MoM)	0.83	0.78	0.22-3.64
	Free β -hCG (IU/L)	33.03	33.43	7.18-190
	Free β -hCG (Mom)	0.66	0.78	0.16-4.47
12.hafta n=130	Yaş (yıl)	26.5	7	18-43
	Ağırlık (kg)	63.0	15	43-103
	NT (MoM)	0.81	0.29	0.15-1.87
	CRL (mm)	60.2	7	53-78
	PAPP-A (mIU/L)	2607.5	2391.0	509.80-8416.0
	PAPP-A (MoM)	0.90	0.77	0.18-3.29
	Free β -hCG (IU/L)	26.59	27.5	5.36-137.5
	Free β -hCG (Mom)	0.67	0.65	0.14-3.24
13.hafta n=103	Yaş (yıl)	27.0	6	18-48
	Ağırlık (kg)	64.0	14	42-102
	NT (MoM)	0.76	0.22	0.49-22.38
	CRL (mm)	72.0	6	50-83
	PAPP-A (mIU/L)	3298.0	3271.0	531.00-9434.0
	PAPP-A (MoM)	0.78	0.62	0.13-2.14
	Free β -hCG (IU/L)	23.06	17.30	6.28-141.6
	Free β -hCG (Mom)	0.65	0.68	0.19-3.96

ÇA: Çeyrekler Açıklığı, NT: Ense Saydamlığı CRL: Baş-Popo Uzunluğu PAPP-A: Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A

Free β -hCG: Serbest Beta-İnsan Koryonik Gonadotropin

Tablo 2. İkili test hormonlarının yeni hesaplanan ve SsdwLab5 programında verilen medyanlarının karşılaştırılması.

Gebelik haftası	Sayı (n)	Güncel medyan	Program medyan	p
Free β-hCG(IU/I)				
11	68	33.03	48.12	<0.01
12	130	26.59	37.51	<0.01
13	103	23.06	31.39	<0.01
PAPP-A (mIU/L)				
11	68	1957.5	1484.7	<0.01
12	130	2607.5	2343.7	<0.01
13	103	3298.5	3511.4	>0.05

Tablo 3. İkili test hormonlarının yeni hesaplanan ve SsdwLab5 programından verilen MoM değerlerinin karşılaştırılması.

Gebelik haftası	Sayı (n)	Güncel MoM (Ortalama)	Program MoM (Ortalama)	P
Free β-hCG(IU/I)				
11	68	1.00	1.12	<0.01
12	130	0.82	0.92	<0.01
13	103	0.84	0.92	<0.01
PAPP-A (mIU/L)				
11	68	1.05	1.14	<0.01
12	130	1.04	1.13	<0.01
13	103	0.88	0.95	<0.01

TARTIŞMA

İlk trimester taramasının ana amacı, hastalara fetal Down Sendromu için risk değerlendirmesini sağlamaktır. Kromozomal hastalıklar için artan risk olarak raporlanan sonuçlar, hastalıkların kesin tanısı için ileri girişimsel testlere yönlendirmesi bakımından önemlidir. Anormallilerin bilgisi hasta danışmanlığı ve yönetimi konusunda değerlidir. İkili test değerlendirilme programında kullanılan ve yüksekliği Down sendromu için artan riskin belirlenmesinde belirleyici olan ense saydamlığı risk belirlemesini etkileyen ölçümsel bir faktördür. Ayrıca ense kalınlığı ölçümlerinin artışı ile gebeliğin diğer olumsuz sonuçları, doğuştan kalp defektleri ve kistik higroma ile ilişki olduğu bilinmektedir. Programa girilen önceki Down sendromlu bebek doğumu ve nazal kemik yokluğu risk üzerinde yüksek etkiye sahiptir.¹³ Benzer şekilde, ikili test parametrelerinden olan PAPP-A'nın düşük seviyelerinin kromozomal olarak normal bebeklerde ölü doğum, bebek ölümü, intrauterine büyüme geriliği, erken doğum, preeklamsi gibi gebelik ilişkili durumlar ile bağlantısı gösterilmiştir.^{14,15} Sucu ve ark. İstanbul ilinde yaptıkları ilk tarama testi parametrelerine ait medyan değerlerini yazılım programına ait medyan değerleriyle kıyaslamışlardır. 11. hafta dışında diğer haftalarda PAPP-A ve free β -hCG verilerinin medyan değerleri ve yazılım programına ait medyan değerleri arasında anlamlı bir fark tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Bu çalışmada tüm haftaların değerleri anlamlı ve farklı olarak bulundu ($p<0.01$).¹⁶ Ayyıldız ve ark. Elazığ ilinde yaptıkları bir çalışmada 565 gebede birinci trimester testinde free β -hCG için güncel medyan değerlerinin yazılım medyan değerlerine göre 11. ve 13. haftalarda düşük ve anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir ($p<0.05$). PAPP-A medyan değeri için sadece 13. hafta medyan değerleri arasında anlamlı ve düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada tüm haftalar Free β -hCG güncel medyan değerleri yazılım programına göre anlamlı ve düşük olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.01$). Ancak PAPP-A değerleri 11. ve 12. haftalarda güncel medyan değerleri yazılım programına göre anlamlı ve yüksek bulundu ($p<0.01$).¹⁷ Günay Ekici'nin Kayseri ilinde 1.108 gebede yaptığı bir çalışmada birinci trimester testinin PAPP-A'nın 11. ve 12. haftalarda free β -hCG ise 12. hafta, hesaplanan güncel medyan değer ve yazılım medyan değer karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu bildirmektedir ($p<0.01$).³ Bu çalışmada free

β -hCG PAPP-A tüm haftalarda anlamlı fark saptanmıştır. Yine aynı çalışmada analizi yapılan bu parametrelerin tüm haftalarda MoM değerlerinde anlamlı ve yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$).³ Bu çalışmada ise ortalama Mom değerlerinde tüm haftalarda güncel free β -hCG ve PAPP-A'nın anlamlı ve düşük olduğu bulunmuştur.

Yapılan bu çalışmanın literatürle benzerlik gösterdiği ve Şırnak iline ait medyan değerlerinin yeniden oluşturulmasının gerekli olduğu kanaatine varılmıştır.

Çalışmanın Sınırlılıkları

Örneklem büyüklüğü makalemizin kısıtlılığıdır. Örneklem hacmi ve büyüklüğü açısından Şırnak ilinin kapalı bir toplum olması az sayıda veriye bağımlı kalmamıza yol açmıştır. Şırnak ilinde yaşayan insanların genellikle ikili ve üçlü tarama testlerine olan bakış açıları etkili olmuştur. Yeterli hasta potansiyeline ulaşılamamasına neden olmuştur.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Şırnak Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (20.05.2022 tarih ve 2022/83 sayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: VT, NÖA, EC. Veri toplama/İşleme: VT, NÖA, EC. Veri analizi ve yorumlama: VT, NÖA. Literatür taraması: VT, NÖA, EC. Yazım: VT, NÖA, EC. Gözden geçirme ve düzeltme: VT, NÖA, EC.

KAYNAKÇA

1. Alp HH, Huyut Z, Çokluk E, Şekeroğlu MR. İkili ve Üçlü Prenatal Tarama Testi Medyan Değerleri: Van Ölçekli Retrospektif Bir Çalışma. Turk J Biochem. 2018;16(1):17-24.
2. Üge M, Demir L, Aksun S. Izmir province first and second trimester prenatal screening test current median values. Turk J Womens Health Neonol. 2022;4(1):1-7.
3. Günay EN. İlk Trimester Tarama Testi Parametrelerinin Kayseri Bölgesi için Güncel Medyan Değerleri. Turk J Biochem. 2019;17(2):70-78.
4. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ. 1992;304(6831):867-869.

5. Rosen T, D'Alton ME. Down syndrome screening in the first and second trimesters: what do the data show? *Semin Perinatol.* 2005;29(6):367-375.
6. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):6-10.
7. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orrurtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002;22(9):778-782.
8. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. *High-risk pregnancy.* 1st ed. Philadelphia: Saunders; 1995.
9. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1138-1142.
10. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Petersen OB, Tørring N, Henriksen TB. PAPP-A, free β -hCG, and early fetal growth identify two pathways leading to preterm delivery. *Prenat Diagn.* 2010;30(10):956-963.
11. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-Trimester or Second-Trimester Screening or Both, for Down Syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-2011.
12. IBM SPSS. IBM Corp. Released IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp, 2012.
13. Haddow JE, Palomaki GE, Canik JA, Knight GJ. Prenatal screening for open neural tube defects and Down's syndrome. ED Rodeck CH, Whittle MJ. *Fetal Medicine -Basic Science and Clinical Practice* 2nd ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2008:243-263.
14. Öztürk Ö, Karşahin E, Alanbay İ, ve ark. Fetal Ense Kalınlığı, Serbest β HCG ve PAPP-A'nın 1. Trimester Test Sonuçlarına Etkisi. *Turk J Biochem.* 2010;8(2):69-74.
15. Patil M, Panchanadikar TM, Wagh G. Variation of Papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J Ostet Gynaecol India.* 2014;64(2):116-119.
16. Sucu V, Yıldırım S, Vardar M, Mihmanlı V. İkili ve Üçlü Tarama Testi Biyokimyasal Parametrelerinin Hastanemize Ait Medyanlarının Değerlendirilmesi. *Abant Med J.* 2018;7(2):35-40.
17. Ayyıldız H, Kalaycı M, Yılmaz M, Bozkurt M, Kaya M. İkili Tarama Testi Parametrelerinin Bölgesel Medyan Değerlerinin Belirlenmesi. *Nobel Med.* 2018;14(2):49-53.

COVID-19 Pandemi Sürecinde Alınan Koruyucu Uygulamaların Diğer Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Sıklığı Üzerine Etkisi

The Effect of Prevention Practices Taken During the Pandemic Process on the Prevalence of Other Respiratory Infections

Burcu BEYAZGÜL¹ Rüstem KUZAN¹ Hazal KAYA¹ İbrahim KORUK¹

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, 2019-2020 arasında Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) dışında üst solunum yolu ve alt solunum yolu enfeksiyonları sıklığında bir değişim olup olmadığını saptamak, değişim saptanması durumunda pandemi önlemlerinin bu değişime etkisini belirlemek amaçlanmaktadır.

Araçlar ve Yöntem: Çalışma kesitsel tiptedir. Araştırma verisi yapılandırılmış bir anket ve ülkenin internet tabanlı kişisel sağlık bilişim verileri (E-Nabız) kullanılarak toplandı.

Bulgular: Hem katılımcıların beyanlarına göre hem de kayıtlara göre geçirilen solunum yolu enfeksiyonu sayısının, pandemi öncesine göre pandemi döneminde azaldığı saptandı. Kalabalık ortamlarda bulunma, sosyal faaliyet yapma, sosyal mesafeye uyma, el yıkama, ailedeki diğer bireylerin kalabalık ortamda bulunmasının 2020 yılında solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumuna etkisi bulunmadı.

Sonuç: Pandemi döneminde COVID-19 dışı solunum yolu enfeksiyonları azalmıştır. Alınan önlemler ve değişen yaşam tarzı bu sonuçlarda etkilidir. Bireysel davranışlarda kişisel risk algısı önemlidir.

Anahtar Kelimeler: coronavirus; korunma; koruyucu ekipman; risk azaltma

ABSTRACT

Purpose: In this study, it is aimed to determine whether there is a change in the frequency of upper respiratory tract and lower respiratory tract infections except for COVID-19 between 2019-2020, and to determine the effect of pandemic measures on this change in case of a change.

Materials and Methods: The study is cross-sectional. Research data were collected using a structured questionnaire and the country's internet-based personal health information data (E-Pulse).

Results: Based on both the statements of participants and records, it was determined that the number of respiratory tract infections decreased during the pandemic period compared to the pre-pandemic period. Being in crowded environments, doing social activities, complying with social distancing, washing hands, and the presence of other members of the family in a crowded environment had no effect on having respiratory tract infections in 2020.

Conclusion: Non-COVID-19 respiratory tract infections decreased during the pandemic period. The measures taken and changing lifestyle are effective in these results. Personal risk perception is important in individual behavior.

Keywords: coronavirus; protection; protective equipment; risk reduction

Gönderilme tarihi: 31.03.2022; Kabul edilme tarihi: 17.10.2022

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Burcu Beyazgül, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye. e-posta: brckara86@hotmail.com

Makaleye atıf için: Beyazgül B, Kuzan R, Kaya H, Koruk İ. COVID-19 pandemi sürecinde alınan koruyucu uygulamaların diğer solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı üzerine etkisi. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):133-139. DOI: 10.46332/aemj.1096280

GİRİŞ

COVID-19 pandemisi, 2019 yılında Çin'in Wuhan eyaletinde solunum yolu ile bulaşan bir hastalık olarak başladı. Bu etkenin hızla yayılması sonucunda Çin harici 18 ülkede 82 vaka görülmesi ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 hastalığını 30 Ocak 2020'de "küresel acil bir halk sağlığı sorunu" olarak tanımladı ve 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etti.¹ 01.02.22 tarihi ile dünyada vaka sayısı yaklaşık 373 milyona, ölü sayısı ise yaklaşık 5.5 milyona ulaştı.² Türkiye'de ise ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde görülürken toplamda vaka sayısı yaklaşık 11 milyona, ölüm sayısı 85 bine ulaştı.³

COVID-19'un özellikle insanların yakın teması sırasında (1-2 m içinde) ve enfekte bir kişinin öksürdüğü veya hapşırıldığı sırada üretilen solunum damlacıkları (yaklaşık 2 m) ile bulaşabildiği bilinmektedir.⁴ DSÖ, pandemi ile mücadele etmek amacıyla; insanların ilişkilerinde bir biri ile aralarını en az 1.5 metre mesafe bırakmalarını, uygun koşullarda maske takmalarını, kalabalık ve kapalı ortamlarda bulunmaktan kaçınmalarını, açık hava alanlarını tercih etmelerini, kalabalık ve kapalı ortamlarda bulunmak zorunda kalırsa iç mekanın havalandırılmasını ve maske takılmasını, COVID-19 semptomları bulunanlara sağlık kuruluşlarını arayıp hızla kendilerini izole etmelerini önerdi.⁵

Türkiye'de ise, vaka sayılarının artmasıyla 16 Mart 2020 tarihinden sonra kısıtlamalar uygulanmaya başladı. Sinema salonları, kafeteryaların kapatılması ile başlayan süreç, mahkemelerin kapanması, cemaatle namaz kılınmasının yasaklanması, üniversitelerin uzaktan eğitime geçmesi, bilimsel ve sanatsal toplantıların ertelenmesi, uluslararası seyahatlerin kısıtlanması, 65 yaş üstü ve kronik hastalığı olanların sokağa çıkışının kısıtlanması, çalışanların bir bölümüne idari izin verilmesi, kamusal alanda esnek çalışmaya geçilmesi, sokağa çıkma kısıtlamaları gibi yakın teması azaltmaya yönelik pek çok uygulama gerçekleştirildi. 1 Haziran 2020'de normalleşme adımları atıldı. Vaka sayılarının artmasıyla kısıtlamalar tekrar başladı.1 Mart 2021'de tekrar normalleşme sürecine girildi. Kısıtlamaların il düzeyinde alınacak kararlarla yürütülmesi benimsendi.⁶

Maske kullanımı başta olmak üzere COVID-19 pandemisinde önerilen yöntemlerden pek çoğu diğer solunum yolu hastalıklarının da önlenmesi ve kontrolünde kullanılan yöntemlerdendir. Ancak, bugüne kadar ülkemizde toplumsal düzeyde kullanılması hiç söz konusu olmadı hatta gündeme bile getirilmedi. Nitekim, yapılan çalışmalarda influenza sıklığının azaldığı ve bunda COVID-19 pandemisinde alınan önlemlerin etkili olmuş olabileceği belirtilmektedir.⁷⁻¹⁰ Bu duruma özel yapılan araştırma sonuçları ile desteklendiğinde mevsimsel olarak sıklığı artan solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde toplumsal düzeyde maske kullanımı başta olmak üzere diğer önlemlerin de belirli düzeylerde kullanılması önerilebilecektir.

Bu araştırmanın amaçları;

1. 2019-2020 arasında COVID-19 dışında üst solunum yolu ve alt solunum yolu enfeksiyonları sıklığında bir değişim olup olmadığını saptamak,
2. Değişim saptanması durumunda pandemi önlemlerinin bu değişime etkisini belirlemektir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Çalışma kesitsel tiptedir.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın evreni Şanlıurfa ili Karaköprü ilçesine bağlı Akziyaret Aile Sağlığı Merkezi (ASM)'ne kayıtlı 18 yaş ve üzeri yetişkinlerdir. Akziyaret ASM, Akziyaret Köyü'nde yer alan ve kayıtlı nüfusun çoğunluğu kırsal nüfus tarafından oluşturulan bir merkezdir. Bu çalışmada hem kırsal hem de kent nüfusu barındırdığı için ilgili ASM tercih edilmiştir. Çalışma için örnek büyüklüğünü belirlemek amacıyla, 2021 yılına haziran ayının ilk haftasında, bir hafta süren pilot çalışma yapıldı. Belirlenen dönemde kuruma başvuran ve 18 yaş ve üzerinde olan herkes çalışmaya dahil edildi (toplam 28 kişi). Pilot çalışma sonucunda 2019 yılında solunum yolu enfeksiyon geçirme ortalaması 1.64±1.74 ve 2020 yılında solunum yolu enfeksiyonu geçirme ortalaması 1.54±1.59 ve iki değişkenin korelasyon katsayısı 0.40 olarak hesaplandı. 0.2 etki

büyüklüğü, %95.0 güven düzeyinde ve %95.0 power ile örnek büyüklüğü 343 kişi olarak hesaplandı. Çalışmanın saha kısmı 17.06.2021- 14.07.2021 tarihleri arasında yürütüldü. ASM'ye kayıtlı, dil ve iletişim sorunu olmayan, çalışmanın yürütüldüğü tarihlerde ASM'ye başvuran 18 yaş ve üzeri kişiler çalışmaya dahil edildi. Yorgun hissetme, yoğun olma gibi gerekçelerle 5 kişi araştırmaya katılmadı. Araştırmaya katılım düzeyi %98.5 oldu.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verisi yapılandırılmış bir anket ve ülkenin internet tabanlı kişisel sağlık bilişim verileri (E-Nabız) kullanılarak toplandı. Ankette; katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim gibi sosyodemografik özelliklerini sorgulayan beş soru, 2019 yılında (pandemi öncesi dönemde) geçirilmiş olan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarını sorgulayan bir soru, 2020 yılında (pandemi dönemi içerisinde) geçirilmiş olan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarını sorgulayan bir soru, pandemi dönemindeki önerilen salgın önlemlerinin uygulaması ile ilgili altı soru, katılımcıların kendilerinin ve yakınlarının COVID-19 enfeksiyonu geçirmeleri ile ilgili iki soru yer almıştır. Katılımcıların, e-nabız kayıtlarından 2019 ve 2020 yıllarında tanısı konmuş solunum yolu enfeksiyonu sayıları elde edilmiştir. Solunum yolu enfeksiyonları tanımlanmasında J20 (akut bronşit), J21 (akut bronşiyolit), J02 (akut farenjit), J22 (asye), J01 (akut asinüzit), J02.9 (akut nazofarenjit), J00 (soğuk algınlığı), J11 (influenza), J30 (akut rinit), J39.9 (üst solunum yollarının diğer tanımlanmamış hastalıkları) ICD 10 kodları kullanılmıştır.

Araştırmanın bağımlı değişkeni 2019 ve 2020 yıllarında solunum yolu enfeksiyonu geçirme sayısıdır. Veriler hem katılımcıların beyanlarına hem de sağlık sisteminin kayıtlarına dayanılarak toplandı. Veriler, sürekli değişken olarak kodlandı. Katılımcıların 2019 ve 2020 yılları için kendi beyanlarına göre alınan solunum yolu enfeksiyonu geçirme sayısı Beyan Enfeksiyon 2019 ve Beyan Enfeksiyon 2020 olarak kodlandı. Katılımcıların kendi beyanlarına göre sağlık sistemine 2019 ve 2020 yıllarında yaptıkları başvuru sayısı Beyan Başvuru 2019 ve Beyan Başvuru 2020 olarak kodlandı. Katılımcıların sağlık sistemlerine (e-nabız kayıtları) dayanarak alınan 2019 ve 2020 yılında geçirilen solunum yolu enfeksiyonu sayısı Kayıt Enfeksiyon 2019 ve Kayıt Enfeksiyon 2020 olarak kodlandı. Araştırmanın

bağımsız değişkenleri; yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, çalışma durumu, gelir durumu, kalabalık ortamlarda bulunma durumu, ev halkından başka birinin kalabalık ortamlarda bulunma durumu, pandemi döneminde toplantı ve ziyaret yapma durumu, mesafe kurallarına uyma durumu, yakın temasta maske kullanma durumu, el yıkama alışkanlığı durumu, COVID-19 geçirme durumu, yakınlarında COVID-19 tanısı alma durumudur. Bu değişkenler kişilerin beyanlarına göre alınmıştır. Anketler yüz yüze görüşme tekniği ile uygulandı. Her bir görüşme yaklaşık 20 dakikada tamamlandı.

Verilerin Analizi

Analiz için Statistical Package for the Social Sciences 20 paket programı kullanıldı, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. Verilerin analizinde, tanımlayıcı istatistikler (yüzde, ortanca, minimum ve maksimum), tek değişkenli analizlerden ki-kare testi, Wilcoxon işaretli sıralar testi ve Mann Whitney U testi, intraclass korelasyon katsayısı kullanıldı. Analizler SPSS 20.0 paket programı ile yapıldı.

Araştırmanın Etik Boyutu

Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29/03/2021 tarih ve 07 sayılı oturumu ile etik onay alındı. Çalışmanın saha kısmı için Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü'nden kurum izni alındı. Çalışmaya katılan herkes çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra sözlü ve yazılı onamları alındı. Çalışma sırasında Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyuldu.

BULGULAR

Katılımcıların %55.6'sının kadın olduğu, %31.3'ünün eğitimsiz olduğu, %35.7'sinin ilkökul mezunu olduğu, %70.1'inin herhangi bir işte çalışmadığı, %23.0'ının gelirinin giderinden az olduğu saptandı.

Katılımcıların beyanlarına göre pandemi öncesi 2019 yılında geçirilen solunum yolu enfeksiyonu sayısının (Beyan Enfeksiyon 2019) pandemi dönemi 2020 yılında azaldığı (Beyan Enfeksiyon 2020) saptandı ($p < 0.01$). Katılımcıların beyanlarına göre pandemi öncesi 2019 yılında solunum yolu enfeksiyonları için doktora başvuru sayılarının (Beyan Başvuru 2019), pandemi dönemi 2020

(Beyan Başvuru 2020) yılında azaldığı saptandı ($p<0.01$). E-nabız kayıtlarına göre 2019 yılında (Kayıt Enfeksiyon 2019) geçirilen solunum yolu enfeksiyonları sayısının

2020 yılında (Kayıt Enfeksiyon 2020) azaldığı saptandı ($p<0.01$) (Tablo1).

Tablo 1. Katılımcıların 2019 ve 2020 yıllarında geçirdikleri solunum yolu enfeksiyonu sayısı.

Solunum Yolu Enfeksiyon Yılı	Ortalama±ss	Median (min-mak)	Z	p
Beyan Enfeksiyon 2019	0.91±(1.88)	0(0-20)	-5.84	<0.01
Beyan Enfeksiyon 2020	0.57±(1.76)	0(0-24)		
Beyan Başvuru 2019	0.74±(1.84)	0(0-20)	-4.70	<0.01
Beyan Başvuru 2020	0.46±(1.72)	0(0-24)		
Kayıt Enfeksiyon 2019	1.37±(1.95)	1(0-12)	-2.41	<0.01
Kayıt Enfeksiyon 2020	1.14±(1.90)	0(0-16)		

Katılımcıların beyanlarına göre 2019 yılında ortalama 0.9±1.8 defa hasta oldukları, e-nabız kayıtlarına göre 2019 yılında ortalama 1.3±1.9 defa hasta oldukları saptandı. 2019 yılında katılımcıların beyanları ile sağlık kayıtları arasında iyi düzeyde tutarlılık saptandı. Katılımcıların 2020 yılında beyanlarına göre ortalama 0.4±1.7 defa hasta oldukları, e-nabız kayıtlarına göre ortalama 1.1±1.9 defa hasta oldukları saptandı. Beyan ve kayıtlar arasında iyi düzeyde tutarlılık saptandı (Tablo 2).

Maske kullanma durumu, mesafe kurallarına uyma, faaliyet gerçekleştirme sıklığı, kalabalık ortamlarda bulunma durumu ve el yıkama sıklığı açısından Covid-19 enfeksiyonu geçirenler ve geçirmeyenler arasında farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.08$, $p=0.08$, $p=0.14$, $p=0.10$, $p=0.11$) (Tablo 3).

Tablo 2. 2019 ve 2020 yıllarında geçirilen solunum yolu enfeksiyonu sayısı açısından hasta beyanı ve e-nabız kayıtları arasındaki tutarlılık düzeyi.

Hasta Beyanı ve Kayıt Tutarlılığı	ICC	F	p
2019 yılı hasta beyanı ve kayıt tutarlılığı	0.67	3.03	<0.001
2020 yılı hasta beyanı ve kayıt tutarlılığı	0.66	2.95	<0.001

ICC: sınıf içi korelasyon katsayısı

Katılımcıların % 32.5'i bazen maske taktığını, %32.8'i bazen sosyal mesafeye uyduğunu, %30.8'i sosyal faaliyet gerçekleştirme durumunun değişmediğini, %24.9'u el yıkama sıklığının değişmediğini, %10.9'u çoğunlukla kalabalık ortamlarda bulunduğunu ifade etmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların COVID-19 önlemlerini uygulama durumlarının katılımcılarda ve yakınlarında COVID-19 enfeksiyonu geçirme durumuna göre dağılımı.

Önlemler	Katılımcıların Covid-19 geçirme durumu						Yakınlarının Covid-19 geçirme durumu					
	Evet	%	Hayır	%	χ^2	p	Evet	%	Hayır	%	χ^2	p
Maske kullanma												
Bazen	10	9.1	100	90.9	2.90	0.08	67	60.9	43	39.1	5.96	0.01
Çoğunlukla	38	16.7	190	83.3			170	74.6	58	25.4		
Mesafe kurallarına uyma												
Bazen	10	9.0	101	91.0	3.05	0.08	6	59.5	45	40.5	8.22	0.004
Çoğunlukla	38	16.7	189	83.3			171	75.3	56	24.7		
Faaliyet sıklığı												
Değişmedi	10	9.6	94	90.4	2.07	0.14	72	69.2	32	30.8	0.01	0.91
Azaldı	38	16.2	196	83.8			165	70.5	69	29.5		
Kalabalık ortamlarda bulunma												
Bazen	39	13.0	262	87.0	2.62	0.10	210	69.8	91	30.2	0.04	0.83
Çoğunlukla	9	9.0	28	75.7			27	73.0	10	27.0		
El yıkama sıklığı												
Arttı	41	16.	213	83.9	2.55	0.11	186	73.2	68	26.8	4.14	0.04
Değişmedi	7	8.3	77	91.7			51	60.7	33	39.3		

Yakınları COVID-19 geçirenlerin daha sıklıkla maske taktığı, mesafe kurallarına daha çok uyduğu, el yıkama sıklıklarının arttığı saptandı ve farklılık istatistiki açıdan anlamlıydı (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.004$, $p=0.04$). Faaliyet yapma sıklığı ve kalabalık ortamlarda bulunma durumları ile yakınlarının COVID-19 geçirme durumu arasında ise bir anlamlılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.91$, $p=0.83$). (Tablo 3)

Katılımcıların kalabalık ortamlarda bulunma durumunun, faaliyet yapma sıklığının, sosyal mesafeye uyma durumunun, el yıkama durumunun, ailedeki diğer bireylerin kalabalık ortamda bulunma durumunun 2020 yılında solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumuna etkisi bulunmadı (sırasıyla $p=0.11$, $p=0.65$, $p=0.64$, $p=0.75$, $p=0.66$, $p=0.06$) (Tablo 4).

2020 yılında solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumuna göre katılımcılar arasında cinsiyet, eğitim, herhangi bir

işte çalışma durumu ve gelir durumu açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.95$, $p=0.65$, $p=0.55$, $p=0.94$).

Tablo 4. Katılımcıların 2020 yılında SYE geçirme durumu ile bazı koruma davranışlarının ilişkisi.

Önlemler	SYE Geçirme Durumu				χ^2	p
	Evet	%	Hayır	%		
Kalabalık ortamda bulunma						
Bazen	160	53.2	141	46.8	2.51	0,11
Çoğunlukla	14	37.8	23	62.2		
Ailedeki diğer bireylerin kalabalık ortamda bulunması						
Evet	131	52.4	119	47.6	0.20	0.65
Hayır	43	48.9	45	51.1		
Faaliyet sıklığı						
Değişmedi	56	53.8	48	46.2	0.21	0.64
Azaldı	118	50.4	116	49.6		
Sosyal mesafeye uyma						
Bazen	59	53.2	52	46.8	0.09	0.75
Çoğunlukla	115	50.7	112	49.3		
Maske kurallarına uyma						
Bazen	59	53.6	51	46.4	0.18	0.66
Çoğunlukla	115	50.4	113	49.6		
El yıkama						
Arttı	123	48.4	131	51.6	3.34	0.06
Değişmedi	51	60.7	33	39.3		
Toplam	174	51.5	164	48.5		

TARTIŞMA

Çalışmaya katılan her üç kişiden biri eğitimsiz, her üç kişiden ikisi ise herhangi bir işte çalışmamaktadır. Benzer şekilde bölgede yapılan birçok çalışmada da, eğitim ve istihdam düzeyinin düşük olduğu görülmektedir.^{11,12} Katılımcıların kırsal bölgede yaşadıkları da göz önüne alındığında, sonuçların bu şekilde olması beklenen bir durumdur.

Pandemi döneminde çalışmaya katılanların solunum yolu enfeksiyonu geçirme sayısı pandemi öncesi döneme göre azalmıştır. Benzer şekilde, dünyada da birçok yerde pandemi öncesi döneme göre solunum yolu enfeksiyonlarında azalma olduğu bildirilmektedir.¹³⁻¹⁶ COVID-19 mücadelesinde merkezi bir yer tutan sosyal mesafe, el yıkama ve maske takma gibi koruyucu sağlık davranışları ile okul ve işyerlerinin kapatılması ve evden çalışma gibi sosyal kısıtlamalar diğer solunum yolu enfeksiyonlarının da bulaşımı azaltmış olabilir. Ayrıca, kişiler hasta olsa bile COVID-19 bulaşma korkusu ile sağlık merkezine olan başvurular düşmüş de olabilir. Nitekim bu çalışmada da, çalışmaya katılanların solunum yolu enfeksiyonu için doktora başvuru sayıları da pandemi öncesi döneme göre azalmıştır. Yine, birçok çalışmada da pandemi döneminde solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle sağlık merkezlerine başvuruların azaldığı belirtilmektedir.^{13,17}

Yakınları COVID-19 geçirenlerin maske takma, mesafe kurallarına uyma ve el yıkama sıklıklarının arttığı saptan-

dı. Bir hastalığa karşı hissedilen yüksek risk algısı ya da hastalık ciddiyeti ile kaçınma davranışları arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.¹⁸⁻²¹ Bu çalışmada da benzer şekilde, yakınları COVID-19'a yakalananlar muhtemelen kendilerini yüksek risk altında hissederek daha çok koruma davranışı sergilemişlerdir.

Çalışmaya katılanların kalabalık ortamlarda bulunma, faaliyet yapma, sosyal mesafeye uyma, el yıkama durumu ve ailedeki diğer bireylerin kalabalık ortamda bulunma durumunun 2020 yılında solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumuna etkisi bulunmadı. Literatür incelendiğinde; pandemi döneminde sosyal mesafe gibi koruyucu tedbirlere uymanın COVID-19 harici diğer solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığında da bir azalmaya sebep olduğu belirtilmektedir.^{13, 22-24} Bu çalışmanın kırsalda yürütülmüş olması, bireylerin önlemlere yeterince uymamasına ya da birlikte yaşama davranışlarının yoğun olmasına bağlı olarak sonuçları gölgelemiş olabilir.

Çalışmaya katılanların 2020 yılında solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumu ile cinsiyet, eğitim, herhangi bir işte çalışma durumu ve gelir durumu açısından farklılık saptanmadı. Hava yolu ile bulaşan hastalıkların doğası gereği yayılma hızlarının yüksek olması, her yaş ve cinsiyeti etkilemesi bu duruma sebep olmuş olabilir.

Pandemi döneminde solunum yolu enfeksiyonları azalmıştır. Alınan önlemler ve değişen yaşam tarzı bu sonuçlarda etkilidir. Bireysel davranışlarda kişisel risk algısı

önemlidir. Ancak, kırsalda yaşayan toplumlar seyrek nüfus, az insan teması, düşük risk algısı gibi faktörlerden dolayı pandemi önlemlerine daha az uyum göstermiş olabilir.

Pandemi dönemindeki kadar katı olmamakla birlikte maske başta olmak üzere duruma göre alınacak önlemlerle özellikle mevsimsel değişiklik gösteren solunum yolu enfeksiyonlarının bulaşı azaltılabilir.

Kısıtlılıklar

Çalışmanın sonuçlarının, sadece çalışmanın verisinin toplandığı Aile Sağlığı Merkezini temsil etmesi araştırmanın en önemli kısıtlılığıdır. Benzer bir çalışma şehir merkezindeki bir mahallede de tekrarlanırsa karşılaştırmalı sonuçlar elde edilebilir. Kaç kere solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği verisi beyana dayalıdır, hafıza faktöründen dolayı hatırlamanın zor olması çalışmanın kısıtlılığıdır.

Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (29/03/2021 tarih ve 07 sayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: BB, İK, RK, HK. Veri toplama/İşleme: HK. Veri analizi ve yorumlama: BB, İK, RK. Literatür taraması: BB, HK. Yazım: BB, İK, RK. Gözden geçirme ve düzeltme: İK. Danışmanlık: İK.

KAYNAKÇA

1. World Health Organization. Coronavirus Diseases (Covid-19) Pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Erişim tarihi 22 Mart, 2021.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> Erişim tarihi 01 Şubat, 2022.
3. TC Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr/> Erişim tarihi 01 Şubat, 2022.

4. Centers for Disease Control and Prevention(CDC); United States: 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—Transmission. Erişim tarihi 01 Şubat, 2022.
5. World Health Organization (WHO). Corona Virus Disease (Covid-19) Advice For The Public. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>. Erişim tarihi 01 Şubat, 2022.
6. Demirebilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Alp Meşe E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turk J Med Sci*. 2020;21;50(1):489-494.
7. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal influenza activity during the SARS-CoV-2 outbreak in Japan. *Jama*. 2020;323(19):1969-1971.
8. Noh, JY, Seong H, Yoon JG. et al. Social distancing against COVID-19: implication for the control of influenza. *J. Korean Med. Sci*. 2020;35(19):e182.
9. Sunagawa S, Iha Y, Kinjo T, Nakamura K, Fujita J. Disappearance of summer influenza in the Okinawa prefecture during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic. *Respir. Res*. 2021;59(1):149-152.
10. Kuo SC, Shih SM, Chien LH, Hsiung CA. Collateral benefit of COVID-19 control measures on influenza activity, Taiwan. *Emerging Infect. Dis*. 2020;26(8):1928.
11. Koruk İ, Beyazgül B, Allahverdi Ş, Kuzan R, Gökçeoğlu S. The State of Disease-Related Awareness Regarding Cutaneous Leishmaniasis Cases in Sanliurfa, Delay Level in Treatment and Reasons for Delay. *Saudi Med. J(SJM)*. 2020;5(9):292-299.
12. Beyazgül B, Koruk İ, Allahverdi Ş, Kuzan R. Psychosocial And Sociodemographic Factors That Affect Delays In Seeking Treatment For Cutaneous Leishmaniasis In Sanliurfa. *Ponte*, 2020;76(9):59-67.
13. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP et al. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1305-1309.
14. Noh JY, Yang Y, Jung H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7623.
15. Sunagawa S, Iha Y, Kinjo T, Nakamura K, Fujita J. Disappearance of summer influenza in the Okinawa prefecture during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic. *Respir Investig*. 2021;59(1):149-152.
16. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. *JAMA*. 2020;19;323(19):1969-1971.
17. Kuo SC, Shih SM, Chien LH, Hsiung CA. Collateral Benefit of COVID-19 Control Measures on Influenza Activity, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1928-1930.
18. Sukeri S, Zahiruddin WM, Shafei MN et al. Perceived Severity and Susceptibility towards Leptospirosis Infection in Malaysia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6362.
19. Birhanu Z, Ambelu A, Fufa D et al. Risk perceptions and attitudinal responses to COVID-19 pandemic: an online survey in Ethiopia. *BMC Public Health*. 2021;21(1):981.
20. Hotle S, Murray-Tuite P, Singh K. Influenza risk perception and travel-related health protection behavior in the US: Insights for the aftermath of the COVID-19 outbreak. *Transp Res Interdiscip Perspect*. 2020;5:100127.
21. Qin H, Sanders C, Prasetyo Y, Syukron M, Prentice E. Exploring the dynamic relationships between risk perception and behavior in response to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak. *Soc Sci Med*. 2021;285:114267.

22. Barnett-Howell Z, Watson OJ, Mobarak AM. The benefits and costs of social distancing in high- and low-income countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(7):807-819.
23. Lee YS, Kang M, Cho J et al. Nationwide Social Distancing and the Epidemiology of Severe Acute Respiratory Infections. *Yonsei Med J.* 2021;62(10):954-957.
24. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12):e423-e427.

Can the de Ritis Ratio (AST/ALT) Be Used to Predict Colon Cancer Stages?

De Ritis Oranı (AST/ALT) Kolon Kanseri Evrelerini Tahmin Etmek İçin Kullanılabilir Mi?

Saygın ALTINER¹ ID Enes CEBECİ¹ ID Bedri Burak SUCU¹ ID Mert ÇÖL¹ ID Ender ERGÜDER¹ ID

Yılmaz ÜNAL¹ ID Salih TUNCAL¹ ID Mevlüt Recep PEKİCİ¹ ID

ÖZ

Amaç: De Ritis oranı (Aspartat transaminaz/alanin transaminaz), bazı malign tümör türleri için kritik bir prognostik faktördür. Bununla birlikte, ameliyat öncesi kolon kanseri evrelemede De Ritis oranının prognostik değeri belirsizdir. Bu araştırmanın amacı kolon kanserinde De Ritis oranını ve kolon kanseri için prognostik önemini belirlemektir.

Araçlar ve Yöntem: Ocak 2010'dan Ocak 2018'e kadar tek merkezde malign kolon kanserli 271 bireyin klinikopatolojik verileri geriye dönük olarak analiz edildi. Ameliyat öncesi dönemde hastaların De Ritis oranı ile klinikopatolojik bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi. Grupları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi yapıldı.

Bulgular: Sonuçlar, tedavi öncesi De Ritis oranı değerlendirmesi açısından evreleme, lokalizasyon, tümör çapı, lenf nodu metastazı, yaş ve genel sağkalım açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Bununla birlikte, erkek hastalar arasındaki T evrelemedeki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi.

Sonuç: Tedavi öncesi değerlendirilen De Ritis oranı kolon kanseri tanı ve evrelemede bağımsız bir değişken prognostik faktör değildi. Bununla birlikte gelecekteki çalışmalar, daha fazla katılımcıyla De Ritis oranının önemini gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: adenokarsinom; sağkalım; prognoz

ABSTRACT

Purpose: The De Ritis ratio (Aspartate transaminase/alanine transaminase) is a critical prognostic factor for some kinds of malignant tumors. Nevertheless, the De Ritis ratio's prognostic value in preoperative colon cancer staging is unclear. The purpose of this research was to determine the De Ritis ratio and its prognostic significance for colon cancer.

Materials and Methods: The clinicopathological data of 271 individuals with malign colon cancer were analyzed retrospectively at a single center from January 2010 to January 2018. The relationship between the De Ritis coefficient and clinicopathological findings in patients was evaluated before treatment. To compare the groups, the Mann-Whitney U test and the Kruskal Wallis test were performed.

Results: The results indicated that there were no statistically significant differences between the groups in terms of pre-treatment De Ritis ratio assessment as a staging, localization, tumor diameter, lymph node metastasis, age, and overall survival. However, differences in T staging between groups of male participants were shown to be statistically significant.

Conclusions: The De Ritis ratio evaluation before treatment was not found as an independent variable prognostic factor for the diagnosis and staging of colon cancer. However, future studies may demonstrate the significance of the De Ritis ratio with more participants.

Keywords: adenocarcinoma; survival; prognosis

Received: 24.02.2022; Accepted: 18.10.2022

¹Ankara Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Türkiye

Corresponding Author: Saygın Altiner, Ankara Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Türkiye.
e-mail: sygn0607@gmail.com

How to cite: Altiner S, Cebeci E, Sucu BB, Çöl M, Ergüder E, Ünal Y, Tuncal S, Pekici MR. Can the de ritis ratio (ast/alt) be used to predict colon cancer stages? Ahi Evran Med J. 2023;7(2):140-144. DOI: 10.46332/aemj.1077653

INTRODUCTION

In recent years, the ratio of serum transaminases aspartate transaminase (AST) to alanine aminotransferase (ALT) has garnered interest as being a possible predictive biomarker in a variety of cancers.¹ Bezan et al. established the first link between a high AST/ALT ratio and poor survival rates in individuals with non-metastatic renal cell carcinoma. They proposed that the increased aerobic glycolysis and pyruvate synthesis (Warburg effect) found in cancer cells could biologically account for these findings.² Cancer cells have been demonstrated to have increased aerobic glycolysis and pyruvate synthesis for nucleotide biosynthesis and non-essential amino acid creation. AST is involved in aerobic glycolysis via the malate aspartate shuttle, which occurs in the cytoplasm via Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen (NADH). Therefore, serum AST is an enzyme that is widely produced in many tissue types and has an important role in aerobic glycolysis.

Serum ALT is known to be more liver-specific. In comparison to ALT, a greater increase in AST is observed in clinical events characterized by a proliferative process.^{3,4} Several studies have been published in the literature which linked a high preoperative serum AST/ALT ratio to a bad prognosis.⁵⁻⁸ Laboratory testing, endoscopic procedures, and imaging examinations are performed during the preoperative process to evaluate the stage of the disease and to establish treatment plans. The De Ritis ratio is simple to use and widely used due to its low cost and inclusion in normal preoperative preparation.

There is no universally accepted approach for staging colon cancer, selecting a therapy strategy, or predicting prognosis. Although factors defining the pathological stage are the strongest predictors of postoperative outcome, other clinical, genetic, and histological characteristics may have an effect on prognosis regardless of stage.

The purpose of this project was to identify biochemical indicators that can be used more broadly and inexpensively to predict the stage of colon cancer, which is a leading cause of death and morbidity worldwide.

MATERIALS and METHODS

The study was approved by the Ankara City Hospital Ethics Committee on February 24, 2021, with reference number 604/2021. Between 01.01.2010 and 31.12.2018, 456 patients who underwent colon cancer surgery at our hospital were retrospectively analyzed. For various reasons, 185 of these patients were omitted from the study. The exclusion criteria were listed as follows: 1) 12 patients with a history of chronic liver disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or chronic alcoholism and use of hepatotoxic drugs; 2) 84 patients who received neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy; 3) 17 patients whose colon tumor was metastatic at the time of surgery; 4) 6 patients with other known malignant disease; and 5) 66 patients with missing data. The study enrolled 271 patients who met the study's inclusion criteria. A retrospective assessment of surgery reports, patient epicrises, preoperative imaging results, and paraffin block pathology data was performed.

Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 23.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, USA) software was used for statistical data analysis. In the descriptive statistics section, categorical variables were presented as numbers and percentages, and continuous variables were presented as mean±standard deviation. To compare the groups, the Mann-Whitney U test and the Kruskal Wallis test were performed. The Spearman Correlation analysis test was used for correlation analysis. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

The study comprised 136 female patients (50.18 percent) and 135 male patients (49.82 percent), with a mean age of 65 (57-72). The mean duration of survival was determined to be 51.3 months. When the patients' pathology reports were analyzed, there was no statistically significant relationship between preoperative De Ritis ratio and stage, lymph node involvement, or tumor invasion status. When individuals were analyzed according to gender, it was shown that women had a statistically substantially greater De Ritis Ratio than men ($p=0.028$). (Tables 1, 2).

Table 1. Comparison of De Ritis rates of the participants according to age, stage, lymph node involvement and tumor invasion status.

Variables	Number Of Cases	Percentage	AST/ALT Ratio (De Ritis)	p-value
Gender				0.028
Male	135	49,82	1.33	
Female	136	50,18	1.41	
Tumor Stages				0.140
1	70	25.83	1.31	
2a	71	26.20	1.37	
2b	7	2.58	1.75	
3a	19	7.01	1.29	
3b	95	35.06	1.38	
3c	9	3.32	1.42	
Lenf Node Status (N)				0.517
0	148	54.61	1.33	
1	99	36.53	1.36	
2	18	6.64	1.36	
3	6	2.21	1.71	
Tumor Invasion (T)				0.110
1	8	2.95	1.09	
2	82	30.26	1.31	
3	154	56.23	1.37	
4	27	9.96	1.63	

ALT: Alanin Aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz

Table 2. Relation between localization of tumor.

Localization	Number Of Cases	Percent-age	AST/ALT Ratio (De Ritis)	p-value
Localization				0.511
Caecum	17	6.27	1.33	
Ascending Colon	48	17.71	1.41	
Hepatic Flexure	2	0.74	1.95	
Transvers Colon	14	5.17	1.47	
Splenic Flexure	5	1.85	1.53	
Descending Colon	24	8.86	1.47	
Sigmoid Colon	123	45.39	1.33	
Rectum	38	14.02	1.33	

ALT: Alanin Aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz

Since there was a statistically significant difference between male and female patients, when the pathological results were re-examined in terms of gender, there was a statistically significant difference between the stage and tumor invasion status, as well as the De Ritis Ratio, in male participants ($p=0.025$) (Table 3).

Table 3. Evaluation of De Ritis Ratio in terms of stage and tumor invasion status among male patients.

Variables	De Ritis Ratio	p-value
Stage		0.087
1	1.15	
2a	1.27	
2b	1.75	
3a	1.29	
3b	1.36	
3c	1.83	
Tumor Invasion Status (T)		0.025
1	0.86	
2	1.18	
3	1.35	
4	1.79	

Additionally, the association between patient survival rate and the De Ritis Ratio was analyzed, and it was shown that

the groups had an inverse correlation, which was not statistically significant (Table 4). When the survival times of patients were compared to their tumor stages, it was shown that stage 3b (74.6 months) and stage 3c (54.9 months) patients had considerably shorter survival times than stage 1 (102.04 months) patients.

Table 4. Correlation between survival times and De Ritis ratio.

Variables	Survival (month)	
	r	P
De Ritis ratio	-0.061	0.319

r: Correlation Coefficient

DISCUSSION

The serum levels of AST and ALT are routinely measured to evaluate liver function. In recent years, numerous studies have demonstrated that it is commonly used in clinics, is inexpensive, and can be used to measure the risk and prognosis of preoperative patients. The AST/ALT ratio was used to diagnose viral hepatitis, but now it is used to figure out how likely it is that HCC, RCC, breast cancer, testicular tumors, and urothelial carcinomas will spread.⁹⁻¹³ A high AST/ALT ratio in HCC patients is associated with severe liver necrosis, and recurrence is more prevalent in these patients, according to a study. In the same study, it was discovered that patients with high AST/ALT ratios had a lower overall survival than those with low ratios.⁹ Since people with liver metastases were not allowed to take part in this trial, it was not possible to evaluate the De Ritis Ratio correlation between metastatic and non-metastatic patients. Changes in the AST/ALT ratio in colon

cancer patients with liver metastases can be addressed with additional research. Although the correlation was not statistically significant in our investigation, the AST/ALT ratio increased with increasing tumor invasion, lymph node number, and tumor stage.

The majority of AST is released by mitochondria. It is abundantly distributed throughout the brain, kidney, skeletal muscle, and liver. However, ALT is present only in the cytoplasm of hepatocytes and is hence liver-specific.⁵ Stocken et al. discovered a correlation between serum AST levels and disease-free survival in 653 patients with advanced pancreatic cancer.¹⁴ On the other hand, Tan et al. demonstrated a correlation between the AST/ALT ratio and poor survival in distal cholangiocarcinoma.¹⁵ Canat et al. reported in another investigation on the AST/ALT ratio that it is related to renal vein and renal capsule invasion in individuals with RCC.¹⁶ Another recent study discovered that the serum AST/ALT ratio might be used to predict the likelihood of developing prostate cancer. It has been suggested that it acts as a biochemical marker.¹⁷

The research demonstrates that AST is an independent predictor of overall survival in colon cancer.¹⁸ In addition, AST/ALT ratio is a reliable predictor of overall survival in patients with colorectal tumors of grade 2-3.¹⁹ There was no statistically significant link between the ratio of AST to ALT and overall survival in our study; nevertheless, there was a tendency for a negative correlation between OS and the AST/ALT ratio. Also, a high AST/ALT ratio was linked to the status of tumor invasion in men (T Stage). The rise in the De Ritis ratio may be caused by the fact that ALT levels are lower in colorectal cancers that haven't spread to other parts of the body than AST levels are, and this may be the main reason for the rise in the ratio. Still, more research is needed to set cut-off values and help choose treatments.

Similar to this study, numerous others have discovered a correlation between AST/ALT ratio and tumor grade and OS, but no study has uncovered a rational and universally accepted pathophysiology. Oxidative pathways, metabolic activities of tumor cells, inflammation, and oxidative stress are prominent theories, but the lack of revealing the patho-physiology prevents the determination of the cut-off value necessary for preoperative evaluation. In addition to

advanced clinical research, studies at the molecular level will illuminate the topic.

Our study has limitations due to the small number of patients, retrospective methodology, and short duration of follow-up. Prior to surgery, the serum AST/ALT ratio should typically be verified in large, prospective investigations.

In conclusion, De Ritis ratio evaluation before treatment was not found as an independent variable prognostic factor for the diagnosis and staging of colon cancer. We think that the importance of this issue will be understood more by conducting prospective studies with a higher number of patients.

Conflicts of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Acknowledgments

Our study was presented orally at the 18th Turkish Colon and Rectal Surgery Congress, and only the summary was published in the European Surgery journal.

Ethics Committee Permission

Approval for this study was obtained from the Ankara City Hospital Ethics Committee (24.02.2021 dated and 604/2021 numbered).

Authors' Contributions

Concept/Design: MRP. Data Collection and/or Processing: BS, EC. Data analysis and interpretation: SA. Literature Search: MÇ, EE. Drafting manuscript: SA. Critical revision of manuscript: ST, YÜ. Supervisor: MRP.




REFERENCES

1. Chen SL, Li JP, Li LF, Zeng T, He X. Elevated Preoperative Serum Alanine Aminotransferase / Aspartate Aminotransferase (ALT/AST) Ratio Is Associated with Better Prognosis in Patients Undergoing Curative Treatment for Gastric Adeno-carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):911.
2. Bezan A, Mrcic E, Krieger D, et al. The Pre-operative AST/ALT (De Ritis) Ratio Represents a Poor Prognostic Factor in a Cohort of Patients with Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2015;194(1):30-35.

3. Varol U, Kaya E, Oflazoglu U, et al. Prognostic role of De Ritis and basal neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced stage pancreatic cancer [IzmirOncologyGroup (IZOG) Study]. *J BUON*. 2020;25(2):1063-1069.
4. Knittelfelder O, Delago D, Jakse G, et al. The AST/ALT (De Ritis) Ratio Predicts Survival in Patients with Oral and Oropharyngeal Cancer. *Diagnos-tics (Basel)*. 2020;10(11):973.
5. Wu J, Chen L, Wang Y, Tan W, Huang Z. Prognostic value of aspartate transaminase to alanine transaminase (De Ritis) ratio in solid tumors: a pooled analysis of 9,400 patients. *Onco Targets Ther*. 2019;12:5201-5213.
6. Liu L, Wang W, Zhang Y, et al. Declined Pre-operative Aspartate Aminotransferase to Neutrophil Ratio Index Predicts Poor Prognosis in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma after Hepatectomy. *Cancer Res Treat*. 2018;50(2):538-550.
7. Mori K, Janisch F, Mostafaie H, et al. Prognostic role of preoperative De Ritis ratio in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy. *Urol Oncol*. 2020;38(6):601.e17-601.e24.
8. Ha YS, Kim SW, Chun SY, et al. Association between De Ritis ratio (aspartateaminotransferase / alanineaminotransferase) and oncological outcomes in bladder cancer patients after radical cystectomy. *BMC Urol*. 2019;19(1):10.
9. Zhang LX, Lv Y, Xu AM, Wang HZ. The prognostic significance of serum gamma-glutamyl transferase levels and AST/ALT in primary hepatic carcinoma. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-9.
10. Thornburg JM, Nelson KK, Clem BF, et al. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008;10(5):1-12.
11. Lee H, Lee SE, Byun SS, Kim HH, Kwak C, Hong SK. De Ritis ratio (aspartatetransaminase / alaninetransaminaseratio) as a significant prognostic factor after surgical treatment in patients with clear-cell localized renal cell carcinoma: a propensity score-matched study. *BJU Int*. 2017;119(2):261-267.
12. Li Y, Fang D, Bao Z, et al. High aspartatetransaminase / alaninetransaminase ratio predicts poor prognosis in patients with localized upper tract urothelial cancer: a propensity score-matched study in a large Chinese center. *Onco Targets Ther*. 2019;12:2635-2648.
13. Durhan A, Şenlikci A, Ergüder E, et al. Is Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase (De Ritis Ratio) Helpful in Predicting Breast Cancer? *Arch Clin Exp Med*. 2021;6(1):13-16.
14. Stocken DD, Hassan AB, Altman DG, et al. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2008;99(6):883-893.
15. Tan X, Xiao K, Liu W, Chang S, Zhang T, Tang H. Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: a series of 84 cases. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(128):1892-1895.
16. Canat L, Ataly HA, Agalarov S, Alkan I, Altunrende F. The effect of AST/ALT (De Ritis) ratio on survival and its relation to tumor histopathological variables in patients with localized renal cell carcinoma. *Int Braz J Urol*. 2018;44(2):288-295.
17. Zhou J, He Z, Ma S, Liu R. AST/ALT ratio as a significant predictor of the incidence risk of prostate cancer. *Cancer Med*. 2020;9(15):5672-5677.
18. Ahn HJ, Oh HS, Ahn Y, et al. Prognostic Implications of Primary Tumor Resection in Stage IV B Colorectal Cancer in Elderly Patients. *Ann Coloproctol*. 2014;30(4):175-181.
19. Scheipner L, Smolle MA, Barth D, et al. The AST/ALT Ratio Is an Independent Prognostic Marker for Disease-free Survival in Stage II and III Colorectal Carcinoma. *Anti cancer Res*. 2021;41(1): 429-436.

Toplumda Antibiyotik Kullanımı: Bolu İlinden Bir Kesit

Antibiotic Use in Community: A Section From Bolu Province

Makbule TOKUR KESGİN¹  Seher ZENGİN¹  Songül ÇAĞLAR¹ 

ÖZ

Amaç: Antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımı günümüzde toplum sağlığını tehdit eden bir boyuta ulaşmıştır. Bu araştırma, Bolu il merkezinde yaşayan kişilerin antibiyotik kullanım düzeyinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Araçlar ve Yöntem: Araştırma toplum temelli, kesitsel bir çalışmadır. Araştırmanın evrenini il merkezindeki 23 mahallede yaşayan kişiler oluşturdu. Çok aşamalı olasılıklı örnekleme yöntemi ile mahalleler (n=3) ve katılımcılar belirlendi (n=584). 47 kişi araştırmaya katılmayı kabul etmediği için toplam 537 kişiyle araştırma tamamlandı. Araştırmanın verileri Haziran 2017- Mart 2018 tarihleri arasında araştırmacılar tarafından literatür taraması ile oluşturulan anket formu ile toplandı.

Bulgular: Katılımcıların %80.6'sı son bir ay içerisinde antibiyotik kullanmış ancak %78.2'si antibiyotik kullanımını yarıda bırakmıştır. Katılımcıların %67.4'ü iyileştiği, %39.7'si de sonra kullanmak istediği için antibiyotik tedavisini tamamlamamıştır. Katılımcıların %66.2'si antibiyotiklerin kullanım amacının enfeksiyon hastalıklarının tedavi etme olduğunu belirtmiştir. Kadın olmanın antibiyotik kullanımı açısından risk taşıdığı görülmüştür (p=0.007). Lise ve üniversite mezunu katılımcılar ile emekli katılımcıların diğer katılımcılardan daha fazla antibiyotik ilaçlar hakkında bilgi sahibi olduğu bulunmuştur (p=0.001; p=0.003).

Sonuç: Antibiyotik kullanımında cinsiyet, eğitim ve meslek değişkenlerinin önemli etkisi vardır. Özellikle kadınların, memurların ve lise ve üstü eğitim seviyesindekilerin akılcı antibiyotik kullanımı konusunda doğru şekilde bilinçlendirilmeleri önemlidir.

Anahtar Kelimeler: antibiyotikler; ilaç kullanımını değerlendirme; halk sağlığı hemşireliği; toplum sağlığı

ABSTRACT

Purpose: The overuse and inappropriate use of antibiotics has reached levels that threaten public health today. This research was carried out to determine the level of antibiotic use of people living with Bolu.

Materials and Methods: The research is a population-based, cross-sectional study. The population of the research consisted of people living in 23 neighborhoods in the city center. Neighborhoods (n=3) and participants (n=584) were determined by multi-stage probability sampling method. A total of 537 people completed the study because 47 people did not agree to participate in the study. The data of the study were collected between June 2017 and March 2018 with a survey form created by the researchers through literature review.

Results: 80.6% of the participants used antibiotics in the last month, but 78.2% stopped using antibiotics. Since 67.4% of the participants recovered and 39.7% wanted to use it later, they did not complete the antibiotic treatment. 66.2% of the participants stated that the purpose of using antibiotics was to treat infectious diseases. It was observed that being a woman carries a risk in terms of antibiotic use (p=0.007). It was found that high school and university graduates and retired participants had more knowledge about antibiotic drugs than the other participants (p=0.001; p=0.003).

Conclusion: Gender, education and occupation variables have a significant effect on antibiotic use. It is especially important that women, state officers and those with high school or higher education be properly conscious of the rational use of antibiotics.

Keywords: antibiotics; community health; community health nursing; drug utilization evaluation

Gönderilme tarihi: 05.04.2022; Kabul edilme tarihi: 19.10.2022

¹ Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Halk Sağlığı Hemşireliği ABD, Bolu, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Songül Çağlar, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Halk Sağlığı Hemşireliği ABD, Bolu, Türkiye.
e-posta: songulcaglar@ibu.edu.tr

Makaleye atıf için: Tokur Kesgin M, Zengin S, Çağlar S. Toplumda antibiyotik kullanımı: Bolu ilinden bir kesit. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):145-154.
DOI: 10.46332/aemj.1081991

GİRİŞ

Antibiyotikler 1900'lü yıllardaki ilk keşfiyle birlikte 100 yıldan fazladır insan yaşamında bakteriyel hastalıkların tedavisinde önemli bir katkı sağlamıştır ve pek çok enfeksiyon hastalığının başarılı bir şekilde tedavisini mümkün hale getirmiştir.¹ Ancak zamanla aşırı ve uygunsuz kullanımı ile antibiyotik kullanımı sağlığı tehdit eden bir unsur haline gelmiştir. Antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımı; bakteri direncinin gelişmesi, ilaç yan etkilerinin sık görülmesi, dirençli bakteri enfeksiyonlarının oluşması ve sağlıkta ekonomik yük gibi sorunlara sebep olduğundan günümüzde gelecek nesilleri de etkileyebilecek önemli küresel bir halk sağlığı problemine dönüşmüştür.²⁻⁴

Çeşitli ülkelerdeki ilaç kullanımıyla ilgili yapılan toplumsal çalışmalar uygunsuz ve kendi kendine ilaç kullanımının yüksek olduğunu, kullanılan ilaçlar arasında da antibiyotiklerin ilk sıralarda yer aldığını göstermektedir.⁵⁻¹⁵ Dünya Sağlık Örgütü ile koordineli olarak yürütülmüş olan "Doğu Avrupa ülkelerinde antibiyotik kullanımına" ilişkin araştırma sonuçlarına göre, Türkiye toplam antibiyotik kullanımının en fazla olduğu ülke olarak ilk sırada yer almaktadır.¹⁶ Türkiye'de son yıllarda akılcı antibiyotik kullanımı adına çeşitli yasal düzenlemeler yapılmakta ve 2014 yılında çıkarılan kanunla birlikte antibiyotik kullanımı sadece doktor reçetesi ile yapılmaktadır.¹⁷ Fakat bu yasal düzenlemeye rağmen Türkiye'de ayakta tedavide kullanılan antibiyotiklerin en az üçte birinin uygunsuz kullanım olduğuna dair bilimsel raporlar bulunmaktadır.²

Antibiyotiklerin normal flora üzerine olumsuz etkileri, tedavinin yarıda kesilmesi, artan ilaçların diğer insanlara verilmesi gibi uygunsuz davranışlar antibiyotiklere karşı direnç gelişimine yol açmaktadır.¹⁸ Dünya Sağlık Örgütü Avrupa bölgesindeki bazı ülkelerde birtakım patojen mikroorganizmaların direncinin %50'nin üzerine ulaştığı ve yeni direnç mekanizmalarının ortaya çıkmakta olduğu belirtilmektedir.³ Önlem alınmadığı takdirde yeni direnç mekanizmalarının ortaya çıkmaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Önlemler yasa ve politikaların yanı sıra sağlık çalışanlarının uygulamalarını da içermelidir. Literatürde

antibiyotik kullanımının finansal ve politik boyutu ile hekim davranışlarını inceleyen çalışmalar olduğu görülmektedir.⁴ Ancak bu sorun bahsi geçen etmenler kadar hemşirelik bakımını da etkilemektedir. Hemşireler akılcı antibiyotik kullanımını teşvik etmelidir. Toplumun antibiyotik kullanım alışkanlıklarını belirleyen çalışmalar yapmak ve uygun olmayan antibiyotik kullanımını azaltmak için kampanyalar düzenlemek önerilen akılcı antibiyotik kullanım stratejilerindedir.² Hemşirelik mesleğinin özel alanlarından biri olan halk sağlığı hemşireleri toplumun antibiyotik kullanımını ev ziyaretleri yaparak değerlendirebilir, kullanımı ile ilgili doğru ve yanlış uygulamalarını belirleyebilir. Sonuç olarak, bu konuda planlanacak sağlık hizmetlerine yol gösterici olabilir. Bu nedenle antibiyotik kullanımı konusunda hemşireler tarafından topluma yönelik araştırmaların planlanması önemlilik arz etmektedir. Bu çalışma Bolu il merkezinde yaşayan bireylerin antibiyotik kullanım düzeyinin belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışma toplum temelli tanımlayıcı kesitsel tiptedir. Evreni Bolu ilinde merkez ilçede bulunan toplam 23 mahalle oluşturdu. Örneklem büyüklüğünü belirlemek için Dünya Sağlık Örgütü'nün örneklem belirleme tablosundan yararlanıldı.¹⁹ Anlamlılık düzeyi %5, güç %80 antibiyotik kullanım prevalansı %40 kabul edilerek¹⁶ örneklem büyüklüğü 584 olarak belirlendi. 584 kişiyi belirlemek için 23 mahalleden basit rastgele yöntem ile üç mahalle (Mahalleleri belirtmek için harfler kullanıldı: A mah., B mah., C mah) seçilmiştir. Yetkililerle yapılan görüşmeler sonucu merkez ilçedeki mahallelerin homojen bir yapı gösterdiği anlaşılmıştır. Bu nedenle belirlenen örneklem büyüklüğüne ulaşmak için tek bir mahallede çalışmanın yürütülmesi yeterli olabilirdi. Bununla birlikte farklı mahallelerin seçilerek çalışmanın güvenilirliğini artırmak amaçlanmış ve çalışmanın üç mahallede yapılmasına karar verilmiştir. Mahallelerin seçiminde basit rastgele örneklem seçimi yapılarak mahalle seçiminde yansız davranılmıştır. Bu üç mahallede toplam 10836 kişi yaşamaktadır (A mah=2336, B mah=2500, C mah=6000). Her bir mahalleden çalışmaya katılacak kişi sayısını belirlemek için orantılı tabakalı ör-

neklem yöntemi kullanıldı. A mahallesi için 126 kişiye, B mahallesi için 135 kişiye ve C mahallesi için 323 kişiye ulaşılması hedeflendi. Çalışmaya 18 yaş üstü, işitme, anlama problemi olmayan, çalışmaya katılmaya gönüllü kişiler dâhildi.

Veri toplama araçlarının hazırlanması: Veri toplama aracı olarak, araştırmacıların literatür doğrultusunda oluşturdukları toplam 28 soruluk iki bölümden oluşan anket formu kullanıldı.^{10-12,20-22} Birinci bölümde kişilerin yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, sosyal güvencesi, mesleği, eğitim durumuna ilişkin sosyo-demografik sorular yer almaktadır. İkinci bölümde ise kişisel antibiyotik kullanımı ile ilgili sorular bulunmaktadır. Antibiyotik kullanımı ile ilgili sorular genel olarak antibiyotik kullanım sıklığı, antibiyotiklerin kullanıldığı hastalıklar, kullanılan antibiyotiklerin ismi, antibiyotikğin yan etkileri hakkındaki bilinçlilik durumlarını kapsayacak şekilde oluşturuldu.

Anketin Kapsam Geçerliliği ve Pilot Uygulaması

Kapsam geçerliği için anket soruları beş uzmanın incelemesine gönderildi. Uzman değerlendirmesi sonuçlarına göre anketteki her bir maddenin kapsam geçerliği için gerekli puan olan 0.80 ve üzeri puan aldığı belirlendi. Bu değerlerin kapsam geçerliği için yeterli olduğu belirtilmektedir.²³ Anket sorularının ön uygulaması örneklem grubuna dâhil edilmeyen 20 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Ön uygulama sonucunda ankette anlaşılamayan ifadeye rastlanmamıştır. Anket formunun doldurulması yaklaşık 17- 25 dakika sürmüştür.

Araştırmanın Uygulanması

Kişileri yaşadıkları ortamda değerlendirmeyi hedefleyen toplumsal çalışmalarda sıklıkla kullanılan “Rastlantısal Güzergâh Örnekleme (random- route sampling)” yöntemiyle çalışmaya katılacak kişiler şu şekilde belirlendi: Mahalle krokileri üzerinden rastgele bir başlangıç noktası işaretlendi.²³ Bu nokta üzerinde bulunan tek rakamlı binaların tek rakamlı daireleri tarafsız ve tutarlı bir şekilde (as unbiased and consistent as possible) seçildi. Çalışmanın yapıldığı ilde binalar çoğunlukla üç ya da dört katlıdır, nadir olarak müs-

takil binalar vardır. Bu nedenle çalışmaya üç ya da dört katlı binaların sadece tek rakamlı dairelerinde oturanlar dâhil edildi. Araştırma hakkında bilgi verilerek araştırmaya katılmayı kabul edenlere anket uygulaması yapıldı. Çalışma hafta içi mesai saatlerinde ve günün farklı saatlerinde gerçekleştirildi. Çalışmanın verileri Haziran 2017-Mart 2018 tarihleri arasında araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden kişilerden yüz yüze anket yöntemi ile toplandı. Çalışma 47 kişi araştırmaya katılmayı kabul etmediği için toplam 537 kişiyle tamamlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS paket programı kullanıldı. Sosyo-demografik özelliklerin, antibiyotik kullanım sıklığının, antibiyotik kullanımına ilişkin değişkenlerin, antibiyotik kullanımını etkileyen davranış ve tutumların belirlenmesinde sayı (n), yüzde (%), aritmetik ortalama (\bar{x}) gibi tanımlayıcı istatistik analizleri yapıldı. Katılımcıların yaşadıkları mahalleye göre çeşitli demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Ki-Kare karşılaştırma analizlerinde anlamlılık bulunduğunda etki büyüklüğü hesaplamaları Phi ve Cramer’s V ile Tek yönlü Anova testinde Eta Square katsayısı gösterildi. Fark bulunan karşılaştırmalarda farkın nereden kaynaklandığını göstermek için Z testi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

Etik Durumlar

Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için gerekli etik izinler alınmıştır (Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimlerde İnsan Araştırmaları Etik Kurulu Protokol No. 2017/102; Etik kurul kabul tarihi: 29.03.2017). Çalışma öncesi katılımcılara çalışma hakkında yazılı ve sözel bilgilendirme yapılmış, ardından anketler uygulanmıştır.

BULGULAR

Katılımcıların cinsiyet, medeni durum, eğitim seviyeleri, sosyal güvencelerinin olması, meslekleri ve yaşları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0.06$; $p=0.30$; $p=0.23$; $p=0.38$; $p=0.06$; $p=0.08$) (Tablo 1).

Tablo 1. Mahallelere göre katılımcıların bazı sosyo-demografik özellikleri (n=537).

Değişkenler	A mahallesi n (%)	B mahallesi n (%)	C mahallesi n (%)	Toplam	İstatistik
Cinsiyet					
Kadın	89 (22.7)	90 (23.0)	213 (54.3)	392 (73.0)	p=0.06
Erkek	37 (25.5)	45 (31.0)	63 (43.4)	145 (27.0)	x ² =5.4544
Medeni durum					
Bekar	43 (24.2)	45 (25.3)	90 (50.6)	178 (33.1)	p=0.30
Evlü	82 (24.0)	87 (25.4)	173 (50.6)	342 (63.7)	x ² =4.855
Boşanmış	1 (5.9)	3 (17.6)	13 (76.5)	17 (3.2)	
Eğitim					
Okur yazar	13 (27.1)	8 (16.7)	27 (56.3)	48 (8.9)	p=0.23
İlk/orta okul	46 (26.0)	47 (26.6)	84 (47.5)	177 (33.0)	x ² =8.022
Lise	32 (27.6)	25 (21.6)	59 (50.9)	116 (21.6)	
Üniversite ve üzeri	35 (17.9)	55 (28.1)	106 (54.1)	196 (36.5)	
Sosyal güvencesinin olması					
Evet	118 (23.0)	131 (25.5)	265 (51.6)	514 (95.7)	p=0.38
Hayır	8 (34.8)	4 (17.4)	11 (47.8)	23 (4.3)	x ² =1.946
	126 (23.5)	135 (25.1)	276 (51.4)	537 (100.0)	
Meslek					
Öğrenci	31 (26.3)	32 (27.1)	55 (46.6)	118 (22.0)	p=0.06
Ev hanımı	52 (24.9)	41 (19.6)	116 (55.5)	209 (38.9)	x ² =14.720
Memur	5 (8.8)	17 (29.8)	35 (61.4)	57 (10.6)	
Özel sektör çalışanı	23 (26.1)	28 (31.8)	37 (42.0)	88 (16.4)	
Emekli	15 (23.1)	17 (26.2)	33 (50.8)	65 (12.1)	
Toplam	126 (23.5)	135 (25.1)	276 (51.4)	537 (100.0)	
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss		
Yaş	41.70±19.05	38.34±15.22	41.26±17.42	40.62±17.32	p=0.08 F=1.275

x²= Ki-Kare analizi, p=0.05 güven aralığı, F= Tek yönlü varyans analizi

Katılımcıların 392'si (%73.0) kadın, 145'i (%27.0) erkektir. Yarısından fazlası evlidir (%63.7). Eğitim durumları %36.5'i üniversite ve üzeri, %33.0'ü ilkokul/ortaokul, %21.6'sı lise ve %8.9'u okuryazar değil/okur-yazar eğitim seviyesindedir. Katılımcıların tamamına yakınının (%95.7) sosyal güvencesi bulunmaktadır. Meslek dağılımları ise, ev hanımı (%38.9), öğrenci (%22.0), özel sektör (%16.4), emekli (%12.1) ve memur (%10.6) şeklindedir. Yaş ortalaması 40.62±17.32 dir (Tablo 1).

Katılımcıların %55.7'sinin son 1 yıl içinde, %19.4'ünün ise son bir ay içinde antibiyotik tükettiği tespit edilmiştir. Katılımcıların %71.0'i reçete edilen antibiyotiğin kullanım süre ve saat aralığına uyduğu belirlenmiştir. Antibiyotik kullanımı sırasında görülen yan etkiler sırasıyla; gastrointestinal sistem problemleri %52.2, alerji %29.8, baş ağrısı %9.0, böbrek problemleri %6.0, adet problemleri %3.0 olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Katılımcıların %78.2'si antibiyotik kullanımını yarıda bıraktığını belirtmiştir. Antibiyotik kullanımını yarıda bırakma sebebi olarak; iyileşme (%67.4), ilacın yan etkisi (%15.2), ilacı kullanmayı unutma (%12.1), iyileşememe (%3.6) ve diğer (zararlı olduğu için, üşendiğim için, ilaç

kullanmayı sevmeme, ilacı yutamama) (%1.7) nedenler gösterilmiştir. Katılımcıların %46.5'nin yarıda bırakmış oldukları antibiyotikleri çöpe attığı, %39.7'sinin daha sonra tekrar kullanmak için sakladığı, %8.9'unun Aile Sağlığı Merkezine götürdüğü tespit edilmiştir (Tablo 2).

Katılımcıların %66.2'si antibiyotiğin kullanım amacını "enfeksiyon hastalıklarını tedavi etme" olarak belirtmiştir. Bununla birlikte katılımcıların %39.1'inin grip veya boğaz ağrısı şikâyeti yaşadığında doktordan antibiyotik reçete etmesini istediği belirlenmiştir. Katılımcılardan hâlihazırda evde bulundukları ve antibiyotik olarak düşündükleri ilaçları göstermeleri istendiğinde, %62.8'inin gösterdikleri ilaçların soğuk algınlığı, ağrı kesici, ateş düşürücü ilaçlar olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların sadece %37.2'si gösterdiği ilacın antibiyotik olduğunu bilmiştir. Katılımcıların %8.8'i antibiyotiğin yan etkilerinden korunmak için ek gıda aldığı belirlenmiştir. Alınan gıdaların %40.0'mın meyve, %27.5'inin kalorisi yüksek gıda, yoğurt, süt, %17.5'inin bitki çayları (nane limon, zencefil, ıhlamur, elma sirkesi) ve %15.0'inin bol sıvı aldığı belirlenmiştir. Katılımcıların %15.6'sının antibiyotik kullanırken vitamin desteği aldığı saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 2. Katılımcıların antibiyotik kullanımına ait bazı özellikleri (n=537).

Antibiyotik Kullanım Özellikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Son 1 yıl içinde antibiyotik kullanım durumu		
Evet	299	55.7
Hayır	238	44.3
Son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanım durumu		
Evet	104	19.4
Hayır	433	80.6
Reçete edilen antibiyotiğin kullanım süre ve saat aralığına uyma		
Evet	381	71.0
Hayır	156	29.0
Antibiyotik kullanımı sırasında görülen yan etkiler (n: 67)*		
Gastrointestinal sistem problemleri	35	52.2
Alerji	20	29.8
Baş ağrısı	6	9.0
Böbrek problemi	4	6.0
Adet problemleri	2	3.0
Antibiyotik kullanımını yarıda bırakma durumu (n:537)		
Evet	420	78.2
Hayır	117	21.8
Antibiyotik kullanımını yarıda bırakma sebebi (n: 420)		
İyileşme	283	67.4
İlacın yan etkisinin olması	64	15.2
İlaç kullanmayı unutmama	51	12.1
İyileşememe	15	3.6
Diğer (zararlı olduğu için, üşendiğim için, ilaç kullanmayı sevmeme, ilacı yutamama)	7	1.7
Yarıda bırakılan antibiyotiklere yönelik yapılan uygulamalar (n = 537)		
Çöpe atma	250	46.5
Sonra kullanmak için saklama	213	39.7
Aile Sağlığı Merkezine götürme	48	8.9
Eczaneye götürme	15	2.8
Başka birisine verme	10	1.9
Hayvana verme	1	0.2

* Bu soruya ilacın yan etkisinin olduğunu belirtenler arasında birden fazla yanıt verilmiştir

Tablo 3. Antibiyotik hakkında bilinenler ve kullanım yaklaşımları.

Antibiyotik hakkında bilinenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Antibiyotiklerin kullanım amacı (n=582) *		
Enfeksiyon hastalıklarını tedavi etme	385	66.2
Grip ve soğuk algınlığını iyileştirme	158	27.1
Ağrıyı kesme	34	5.8
Kullanım amacını bilmeme	5	0.9
Antibiyotik kullanım yaklaşımları		
Grip/Boğaz ağrısı şikâyetinde doktordan antibiyotik reçete etmesini isteme		
Evet	210	39.1
Hayır	327	60.9
Evde bulundurulmuş ilacın antibiyotik olup olmadığını bilme		
İlacı antibiyotik zanneden (soğuk algınlığı, ağrı kesici, ateş düşürücü ilaçlar)	337	62.8
Antibiyotik ilaçları doğru bilen	200	37.2
Antibiyotiğin yan etkilerinden korunmak için ek gıda alma (n = 537)		
Evet	47	8.8
Hayır	490	91.2
Antibiyotiğin yan etkilerinden korunmak için alınan gıdalar (n=40)*		
Meyve	16	40.0
Kalorisi yüksek gıda, yoğurt, süt	11	27.5
Bitki çayları (nane limon, zencefil, ıhlamur, elma sirkesi)	7	17.5
Bol sıvı	6	15.0
Antibiyotik kullanırken vitamin desteği alma (n= 537)		
Evet	84	15.6
Hayır	453	84.4

* Yüzdeler cevap verenler üzerinden alınmıştır

Katılımcıların antibiyotik hakkında nereden bilgi edindikleri incelendiğinde; %35.8'i doktordan, %21.0'i kullanım talimatnamesinden, %20.8'i eczacıdan, %11.3'ü internette,

%10.6'sı sağlık çalışanından ve %0.6'sı televizyon, bir yakını gibi diğer kaynaklardan bilgi edindikleri belirlenmiştir. Bulgular az da olsa çevresindekilerin önerisi ile antibi-

yotik kullanan (%9.3) ve çevresindekilere antibiyotik öneren (%9.7) kişilerin olduğunu göstermektedir. Katılımcıla-

rın %27.9'u her evde mutlaka antibiyotik bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir (Tablo 4).

Tablo 4. Katılımcıların antibiyotik kullanımı konusundaki bilgi kaynakları ve çevresel etkileşimleri.

Antibiyotik kullanımı konusundaki bilgi kaynakları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Antibiyotik hakkında bilgi kaynağı *(n = 1065)		
Doktor	381	35.8
Kullanım talimatnamesi	224	21.0
Eczacı	221	20.8
İnternet	120	11.3
Sağlık Çalışanı	113	10.6
Diğer (TV, Yakın)	6	0.5
Antibiyotik kullanımı konusundaki çevresel etkileşimleri		
Çevredekilerin önerisi ile antibiyotik kullanma		
Evet	50	9.3
Hayır	487	90.7
Çevredekilere antibiyotik önerisinde bulunma		
Evet	52	9.7
Hayır	485	90.3
Her evde mutlaka antibiyotik bulundurulmasına yönelik düşünce		
Evet	150	27.9
Hayır	387	72.1

* Bu soruya birden fazla cevap verilmiştir

Son bir yıl içinde en fazla kadınların (%77.6), ev hanımı (%42.8) ve öğrencilerin (%23.1) antibiyotik kullandığı belirlenmiştir. Cinsiyet (Phi= %11.0; p=0.007) ve mesleki durum (Cramer's V= %16.3; p=0.006) ile son bir yıl içinde antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı

ancak zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır. Kadınların erkeklerle göre son 1 yıl içinde daha fazla antibiyotik kullandığı tespit edilmiştir. Meslek durumuyla ilgili yapılan post test sonucunda anlamlılığın memurlardan kaynaklandığı belirlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Cinsiyet ve meslek ile son 1 yıl içerisinde antibiyotik kullanımı karşılaştırması.

Cinsiyet ve Meslek	Son 1 yıl içerisinde antibiyotik kullanımı			Test +
	Evet n (%)	Hayır n (%)	Toplam n (%)	
Cinsiyet				
Kadın	232 (77.6)	160 (67.2)	392 (73.0)	x ² :7.223 p: 0.007 df: 1 Phi=%11
Erkek	67 (22.4)	78 (32.8)	145 (27.0)	
Toplam	299 (100)	238 (100)	537 (100)	
Meslek				
Öğrenci	69 (23.1)	49 (20.6)	118 (22.0)	x ² :14.335 p:0.006 df: 4
Ev Hanımı	128 (42.8)	81 (34.0)	209 (38.9)	
Memur *	22 (7.4)	35 (14.7)	57 (10.6)	
Özel Sektör	52 (17.4)	36 (15.1)	88 (16.4)	Cramer's V=%16.3
Emekli	28 (9.4)	37 (15.5)	65 (12.1)	
Toplam	299 (100)	238 (100)	537 (100)	

*Post test anlamlılığı oluşturan grup;

+ x²: Ki kare analizi; Phi: 2x2 tablolar için kullanılan yaygın etki büyüklüğü; Cramer's V: 2x2'den büyük tablolar için kullanılan yaygın etki büyüklüğü; df: Serbestlik derecesi

Eğitim durumu (Cramer's V = %17.3; p=0.001) ve meslek (Cramer's V = %17.4; p=0.003) ile evdeki ilacın antibiyotik olduğunu bilme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur. Yapılan post testler sonucunda, eğitim durumunda anlamlılığın lise ve üniversite eğitim seviyesine sahip olanlardan kaynaklandığı,

meslek durumunda ise emeklilerden kaynaklandığı belirlenmiştir (Tablo 6). Eğitim durumu ile reçete edilen antibiyotik kullanım süre ve saat aralığına uyma durumuna bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0.189). (Tablo 7).

Tablo 6. Eğitim ve meslek değişkenlerine göre evdeki ilacın antibiyotik olduğunu bilme durumu.

Eğitim ve meslek değişkenleri	Evdeki ilacın antibiyotik olduğunu bilme durumu			Test +
	Bilemeyen n (%)	Bilen n (%)	Toplam n (%)	
Eğitim				
Okuryazar değil/okuryazar	38 (11.3)	10 (5.0)	48 (8.9)	x ² =16.077 p=0.001 df=3
İlkokul/ortaokul	123 (36.5)	54 (27.0)	177 (33.0)	
Lise *	60 (17.8)	56 (28.0)	116 (21.6)	Cramer's V=%17.3
Üniversite ve üzeri *	116 (34.4)	80 (40.0)	196 (36.5)	
Toplam	337 (100)	200 (100)	537 (100)	
Meslek				
Öğrenci	70 (20.8)	48 (24.0)	118 (22.0)	x ² =16.239 p=0.003 df=4
Ev Hanımı	138 (40.9)	71 (35.5)	209 (38.9)	
Memur	28 (8.3)	29 (14.5)	57 (10.6)	Cramer's V=%17.4
Özel Sektör	49 (14.5)	39 (19.5)	88 (16.4)	
Emekli *	52 (15.4)	13 (6.5)	65 (12.1)	
Toplam	337 (100)	200 (100)	537 (100)	

+ x²: Ki kare analizi; Phi: 2x2 tablolar için kullanılan yaygın etki büyüklüğü; Cramer's V: 2x2'den büyük tablolar için kullanılan yaygın etki büyüklüğü; df: Serbestlik derecesi

Tablo 7. Katılımcıların eğitim durumlarına göre reçete edilen antibiyotik kullanım süre ve saat aralığına uyma durumu.

Eğitim	Reçete edilen antibiyotik kullanım süre ve saat aralığına uyma			Test+
	Evet n (%)	Hayır n (%)	Toplam n (%)	
Okuryazar değil/okuryazar	30 (7.9)	4 (9.5)	45 (8.4)	x ² =7,457 p=0.189 df=5
İlkokul/ortaokul	130 (34.1)	49 (31.4)	179 (33.4)	
Lise	82 (21.5)	34 (21.8)	116 (21.6)	
Üniversite ve üzeri	139 (36.5)	58 (37.2)	197 (36.7)	
Toplam	381 (100)	156 (100)	537 (100)	

+ x²: Ki kare analizi; Phi: 2x2 tablolar için kullanılan yaygın etki büyüklüğü; Cramer's V: 2x2'den büyük tablolar için kullanılan yaygın etki büyüklüğü; df: Serbestlik derecesi

TARTIŞMA

Bu çalışma, Türkiye'nin batısındaki bir ilde toplumun antibiyotik kullanım düzeyleri ve antibiyotik kullanım özellikleri adına önemli bulgular sunmaktadır. Çalışmada katılımcıların yarısından fazlasının son 1 yıl içerisinde, %19.4'ünün ise son 1 ay içerisinde antibiyotik kullandığı görülmektedir (Tablo 2). Belirlenen bu oran Türkiye antibiyotik tüketim verileri²⁴ ve uluslararası literatürle uyşmaktadır.^{6,11-13,20,21} Bu sonuçlar antibiyotiklerin birçok toplumda önemli miktarlarda kullanılmaya devam ettiğini bir kez daha göstermektedir.

Uygun antimikrobiyal tedavi hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması ve komplikasyonların önlenmesi açısından gereklidir. Ancak ideal antibiyotik kullanımı için; doğru tanı sonrası doğru antibiyotik kullanımının en uygun yoldan, etkin dozda, optimum aralıklarla, uygun süreyle alınması önemlidir.^{2,25} Bu çalışmada katılımcıların büyük çoğunluğunun reçete edilen antibiyotik kullanım süre ve saat aralığına uyduğu görülmektedir (Tablo 2). Ancak Türkiye'de yapılan diğer çalışmalar önerilen dozlarda ve sürelerde antibiyotik kullanılmadığını göstermektedir.^{5,7,9,10,14} Bu sonuç ülkemiz-

de akılcı antibiyotik kullanımı konusunda hala toplumsal farkındalık çalışmalarına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Antibiyotik kullanımı faydalı sonuçlarının yanı sıra, insanlardaki normal bakteriyel floranın değişmesi sebebiyle antibiyotiğe dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına ve ishal gibi yan etkilerin görülmesine neden olabilmektedir.²⁵ Bu çalışma sonuçları da en çok gastrointestinal sistem problemleri yaşandığını ortaya koymaktadır (Tablo 2). Yaşanan yan etkiler ise çoğu zaman antibiyotik kullanımının yarıda kesilmesine sebep olabilmektedir. Bu çalışmaların katılımcılarının önemli bir kısmı (%15.2) için de ilacın yan etkisinin olması antibiyotik kullanımını yarıda bırakmaya sebep olmuştur. Ancak en sık görülen yarıda bırakma sebebi iyileştiğini düşünmedir (Tablo 2). Tedaviyi yarıda kesen katılımcıların antibiyotikleri daha sonra kullanmak için saklamaları beklenebilir. Yine çalışma sonuçlarımızda katılımcıların %39.7'sinin yarım bıraktıkları antibiyotikleri sonra kullanmak için sakladıkları belirlenmiştir (Tablo 2). Dünyada ve Türkiye'de yapılan pek çok çalışmada katılımcıların evlerinde antibiyotik depoladıklarını ya da kalan ilaçları evlerinde sakladıklarını, imhası için ise antibiyotikleri evlerindeki çöpe attıklarını göstermektedir.^{6,7,13-15,26} Bu

sonuçlar akılcı antibiyotik kullanımına olan ihtiyacı bir kez daha ortaya koymaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü başta olmak üzere sağlıkla ilgili pek çok uluslararası kurum ve kuruluş uzun yıllardan beri akılcı antibiyotik kullanımının yaygınlaştırılması için çaba sarf etmektedir.² Küresel düzeydeki bu çabalara rağmen hala birçok toplumda antibiyotiklerin endikasyon dışı ve yanlış kullanımı devam etmektedir. Bu çalışmada katılımcıların yarıdan fazlası antibiyotiklerin kullanım amacını enfeksiyonu tedavi etme olarak belirtmekle birlikte, antibiyotik kullanımını gerektirmeyen grip/boğaz ağrısı gibi şikâyetlerinde katılımcıların %39.1'inin hekimden antibiyotik reçete etmesini istediği görülmektedir. Ayrıca yine katılımcıların yarısından fazlası soğuk algınlığı, ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçların antibiyotik olduğunu düşünmektedir (Tablo 3). Daha önce yapılan çalışmaların da bu çalışma sonuçları ile benzerlik göstermesi, toplumun antibiyotik ilaçlar hakkındaki eğitim eksikliğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.^{2,6,10,11,13,21,22}

Bireylerin akılcı antibiyotik kullanabilmeleri için ilacın kullanımı hakkında doktorundan, eczacıdan ve diğer sağlık çalışanlarından bilgi ve yönlendirme almaları gereklidir.² Literatürde yapılan çalışmalarda bilgi kaynakları hekim, eczacı ve kullanım talimatnamesi olarak belirlenmiştir.^{5,9,11} Bu çalışma sonuçları da literatür ile uyumludur. Katılımcıların çoğunluğunun antibiyotik hakkındaki bilgiyi doktor, ilaç kullanım talimatnamesi ve eczacıdan aldıklarını belirtmesi akılcı antibiyotik kullanımı adına olumlu bir sonuçtur (Tablo 4). Katılımcıların bu yanıtları toplumu bilinçlendirme konusunda önemli rolü olan hemşirelerin ve halk sağlığı hemşirelerinin bu görevlerini daha planlı bir şekilde yerine getirmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışma sonuçlarına göre, katılımcıların neredeyse tamamına yakınının çevresindekilere antibiyotik kullanımı önermedikleri ve çevredekilerin önerisi ile antibiyotik kullanmadığı görülmektedir (Tablo 4). Bu konuda yapılan çalışmalar antibiyotik önerme konusunda farklı sonuçlar içermektedir. Bazı çalışmalarda katılımcıların önemli bir kısmı yakınlarına antibiyotik önerisinde bulunmazken öneride

bulunan katılımcılar da vardır.^{7,11,13,14,27} Ancak doktor reçetesi dışında antibiyotik kullanımı mevcut hastalığın iyileşmemesine, hatta zaman kaybı nedeniyle daha da kötüleşmesine yol açabilir. Bu tarz yanlış uygulamalarda çeşitli sosyodemografik değişkenlerin etkisi olabilmektedir.

Bu çalışmada kadınların erkeklere göre daha fazla ve memurların ise diğer meslek gruplarına göre daha az antibiyotik kullandığı belirlenmiştir ($p=0.007$; $p=0.006$) (Tablo 5). Grosso ve ark.nın (2012) çalışmasında genç yaşta, kadın cinsiyetinde, yüksek eğitim seviyesinde olmanın ve mesleki statünün kendi kendine antibiyotik kullanımında etkili faktörler olduğu bulunmuştur.¹² Bununla birlikte literatür antibiyotik kullanma eğiliminin kadınlarda fazla olduğunu belirtse de bazı toplumlarda erkeklerin kadınlardan daha fazla antibiyotik kullanma eğilimleri olabilmektedir.⁶ Öte yandan bir metanaliz çalışması kadınlara reçete edilen antibiyotik miktarının erkeklerden %25 daha fazla olduğunu göstermektedir.²⁸ Antibiyotik kullanımı konusunda cinsiyetler arasındaki bu değişiklik çalışmaların farklı toplumlarda yapılmış olmasından ve bazı davranışsal faktörlerden kaynaklanmış olabilir. Aynı zamanda kadınların sağlık konularında aile hekimlerini (primary care) daha sık ziyaret etmeleriyle de açıklanabilir.²⁹

Çalışmada ayrıca eğitim durumu ve meslek ile evdeki ilacın antibiyotik olduğunu bilme durumu karşılaştırıldığında, lise ve üniversite eğitim seviyesine sahip olanların ve emeklilerin diğer katılımcılara göre evdeki antibiyotik ilacı doğru bildiği bulunmuştur ($p=0.001$; $p=0.003$) (Tablo 6). Bu sonuç yüksek eğitim seviyesine sahip olmanın ve yıllar içerisinde yaşanan deneyimlerin antibiyotikleri doğru bilme ve tanımada etkili olduğunu düşündürülebilir. Daha önce yapılan çalışmalar antibiyotik konusunda deneyimli olmanın, antibiyotikler hakkındaki bilgiyi artırdığını göstermektedir.¹¹ Ancak toplumumuzda daha düşük eğitim seviyesine sahip ve daha genç bireyler de yer almaktadır. Bu sebeple reçete edilen her antibiyotik sonrası hekim ve hemşireler tarafından mutlaka antibiyotik kullanacak kişiye, bireysel özelliklerini göz önünde bulundurarak gerekli eğitim verilmelidir.²

Bu çalışma bir il merkezinde ve subjektif bir değerlendirme yapan kesitsel bir çalışmadır. Bu sebeple elde edilen sonuçlar sadece bir ile ve o anki katılımcıların demografik özelliklerine göre değerlendirilmiştir, toplumun genelini kapsamamaktadır. Bundan sonra daha büyük katılımcılar ve biyolojik ölçümleri de içeren çalışmaların yapılması toplumdaki antibiyotik kullanım düzeyi ve etkileri hakkında daha ayrıntılı sonuçlar edilmesini sağlayabilir.

Sonuç olarak, katılımcıların antibiyotik kullanımı ile ilgili bazı uygun olmayan davranışları olduğu belirlenmiştir. Çalışmada cinsiyet, eğitim ve meslek durumunun antibiyotik kullanımını etkileyen değişkenler olduğu görülmektedir. Bu konuda halk sağlığı hemşirelerinin Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen “Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planlarına” titizlikle uymaları gerekmektedir. Halk sağlığı hemşirelerinin erkekleri de içine alacak şekilde ev ziyaretleri ile halka eğitim vermeleri ve daha düşük sağlık okuryazarlığındaki bireylere özel sağlık eğitimleri planlanmaları akılcı antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasında etkili bir yöntem olabilir.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Bilgilendirme

Bu çalışma 5-8 Kasım 2017 tarihinde 5. Uluslararası 16. Ulusal Hemşirelik Kongresi’nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimlerde İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (29.03.2017 tarih ve 2017/102 sayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: MTK, SZ, SÇ. Veri toplama/İşleme: MTK, SZ, SÇ. Veri analizi ve yorumlama: MTK, SZ. Lite-

ratür taraması: MTK, SZ, SÇ. Yazım: MTK, SZ. Gözden geçirme ve düzeltme: MTK, SZ, SÇ.

KAYNAKÇA

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and futur. *Curr Opin Microbiol.* 2019;(51):72-80.
2. Şahin K, Apak R, Atar HH, et al. Tüba-İnsan ve Hayvan Sağlığında Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Antibiyotik Dirençlilik Raporu. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları TÜBA Raporları; 2017.
3. Ancillotti M, Eriksson S, Veldwijk J, Nihlen Fahlquist J, Andersson D, Godsken T. Public awareness and individual responsibility needed for judicious use of antibiotics: a qualitative study of public beliefs and perceptions. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1153.
4. Nepal A, Hendrie D, Selvey LA, Robinson S. Factors influencing the inappropriate use of antibiotics in the Rupandehi district of Nepal. *Int J Health Plann Manage.* 2021;36(1):42-59.
5. Abacıgil F, Gürsoy Turan S, Adana F, Okyay P, Demirci B. Rational Use of Drugs Among Inpatients and Its Association with Health Literacy. *Meandros Med Dent J.* 2019;20(1):64-73.
6. Ayepola O, Onile-Ere O, Shodeko O, Akinsiku F, Ani P, Egwari L. Knowledge, Attitude and Pattern of Antibiotic Usage among Students of a Nigerian University. *J Microbiol Infect Dis.* 2019;9(1):10-15.
7. Dağtekin G, Demirtaş Z, Alaiye M, ve ark. Birinci Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Erişkinlerin Akılcı İlaç Kullanım Tutum ve Davranışları. *ESTÜDAM Halk Sağlığı.* 2018;3(1):12-23.
8. Demoré B, Mangin L, Tebano G, Pulcini C, Thilly N. Public knowledge and behaviours concerning antibiotic use and resistance in France: a cross-sectional survey. *Infection.* 2017;45(4):513-520.
9. Deniz S, Oğuzoncul A, Bentli R. Evaluation of drug use habits and rational drug use of persons registered to primary health care. *Med Sci Int Med J.* 2018;(0):930.
10. Derin O, Özdemir H, Sari M, Gulten E. Non-Compliant Antibiotic Use in Dursunbey County: A Cross-Sectional Study. *Klimik J.* 2016;29(3):125-129.
11. Emeka PM, Al-Omar M, Khan TM. Public attitude and justification to purchase antibiotics in the Eastern region Al Ahsa of Saudi Arabia. *Saudi Pharm J.* 2014;22(6):550-554.
12. Grosso G, Marventano S, Ferranti R, Mistretta A. Pattern of antibiotic use in the community: Non-adherence and self-prescription rates in an Italian urban population. *Mol Med Rep.* 2012;5(5):1305-1310.
13. Mouhieddine TH, Olleik Z, Itani MM, et al. Assessing the Lebanese population for their knowledge, attitudes and practices of antibiotic usage. *J Infect Public Health.* 2015;8(1):20-31.
14. Özen B, Erten ZK, Bülbül T. Kuşaklar Arası Akılcı İlaç Kullanımı Intergenerational Rational Drug Use. *J Health Sci.* 2018;27:199-204.
15. Tomas A, Paut Kusturica M, Tomić Z, et al. Self-medication with antibiotics in Serbian households: a case for action? *Int J Clin Pharm.* 2017;39(3):507-513.
16. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):381-387.
17. World Health Organization (WHO). Turkey takes strong action to reduce antibiotic consumption and resistance. <https://www.euro.who.int/en/health->

- topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2017/11/turkey-takes-strong-action-to-reduce-antibiotic-consumption-and-resistance Accessed February 22, 2022.
18. Çınar Ş. İstanbul akılcı ilaç kullanımı eylem planı. In: İstanbul Akılcı İlaç Kullanımı ve Farkındalık Sempozyumu Kitapçığı; 2014:6-7.
 19. Lemeshow S, Hosmer D, Klar J, Lwanga S. (Çeviri ed. Kayabaşı OS.) Sağlık Araştırmalarında Örneklem Büyüklüğünün Yeterliliği. Klinik Farmakoloji Yardımcı Yayınlar Dizisi:2;2000.
 20. Fatokun O. Exploring antibiotic use and practices in a Malaysian community. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(3): 564-569.
 21. Gebeyehu E, Bantie L, Azage M. Inappropriate Use of Antibiotics and Its Associated Factors among Urban and Rural Communities of Bahir Dar City Administration, Northwest Ethiopia. *Plos One.* 2015;10(9):e0138179.
 22. Gul S, Ozturk DB, Yılmaz MS, Uz Gul E. Evaluation of public knowledge and attitudes regarding self medication with antibiotics in Ankara. *Turk Bull Hyg Exp Biol.* 2014;71(3):107-112.
 23. Esin MN. Veri Toplama Yöntem ve Araçları ve Veri Toplama Araçlarının Güvenilirliği ve Geçerliliği. Erdoğan S, Nahcıvan N, Esin MN, (Editörler): Hemşirelikte Araştırma Süreç, Uygulama ve Kritik. Nobel Tıp Kitabevleri; 2014:182-225.
 24. Emre S, Lux KM. Türkiye’de Antibiyotik Tüketim Miktarının ve Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Antibiyotik Reçeteleme Uygulamalarının OECD Ülkeleri ile Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi. *Sağlık Bilim Derg.* 2021;30(1):56-62.
 25. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Akılcı Antibiyotik Kullanımı. http://www.akilciilac.gov.tr/?page_id=1068. Erişim tarihi 22 Şubat 2022.
 26. İlhanlı Yaramış M, Ulupınar S. Bir Aile Sağlığı Merkezine Kayıtlı Bireylerin Akılcı İlaç Kullanım Davranışları. *Ordu University J Nurs Stud.*2021;4(1):10-20.
 27. Ekenler Ş, Koçoğlu D. Bireylerin Akılcı İlaç Kullanımıyla İlgili Bilgi ve Uygulamaları. *Hacet Üniversitesi Hemşire Fakültesi Derg.* 2016;3(3):44-55.
 28. Schröder W, Sommer H, Gladstone BP, et al. Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):1800-1806.
 29. Thompson AE, Anisimowicz Y, Miedema B, Hogg W, Wodchis WP, Aubrey-Bassler K. The influence of gender and other patient characteristics on health care-seeking behaviour: a QUALICOPC study. *BMC Fam Pract.*2016;17(1):38.

Effect of Modified Constraint-Induced Movement Therapy on Upper Extremity Function for Stroke Patients with Right/Left Arm Paresis: A Single-Blind Randomized Controlled Trial

Sağ/Sol Kol Parezisi Olan İnmeli Hastalarda Modifiye Zorunlu Kullanım Tedavisinin Üst Ekstremitte Fonksiyonu Üzerine Etkisi: Tek Kör Randomize Kontrollü Çalışma

Cansın MEDİN CEYLAN¹ ID Ekin İlke ŞEN² ID Tuğçe KARAAĞAÇ³ ID Tuğba ŞAHBAZ⁴ ID
Ayşe YALIMAN⁵ ID

ÖZ

Amaç: İnme, fonksiyonel, bilişsel ve psikolojik sorunlar nedeniyle engelliliğin en yaygın nedenlerinden biridir. Etkilenen üst ekstremitedeki motor kusurlar, inme geçirenlerin yaklaşık %50'sini etkiler. Çalışmanın amacı modifiye Zorunlu Kullanım Tedavisinin (mZKT) hemiparetik sağ/sol üst ekstremitte fonksiyonları ve yaşam kalitesi (QOL) üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Araçlar ve Yöntem: Bu prospektif, randomize, kontrollü ve tek kör çalışmada, 40 hasta sağ-mZKT (n=10), sol-mZKT (n=10) ve kontrol (n=20) olarak gruplanmıştır. mZKT 4 saat/gün, 2 hafta, 10 seans uygulanmıştır. Tüm hastalara konvansiyonel rehabilitasyon programı uygulanmıştır. Hastalar Fugl-Meyer Motor Skala (FMS), Motor Aktivite Günlüğü (MAG), İnme etki ölçeği (İEÖ), Kutu Blok Testi (KBT), şekillendirme egzersizlerindeki tekrar sayısı ve görev egzersiz süresi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sol mZKT grubunun FMS'ında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmıştır (p=0.040). Her iki mZKT grubu, MAG kullanım miktarında ve MAL kullanım kalitesinde, şekillendirme egzersizlerinin tekrar sayısında ve KBT'de (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler göstermiştir. İEÖ'nün günlük yaşam aktivitesi, el fonksiyonu ve inme iyileşme alanları her iki grupta da anlamlı olarak artmıştır (p<0.01). Sol-ZKT grubunda İEÖ'nün kuvvet alanında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (p=0.037).

Sonuç: mZKT, sağ/sol kol parezisi olan hastalarda motor fonksiyonları, el becerisini ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili saptanmıştır. Bu olumlu etkiler üç aya kadar devam etmiştir. mZKT' nin sol üst ekstremitede kol motor bozukluğu üzerinde olumlu bir etkisi olmasına rağmen, daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: inme; rehabilitasyon; üst ekstremitte; yaşam kalitesi; zorunlu kullanım tedavisi

ABSTRACT

Purpose: Stroke is one of the most common causes of disability because of functional, cognitive, and psychological issues. Motor deficits in the afflicted upper extremity affect about 50% of stroke survivors. This study aimed to evaluate the effects of modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on hemiparetic right/left upper limb functions and quality of life (QOL).

Materials and Methods: In this prospective, randomized, controlled and single-blind study, 40 patients were assigned to the right-mCIMT (n=10), left-mCIMT (n=10), and control (n=20). mCIMT was applied 4h/day, 2 weeks, 10 sessions. A conventional rehabilitation program was applied to all patients. Patients were evaluated using the Fugl-Meyer Motor Assessment (FMA), Motor Activity Log (MAL), Stroke Impact Scale (SIS), Box-Block Test (BBT), the number of repetitions in shaping exercises, and the duration of task exercise.

Results: There was a statistically significant improvement in the FMA of the left-mCIMT group (p=0.040). Both mCIMT groups showed statistically significant improvements in the MAL-amount of use (AoU) and MAL-quality of use (QoU), the number of repetitions in the shaping exercises, and the BBT (p<0.05). The activity of daily living, hand function, and stroke recovery domains of the SIS were increased significantly in both groups (p<0.01). There was a statistically significant increase in the strength domain of the SIS in the left-CIMT group (p=0.037).

Conclusions: mCIMT was effective in improving motor functions, dexterity, and QOL in patients with right/left arm paresis. These positive effects continued for 3 months. Although left mCIMT had a positive effect on arm motor impairment, further research is needed.

Keywords: constraint-induced movement therapy; rehabilitation; stroke; upper limb; quality of life

Received: 27.05.2022; Accepted: 19.10.2022

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Physical Medicine and Rehabilitation Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye.

²Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye.

³Gebze Fatih State Hospital, Kocaeli, Türkiye.

⁴Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye.

⁵Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye.

Corresponding Author: Cansın Medin Ceylan, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Physical Medicine and Rehabilitation Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye. e-mail: cansinmedin@hotmail.com

How to cite: Medin Ceylan C, Sen Eİ, Karaagac T, Sahbaz T, Yaliman A. Effect of modified constraint-induced movement therapy on upper extremity function for stroke patients with right/left arm paresis: a single-blind randomized controlled trial. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):155-164. DOI:10.46332/aemj.1081991

INTRODUCTION

Stroke is one of the most common causes of disability, resulting in functional, cognitive, and psychosocial issues.¹ After a stroke, around half of stroke survivors experience motor deficits in the affected upper limb that limit their ability to do daily tasks like eating, dressing, and grooming.² Health-related quality of life (HRQoL) impairments are linked to decreased engagement in social activities.³ In this regard, strengthening upper limb functions, as well as boosting involvement in everyday activities, has become a major priority for stroke patients. In stroke patients, several rehabilitation strategies are used to improve motor performance and functional use of the afflicted upper limb. Neurodevelopmental facilitation techniques, strengthening and stretching exercises, music therapy, mirror therapy, mental practice and movement observation, electrical stimulation methods, non-invasive brain stimulation methods, robotic therapy, virtual reality, drugs that stimulate motor recovery, and constraint-induced movement therapy (CIMT) were all used to improve upper limb motor function after stroke.⁴

CIMT has emerged as a promising strategy among several techniques for stroke survivors. Taub et al. defined CIMT as a treatment based on the forced usage and intense training of the afflicted arm while restricting the unaffected arm.⁵ For two weeks, CIMT consists of shaping and task-oriented activities that encourage the use of the damaged limb for 90% of waking hours.⁶ Due to the complexity of administration, the original CIMT was updated. Modified CIMT (mCIMT) attempts to improve the patient's real-life use of the afflicted limb by improving the behavioral approaches used in conjunction with mCIMT. Treatment sessions for mCIMT range from 30 minutes to 6 hours per day for 2 to 12 weeks.^{6,7}

Although various research has evaluated the efficacy of mCIMT on upper extremity functions of stroke patients with right/left hemisphere damage, few studies have investigated the efficacy of CIMT on motor functions in patients with stroke.^{8,9} While extensive data have been developed to support the use of mCIMT, questions about the best treatment protocol, time after a stroke, therapeutic dose, and the impact of phenotypic variables on the effects of mCIMT on stroke outcome remain unresolved.⁷

Furthermore, more research is needed to look into the probable impacts of mCIMT on HRQoL.¹⁰⁻¹³

In light of these findings, we conducted a study to see how mCIMT affected arm motor impairment, perceived upper limb motor function, dexterity, and HRQoL in patients with right/left hemiparesis following a stroke. We also looked into whether the efficiency of mCIMT differed between right and left hemiparesis individuals.

MATERIALS and METHODS

In this single-blind, randomized, and controlled interventional trial, 287 consecutive patients who were referred to our rehabilitation outpatient clinic were recruited. Of these patients, 40 with stroke who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. The study was carried out in the Department of Physical Medicine and Rehabilitation of the Istanbul University Istanbul Medical Faculty between January 2018 and December 2019. This trial was approved by the Istanbul University Istanbul Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee in accordance with the Declaration of Helsinki and the study protocol (dated 10.11.2017, number 1278) and registered on ClinicalTrials.gov (NCT04013750). Written informed consent was obtained from all participants before enrollment.

The inclusion criteria are described as follows: participants over 18 years of age who were diagnosed with hemiplegia due to ischemic or hemorrhagic stroke (onset time greater than 20 weeks), ability to perform at least 20° of active wrist extension and at least 10° of active extension of each metacarpophalangeal and interphalangeal joint of all digits and these movements had to be repeated 3 times in 1 minute¹⁴ no severe spasticity (modified Ashworth's scale < 3), and absence of cognitive impairment (Mini-Mental State Examination score more than 20). Participants had to be able to walk and demonstrate postural stability while wearing a restraint. Exclusion criteria were bilateral stroke or multiple stroke history, severe shoulder or upper extremity pain, neglect on the hemiplegic side, global aphasia or cognitive disorders that may affect the participant's understanding of test instructions, presence of severe medical problems affecting the therapy and joint limitation of the affected arm.

The patients who met the inclusion criteria comprised 20 patients with right hemiplegia and 20 patients with left hemiplegia, according to the order of admission. These patients were randomized with the computer-generated random numbers by an independent blinded researcher as left mCIMT group (n=10), left control group (n=10), right mCIMT group (n=10), and right control group (n=10). However, statistical analysis was performed by combining patients in both the right and left control groups into a single control group. In the left mCIMT group, 10 stroke patients with left hemiplegia were included in the mCIMT program in combination with conventional rehabilitation, and in the right mCIMT group, 10 stroke patients with right hemiplegia were included in the mCIMT program in combination with conventional rehabilitation. In the control group, a total of 20 patients (10 patients with right stroke and 10 patients with left stroke) were included. The Consolidated Standards of Reporting Trials flow diagram is presented in Figure 1, including the withdrawal/drop-out reasons for the randomized groups.

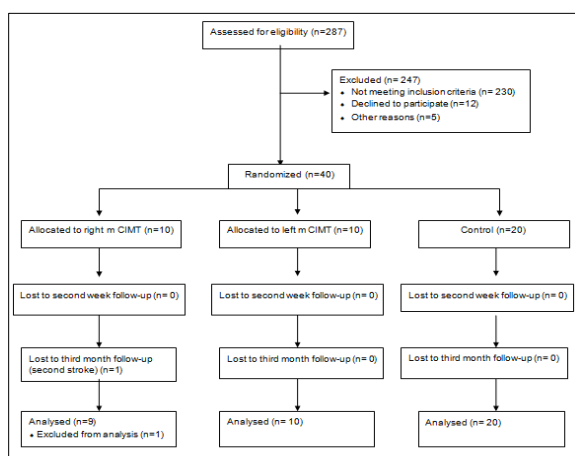


Figure 1. Flowchart of the participants through the study.

Interventions

mCIMT was applied to the right and left mCIMT groups 5 times per week, once per day, for 10 sessions at the Department of Physical Medicine and Rehabilitation. Each mCIMT session began with a 1-hour initial training program performed under the supervision of the investigator (C.M.) in groups of four, followed by a 3-hour home-based exercise program. The investigator instructed the participants on how to perform the home-based mCIMT exercises at the beginning of the study. The non-

professional coach (family member or professional non-medical caregiver) was advised to maintain a training diary to document the number of repetitions and the time of practicing. Restriction with gloves that restrict all the fingers and the wrist and prevent grasping was applied to the unaffected upper extremity in 50% of the participants' waking hours. The participants were instructed to wear gloves outside therapy during their activities of daily living except when toileting, bathing and engaging in activities with a potential risk of fall.

The mCIMT training sessions comprised 3 components: limiting the unaffected upper extremity, repetitive task-oriented training (shaping and task activities), and developing behavioral methods that increase participation in daily activities. The shaping exercises included cube stacking, card turning, throwing balls into a box, grasping/holding and placing objects of different sizes, and drawing and painting exercises. The task exercises included activities of filling a glass, drinking a glass of water, and eating with a spoon. Verbal feedback was provided to the participants during the task and shaping exercises. The exercise program was planned with increasing difficulty according to the patients' performance and ability to achieve more complex levels of performance. When the patient exhibited a new movement, it was shaped by demanding more power, fluidity, accuracy, or functional versatility.

All patients were recommended to perform a conventional rehabilitation program. The conventional rehabilitation program consisted of upper-limb range of motion exercises, positioning, stretching, and strengthening exercises, fine motor exercises, balance exercises, and mobility training. The conventional rehabilitation program was demonstrated to all patients by an experienced physiotherapist at the clinic. All patients were asked to perform this program 30 minutes per day, 5 days per week, as a home-based exercise program. Conventional rehabilitation program adherence was encouraged and assessed during weekly telephone call reminders for all participants. The left and right mCIMT groups participated in an mCIMT program in addition to the conventional rehabilitation program.

Outcome Measures

The participants' demographic and clinical features were documented. The upper extremity Brunnstrom stages and Functional Independence Measure (FIM) were assessed to determine their functional status at the beginning of the study. The Fugl-Meyer Motor Assessment (FMA) of the upper extremity was the study's primary outcome measure. The Motor Activity Log (MAL) and the Box-Block Test (BBT), the number of repetitions of the shaping exercises such as stacking cube, turning card, grasping objects in 30 seconds, the duration of task exercise such as carrying a glass of water, and the Stroke Impact Scale (SIS) were secondary outcome measures. The patients were evaluated at the baseline (within 1-3 days before the inclusion), at 2 weeks (within a few days after the interventions were completed), and at 3 months using the outcome measures. The data assessor was blinded to the group status.

Brunnstrom is a scale that evaluates movement patterns and motor functions in stroke patients classified according to the stages of motor recovery. With this staging, the development of the patient can be followed. There are a total of 6 stages evaluating the motor development of the upper extremity, lower extremity, and hand.¹⁵

FIM, which was designed to evaluate the physical and cognitive disabilities of rehabilitation patients, differs from other scales in that it also evaluates cognitive functions. It consists of a total of 18 items evaluating 6 functional areas. The maximum score is 128, and the minimum is 18.¹⁶

Motor functioning, joint range of motion, sensory functioning and balance are the five domains of the FMA. The motor domain of the FMA includes items assessing movement, coordination, and reflex action of the upper extremity. Each item is given a score ranging from 0 to 2 based on how well it can be performed.¹⁷ The FMA's upper extremity score ranges from 0 to 66, with higher scores indicating improved motor function.¹⁸

The researchers who created mCIMT developed MAL-28 to measure the frequency and quality of actual use of the affected arm, taking into account the inadequacies of

previous scales.¹⁹ MAL-28 is made up of two scales that assess how often the affected arm is utilized for each activity over the course of 28 days [amount of use (AoU)] and, if so, how well the patient can use the affected arm [quality of use (QoU)] (QoU). These scales ranged from 0 to 5. To obtain the average score, the total scores of both scales are calculated separately and divided by the number of questions. Higher scores indicate a high AoU and the quality of the more affected arm's movements in daily activities.^{19,20}

The BBT is a quick, easy, and inexpensive test that can be used to assess one-sided dexterity in a number of conditions, including stroke patients. The BBT consists of a box divided into 2, and 150 blocks. The wooden blocks consist of 2.5 cm×2.5 cm×2.5 cm cubes. The length of the barrier in the middle of the box is 15.2 cm. The patients were asked to transfer individual blocks from one section to the other section within 60 seconds, and the number of blocks was recorded.²¹

The SIS 3.0 is a 59-item self-reported questionnaire designed to assess HRQoL in stroke patients. Strength, memory, mood, communication, activities of daily living, mobility, hand function, and participation are the eight subscales that make up the SIS. Each question is graded on a 5-point scale based on how difficult it was the previous week. Each domain's score ranges from 0 to 100, with higher values indicating greater HRQoL. A question on the SIS assesses the patient's overall perception of recovery using a visual analog scale ranging from 0 to 100 points, with 0 representing no recovery and 100 representing complete recovery.²²

Statistical Analysis

G*Power version 3.1.9.2 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany) was used for statistical analysis, study power analysis, and sample size calculation to provide a sufficient sample size for the one-way analysis of variance (ANOVA) test.¹³ The sample size was determined using predicted differences and standard deviations (SDs) from a prior study (effect size of 0.42).¹³ The ideal sample size for each group in this study was n=9 to achieve a power of 0.95 [(Type I error) was 0.05 and (Type II error) was 0.05; three intervention groups

with three repetitions]. A total of 40 stroke patients were enrolled in the trial, assuming a 10% drop-out rate.

All data were statistically analyzed using the SPSS 21.0 program (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA). The homogeneity between groups was first determined using ANOVA, Chi-square test, and Kruskal-Wallis variance analysis. To acquire paired measures for an intragroup comparison of pre-treatment, post-treatment, and post-treatment values at 3 months, the Wilcoxon Signed Ranks test and Friedman test were used. The difference in values obtained before and after treatment (post-test-pre-test) was calculated, and the Kruskal-Wallis test was employed to compare the groups.

The Wilcoxon Signed Ranks test and the Friedman test were employed in the subgroup analysis to produce paired data for a comparison of pre-treatment, post-treatment, and post-treatment 3 months within-group values. Using Bonferroni correction, the significance level for the multiple comparison test was set at 0.017 (p -

value=0.05/number of pair-wise comparisons). The difference in values obtained before and after treatment (post-test-pre-test) was determined, and the Mann-Whitney U test was used to compare the two groups. The significance level in all evaluations was $p < 0.05$.

Findings

The study enrolled a total of 40 participants. A subsequent stroke occurred during the 3-month follow-up period following treatment; hence one patient in the left mCIMT group was eliminated from the study. The statistical analysis did not include this participant. In terms of demographic and clinical features, there was no significant difference between the three groups ($p > 0.05$), as indicated in Table 1. The left mCIMT group had 87 percent compliance with the usual rehabilitation program, 85 percent for the right mCIMT group, and 83 percent for the control group. In terms of adherence rates, there was no significant difference between the three groups ($p > 0.05$).

Table 1. Homogeneity of demographic and clinical variables between three groups at baseline.

Variables		R (n=9)	L (n=10)	C (n=20)	P
Age (years)	Mean \pm SD	52.4 \pm 14.61	62.2 \pm 9.89	56 \pm 14.85	0.281 ^{†††}
	Median (min-max)	55 (18-67)	65 (43-78)	58 (25-80)	
Duration of stroke (months)	Mean \pm SD	25.20 \pm 13.01	33.78 \pm 27.49	32.15 \pm 21.40	0.912 ^{††}
	Median (min-max)	28 (5-41)	24 (7-80)	27.5 (6-79)	
Sex		n (%)	n (%)	n (%)	0.706 ^{†††}
	Female	3 (30)	4 (40)	5 (25)	
Marital status	Male	7 (70)	6 (60)	15 (75)	0.807 ^{†††}
	Single	4 (40)	4 (40)	6 (30)	
Education level	Married	6 (60)	6 (60)	14 (70)	0.249 ^{††}
	Primary school	3 (30)	5 (50)	8 (40)	
	Junior high school	5 (50)	1 (10)	2 (10)	
	High school	2 (20)	1 (10)	4 (20)	
Dominant hand	University	0 (0)	1 (10)	5 (25)	0.206 ^{†††}
	Right	10 (100)	8 (80)	19 (95)	
Type of stroke	Left	0 (0)	2 (20)	1 (5)	0.187 ^{†††}
	Ischemic	6 (60)	8 (80)	17 (85)	
Brunnstrom stage Arm	Hemorrhagic	4 (40)	2 (20)	3 (15)	0.186 ^{††}
	Mean \pm SD	5.4 \pm 0.84	4.8 \pm 1.0	5.4 \pm 0.6	
Brunnstrom stage Hand	Median (min-max)	6 (4-6)	5 (3-6)	5.50 (4-6)	0.079 ^{††}
	Mean \pm SD	5.5 \pm 0.70	4.7 \pm 0.94	5.3 \pm 0.67	
FIM	Median (min-max)	6 (4-6)	5 (3-6)	5 (4-6)	0.682 ^{††}
	Mean \pm SD	116.6 \pm 18.1	110.1 \pm 24.63	114.5 \pm 17.39	
	Median (min-max)	124.50 (68-126)	124.50 (59-125)	122.50 (67-126)	

R, Right Hemiplegia Group; L, Left Hemiplegia Group; C, Control Group; SD, Standard Deviation; FIM, Functional Independence Measure.

[†] ANOVA test ($\alpha = 0.05$).

^{††} Kruskal-Wallis test ($\alpha = 0.05$).

^{†††} Chi-Squared test ($\alpha = 0.05$).

In terms of all outcome measures, there was no significant difference in the baseline assessment between the three groups ($p > 0.05$), as described in Table 2. At two weeks ($p = 0.009$) and three months ($p = 0.002$), there was a statistically significant improvement in the upper ex-

trexterity scores of the FMA in the left-mCIMT group compared to the control group. During the three months, however, there was no significant difference between the right mCIMT group and the control group in terms of upper extremity FMA scores.

The duration of carrying a glass of water at the end of 2 weeks ($p<0.001$) and the number of repetitions of stacking cubes at 3 months ($p=0.014$) significantly improved only in the left mCIMT group compared to the control group. The MAL-AoU; MAL-QoU; the number of repetitions of the shaping exercises, such as turning cards and grasping objects; and BBT scores were improved significantly in both the right-mCIMT group and left-mCIMT group at the end of the treatment and during the 3-month follow-up period ($p<0.05$). At 2 weeks ($p=0.012$) and 3 months ($p=0.000$), the left CIMT group had a statistically significant increase in the strength domain of the SIS

compared to the control group. Memory, emotion, communication, mobility, and participation domains of the SIS were not statistically different ($p>0.05$); however, the activity of daily living, hand function, and stroke recovery domains of the SIS were significantly increased in both groups ($p<0.01$) over a 3-month period compared to the control group.

Table.3 summarizes the changes in the outcome measure values among the three groups from the baseline to the second week and third month.

Table 2. Homogeneity of outcome variables between three groups at baseline.

Variables		R (n=9)	L (n=10)	C (n=20)	P
FMA (upper extremity)	Mean ± SD	63.60±14.80	49.50±15.02	55.40±11.96	0.121 [†]
	Median (min-max)	65 (35-66)	51 (31-66)	60 (22-66)	
MAL (AoU)	Mean ± SD	3.91±1.26	2.87±1.37	3.68±1.12	0.143 [†]
	Median (min-max)	4.10 (0.64-4.93)	2.87 (0.64-4.54)	4.12 (1.32-4.96)	
MAL (QoU)	Mean ± SD	3.84±1.24	2.82±1.36	3.60±1.09	0.133 [†]
	Median (min-max)	4.05 (0.64-4.86)	2.83 (0.64-4.54)	3.95 (1.29-4.84)	
Box-block test	Mean ± SD	28.8±12.44	21.77±13.17	25.10±13.36	0.467 [†]
	Median (min-max)	27 (10-48)	20 (7-42)	22 (2-46)	
Stacking cube	Mean ± SD	9.8±4.61	6.8±4.07	9.0±4.15	0.264 ^{††}
	Median (min-max)	9.5 (2-20)	6 (1-14)	8.5 (2-18)	
Turning card	Mean ± SD	11.6±6.29	8.1±4.14	11.10±4.40	0.26 ^{††}
	Median (min-max)	10 (4-26)	7 (2-14)	11 (4-22)	
Grasping objects	Mean ± SD	14.1±6.78	9.3±4.34	12.55±5.71	0.167 ^{††}
	Median (min-max)	13.5 (5-30)	8.5 (4-16)	13.5 (2-27)	
Carrying a glass of water	Mean ± SD	5.05±3.08	13.15±12.80	5.69±4.11	0.198 [†]
	Median (min-max)	3.7 (2.20-12.00)	8.8 (2.80-43.00)	4.1 (2.15-20.83)	
SIS total	Mean ± SD	81.88±11.30	74.0±10.6	75.07±14.46	0.215 [†]
	Median (min-max)	83.91 (54.05-95.23)	73.36 (51.68-89.01)	76.42 (49.39-95.31)	

R, Right Hemiplegia Group; L, Left Hemiplegia Group; C, Control Group; SD, Standard Deviation.

FMA, Fugl-Meyer Assessment; MAL, Motor Activity Log; AOU, Amount of Use; QoU, Quality of Use; SIS, Stroke Impact Scale

† Kruskal-Wallis's test ($\alpha = 0.05$). †† ANOVA test ($\alpha = 0.05$).

DISCUSSION

The study found that using the right and left mCIMT in combination with traditional rehabilitation improved upper extremity motor function, dexterity, and quality of life when compared to conventional rehabilitation alone. Similarly, when compared to active rehabilitation techniques, Corbetta et al. found that CIMT was related to improvements in arm motor impairment and perceived motor function.²³

Over a 3-month period, our research found that left mCIMT was more effective than the control group in lowering arm motor impairment as indicated by the FMA. However, there was no further effect of right mCIMT on upper limb disability. In comparison to conventional rehabilitation, only left mCIMT enhanced the time of carrying a glass of water after two weeks and the

number of repetitions of stacking cubes after three months. The spontaneous use of the left upper limb, either by reducing trained non-use or by overcoming the dominance of the right upper limb in daily tasks, may explain these favorable benefits of left mCIMT.

Furthermore, functional magnetic resonance imaging (MRI) changes were assessed in individuals with right or left hemisphere damage to better understand the interhemispheric interactions that emerged during afflicted limb movement with and without contralateral restriction.²⁴ Vidal et al. found that right-hemispheric stroke patients had bilateral sensorimotor cortex activation, whereas left-hemispheric stroke patients had only unilateral dominance.²⁴ However, clinical data on the effects of CIMT in various hemisphere lesions are scarce. Sterr et al. observed that 2-week mCIMT was helpful in increasing motor ability assessments such as the Wolf Motor Func-

tion Test and the MAL in patients with left and right hemiparesis, with no differences found between the two.⁹

In our study, there was no significant difference between the right and left mCIMT groups on any of the outcome measures. However, it should be noted that the higher FMA baseline values in the right mCIMT group may have influenced our findings.

When used in conjunction with traditional physical treatment, mCIMT has been demonstrated to improve perceived arm motor function in terms of the AoU and QoU of the paretic arm. These findings demonstrated that mCIMT could reduce the learned non-use phenomena seen in stroke patients.²⁵

Previous research has demonstrated that CIMT increased the perceived arm motor function of the paretic arm based on the MAL, which supports our findings.^{11,13,26} Patients who received mCIMT showed considerably larger improvements in task-oriented activity repetitions and dexterity as judged by the BBT than those who received traditional rehabilitation. A small number of research looked at how mCIMT affected task-oriented activities. Treger et al. observed that throughout a sub-acute rehabilitation period, mCIMT had considerably greater changes in the number of repetitions for each task, which included pegs transfer, ball gripping, and eating with a spoon, compared to the normal therapy group.¹²

However, task-oriented activities should be seen as part of the functional tasks that were implemented in our intervention group via shaping exercises. Furthermore, some randomized-controlled investigations examined the effects of CIMT and traditional therapy on dexterity and found significant differences between the groups using various outcome measures, such as the Perdue Pegboard test or the Nine-hole Peg Test.^{27,28} However, it's unclear whether the gains in dexterity are due to a decrease in basic motor dysfunction or the acquisition of compensatory movement methods.²⁹

In the SIS domains of activities of daily living, hand function, and recuperation, there was statistically significant improvement with right and left mCIMT, but not in memory, emotion, communication, mobility, or involve-

ment. At three months, the left mCIMT group scored higher in the strength domain than the conventional rehabilitation group, which could be due to an increase in arm and handgrip strength. These good effects of mCIMT were largely seen in physical domains, such as activities of daily living or hand function, which is partially compatible with our study's increase in motor function.

mCIMT was helpful for enhancing the strength, activities of daily living, and stroke recovery domains of the SIS, according to Wu et al.³⁰ Dettmers et al. found that physical function increased significantly from pre- to post-treatment and that this improvement was maintained during a 6-month follow-up period.³¹ However, the authors discovered that from pre-treatment to the 6-month follow-up period, participants improved in social participation and communication subscales.³¹ The lack of significance in other SIS areas, such as involvement, could be due to the short follow-up time, which may not be long enough to accurately assess mCIMT's long-term impacts.

In studies of mCIMT in stroke survivors, the number of hours of restraint of the unaffected arm per day, time of exercise with the affected arm, treatment length, and type of exercises used varied.^{11-13,26,30} As a result, there is no consensus on the most effective time for constraint, how long the treatment should last, or which exercise routines should be used. In our study, mCIMT was given in ten sessions over five days per week for two weeks; the affected arm was exercised for 20 hours per week, and the unaffected arm was restricted for 50% of the patient's waking hours. Some studies recorded over 30 hours of task practice with the afflicted arm in some cases.^{28,32} A systematic review, on the other hand, found no significant difference in upper limb function between longer and shorter exercises.²³

In our study, mCIMT combined with traditional therapy increased motor function and dexterity at the end of treatment, and the improvement lasted for a maximum of three months. Based on these data, we believe that the long-term effects of mCIMT are possible due to the likelihood of continued motor relearning after therapy. The Extremity Constraint Induced Movement Therapy Evaluation (EXCITE) experiment found that a 2-week

CIMT intervention improved the motor function and hand functions domain of the SIS after intervention and 12 months in patients who had a stroke between 3 and 9 months.³³

We were able to compare the results of mCIMT combined with traditional rehabilitation to conventional rehabilitation alone in patients with right and left hemiplegia in this prospective, randomized, controlled, single-blind trial. Although numerous studies have compared the efficacy of mCIMT in patients with right or left hemisphere damage using various outcome measures such as upper extremity motor impairment, motor function, dexterity, and quality of life in a randomized controlled design, none have done so in patients with right or left hemisphere damage. However, whether mCIMT can substitute other therapies for enhancing arm motor function is currently unknown.

The length of a stroke could be a key factor in determining the impact of mCIMT on upper-extremity dysfunction. The majority of studies examining the effects of mCIMT were conducted in patients with a time since stroke of 0 to 3 months, and the use of mCIMT in cerebrovascular stroke rehabilitation during the acute stage is strongly recommended.^{23, 34} Furthermore, the data on early versus late mCIMT appears to be contradictory.^{26,35,36} However, phenotypic characteristics such as gender, age, or type of stroke, as well as time after stroke, have been shown to have no statistically significant effect on the efficiency of mCIMT after stroke.^{7,23}

In our research, strokes lasted anywhere from 5 to 80 months. The number of participants with an onset time of less than 12 months was similar in all three groups, and the difference in mean onset time was not significant.

Our findings suggested that mCIMT may improve arm functions and dexterity in stroke patients more effectively than traditional rehabilitation methods, even when the intervention was started more than 12 months after the stroke. As a result, the favorable effects seen in mCIMT cannot be explained by the confounding effect of natural stroke recovery. Similarly, Kitago et al. stated that functional improvement in the afflicted arm following CIMT in chronic stroke patients seemed to be mediated by

compensatory mechanisms rather than a recovery of deficiencies.³⁷ It's also worth emphasizing that we only included higher-functioning people in our research.¹⁴

One of the limitations of the study is that the long-term effect of our treatment cannot be adequately evaluated since the follow-up period of the mCIMT program we used was three months. In addition, the lack of a certain standardization in the mCIMT protocol is among the limitations of this study. In addition, although the sample size was calculated, the number of patients is small.

Conclusion

In patients with right and left hemisphere injuries, mCIMT combined with traditional rehabilitation led to better improvements in motor function, dexterity, and quality of life than conventional rehabilitation alone. Over a 3-month timeframe, left mCIMT had a beneficial effect on arm motor deficits as compared to standard rehabilitation. More research with a larger sample size and a longer follow-up time is needed to determine the efficacy of mCIMT for patients with left and right arm paresis.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Acknowledgments

Special thanks to the ergo therapists Meltem Tavşan, Melike Yücel and Gamze Arslan for their assistance in procuring equipment, creating programs, and implementing them during the present study. We would like to give many thanks to the participants who were involved in this study.

Ethics Committee Permission

Approved by Istanbul University Istanbul Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee (10.11.2017 dated and 1278 number).

Authors' Contributions

Concept/Design: CMC, EİŞ, TK, AY. Data Collection and/or Processing: CMC, TK, TŞ. Data analysis and interpretation: CMC, TK, TŞ. Literature Search: CMC, EİŞ, AY. Drafting manuscript: CMC, TŞ. Critical revision of manuscript: EİŞ, AY. Supervisor: AY.

REFERENCES

- Mohd Zulkifly MF, Ghazali SE, Che Din N, et al. A Review of Risk Factors for Cognitive Impairment in Stroke Survivors. *Sci World J.* 2016;3:1-16.
- Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):741-754.
- Pollock A, Farmer SE, Brady MC, et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):Cd010820.
- Hatem SM, Saussez G, Della Faille M, et al. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:442.
- Taub E, Crago JE, Burgio LD, et al. An operant approach to rehabilitation medicine: overcoming learned nonuse by shaping. *J Exp Anal Behav.* 1994;61(2):281-293.
- Morris DM, Taub E, Mark VW. Constraint-induced movement therapy: characterizing the intervention protocol. *Eura Medicophys.* 2006;42(3):257-268.
- Kwakkel G, Veerbeek JM, Van Wegen EE, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):224-234.
- Liu P, Li C, Zhang B, et al. Constraint induced movement therapy promotes contralesional-oriented structural and bihemispheric functional neuroplasticity after stroke. *Brain Res Bull.* 2019;150:201-206.
- Sterr A, Dean PJ, Szameitat AJ, et al. Corticospinal tract integrity and lesion volume play different roles in chronic hemiparesis and its improvement through motor practice. *Neurorehab Neural Re.* 2014;28(4):335-343.
- Abdullahi A, Shehu S, Standardizing the Protocols of Constraint Induced Movement Therapy in Patients within 4 months post-stroke: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Int J Phys Med Rehabil.* 2014;2(4):1000215.
- Barzel A, Ketels G, Stark A, et al. Home-based constraint-induced movement therapy for patients with upper limb dysfunction after stroke (HOME CIMT): a cluster-randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(9):893-902.
- Treger I, Aidinof L, Lehrer H, et al. Modified constraint-induced movement therapy improved upper limb function in subacute poststroke patients: a small-scale clinical trial. *Top Stroke Rehabil.* 2012;19(4):287-293.
- Yadav RK, Sharma R, Borah D, et al. Efficacy of Modified Constraint Induced Movement Therapy in the Treatment of Hemiparetic Upper Limb in Stroke Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(11):YC01.
- Taub E, Crago JE, Uswatte G. Constraint-induced movement therapy: A new approach to treatment in physical rehabilitation. *Rehabil Psychol.* 1998;43(2):152.
- Brunnstrom S. Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages. *Physical therapy.* 1966;46(4):357-575.
- Heinemann AW, Michael Linacre J, Wright BD, et al. Measurement characteristics of the Functional Independence Measure. *Top Stroke Rehabil.* 1994;1(3):1-15.
- Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, et al. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975;7(1):13-31.
- Singer B, Garcia-Vega J. The Fugl-Meyer Upper Extremity Scale. *J Physiother.* 2017;63(1):53.
- Uswatte G, Taub E, Morris D, L et al. The Motor Activity Log-28: assessing daily use of the hemiparetic arm after stroke. *Neurol.* 2006;67(7):1189-1194.
- Cakar E, Dincer U, Kiralp MZ, et al. Turkish adaptation of motor activity Log-28. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2010;56:1-5.
- Mathiowetz V, Volland G, Kashman N, et al. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. *Am J Occup Ther.* 1985;39(6):386-391.
- Hantal AÖ, Doğu B, Büyükcavcı R, Kuran B. Stroke impact scale version 3.0: study of reliability and validity in stroke patients in the Turkish population. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2014;60(2):106-116.
- Corbetta D, Sirtori V, Castellini G, et al. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):Cd004433.
- Vidal AC, Banca P, Pascoal AG, et al. Bilateral versus ipsilesional cortico-subcortical activity patterns in stroke show hemispheric dependence. *Int J Stroke.* 2017;12(1):71-83.
- Taub E, Uswatte G, Pidikiti R. Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation--a clinical review. *J Rehabil Res Dev.* 1999;36(3):237-251.
- Doussoulin A, Rivas C, Rivas R, et al. Effects of modified constraint-induced movement therapy in the recovery of upper extremity function affected by a stroke: a single-blind randomized parallel trial-comparing group versus individual intervention. *Int J Rehabil Res.* 2018;41(1):35-40.
- Kim DG, Cho YW, Hong JH, S, et al. Effect of constraint-induced movement therapy with modified opposition restriction orthosis in chronic hemiparetic patients with stroke. *Neuro Rehabil.* 2008;23(3):239-244.
- Myint JM, Yuen GF, Yu TK, et al. A study of constraint-induced movement therapy in subacute stroke patients in Hong Kong. *Clin Rehabil.* 2008;22(2):112-124.
- Sunderland A, Tuke A. Neuroplasticity, learning and recovery after stroke: a critical evaluation of constraint-induced therapy. *Neuropsychol Rehabil.* 2005;15(2):81-96.
- Wu CY, Chen CL, Tsai WC, et al. randomized controlled trial of modified constraint-induced movement therapy for elderly stroke survivors: changes in motor impairment, daily functioning, and quality of life. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(3):273-278.
- Detmers C, Teske U, Hamzei F, et al. Distributed form of constraint-induced movement therapy improves functional outcome and quality of life after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(2):204-209.
- Yoon JA, Koo BI, Shin MJ, et al. Effect of constraint-induced movement therapy and mirror therapy for patients with subacute stroke. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(4):458-466.
- Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *Jama.* 2006;296(17):2095-2104.

34. El-Helow MR, Zamzam ML, Fathalla MM, et al. Efficacy of modified constraint-induced movement therapy in acute stroke. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015;51(4):371-379.
35. Stock R, Thrane G, Anke A, et al. Early versus late-applied constraint-induced movement therapy: A multisite, randomized controlled trial with a 12-month follow-up. *Physiother Res Int.* 2018;23(1):e1689.
36. Takebayashi T, Amano S, Hanada K, et al. A one-year follow-up after modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with paretic arm: a prospective case series study. *Top Stroke Rehabil.* 2015;22(1):18-25.
37. Kitago T, Liang J, Huang VS, et al. Improvement after constraint-induced movement therapy: recovery of normal motor control or task-specific compensation? *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(2):99-109.

İnhale Kortikosteroidlerin Prepubertal Astımlı Çocuklarda İnsülin Direnci Üzerine Etkisi

The Effect of Inhaled Corticosteroids on Insulin Resistance in Prepubertal Children with Asthma

Hayrunnisa BULUT YILDIZ¹  Zülfikar AKELMA^{2,3}  Sacit GÜNBEY¹ 

ÖZ

Amaç: Astım sık hastane başvurusu, ilaç kullanımı ve yaşam kalitesi bozukluğuna neden olan kronik bir hastalıktır. Astım tedavisinde kullanılan inhale kortikosteroidlerin (İKS) insülin direnci üzerindeki etkisi ile ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, prepubertal dönemde İKS kullanan astımlı çocuklarda İKS'nin insülin direnci üzerindeki etkisini araştırmak amaçlandı.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmaya en az 1 ay idame astım tedavisi alan astımlı çocuklar ve sağlıklı çocuklar dâhil edildi. Hastaların açlık glikoz, açlık insülin, VKİ ve Homeostatis model assesment insülin resistansı (HOMA-IR) değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 117 astımlı çocuk ve 103 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 220 kişi dahil edildi. Astımlı çocuklar aldıkları idame tedaviye göre İKS grubu (n=60) ve montelukast grubu (n=57) olarak ikiye ayrıldı. Grupların demografik bulguları arasında istatistiksel anlamlı fark yok idi. Astımlı hastalarda kullanılan total kümülatif inhale kortikosteroid dozları karşılaştırıldığında İKS grubunda medyan 40 (7.75-1090) mg iken montelukast grubunda medyan 3.75 (0-50) mg olarak tespit edildi (p<0.01).

Grupların açlık glikoz ve açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR düzeyleri benzer saptandı. İKS grubunda açlık glikoz, açlık insülin, VKİ, IgE ve deri prik testi ile kortikosteroid dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak HOMA-IR ile idame kümülatif ve total kümülatif kortikosteroid dozu arasında pozitif ilişki saptandı (p= 0.017).

Sonuç: Çalışmada astımlı çocukların kullandığı kümülatif kortikosteroid miktarı ile insülin rezistansı arasında pozitif ilişki olduğu saptandı. Astımlı çocuklarda uzun süreli ve yüksek dozda kortikosteroid kullanımının insülin direncine neden olacağını düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: açlık glikoz; açlık insülin; homeostatis model assesment insulin resistance(HOMA-IR); kümülatif kortikosteroid doz; montelukast

ABSTRACT

Purpose: Asthma is a chronic disease that causes frequent hospital admissions, medication use and impaired quality of life. The purpose of this study was to investigate the effect on insulin resistance of ICS in children with asthma using ICS in the prepubertal period.

Materials and Methods: Asthmatic children receiving at least one month of maintenance asthma treatment and healthy children were included in the study. Patients' fasting glucose, fasting insulin, BMI, and homeostasis model assesment insulin resistance (HOMA-IR) values were compared.

Results: Two hundred twenty individuals were included in the study, 117 asthmatic and 103 healthy children. The children with asthma were divided into two groups depending on the maintenance treatment received-ICS (n=60) and montelukast (n=57).

The median total cumulative inhaled corticosteroid doses were 40 mg (7.75-1090) in the ICS group and 3.75 mg (0-50) in the montelukast group (p<0.01). The groups' fasting glucose, fasting insulin, and HOMA-IR levels were similar. It has been revealed no statistically significant relationship between fasting glucose, fasting insulin, BMI, IgE, or the skin prick test and corticosteroid doses in the ICS group. However, a positive correlation was found between HOMA-IR and maintenance cumulative and total cumulative corticosteroid doses (p=0.017).

Conclusion: A positive correlation was determined between the cumulative amount of corticosteroid used by children with asthma and insulin resistance. We think that prolonged and high-dose corticosteroid use by children with asthma will cause insulin resistance.

Keywords: cumulative corticosteroid dose; fasting glucose; fasting insülin; homeostasis model assesment insulin resistance (HOMA-IR); montelukast

Gönderilme tarihi: 01.10.2022; Kabul edilme tarihi: 01.11.2022

¹ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi), Ankara, Türkiye.

² Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi), Ankara, Türkiye.

³ Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Zülfikar Akelma, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye.
e-posta: akelma@gmail.com

Makaleye atf için: Bulut Yıldız H, Akelma Z, Günbey S. İnhale kortikosteroidlerin prepubertal astımlı çocuklarda insülin direnci üzerine etkisi. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):165-170. DOI: 10.46332/aenj.1179770

GİRİŞ

Astım çoğu zaman düzenli ilaç kullanımı gerektiren, sık hastane başvurusuna neden olabilen ve hastaların ve ebeveynlerinin yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan kronik bir hastalıktır. Astım tedavisinde hastalık kontrol edici ve semptom düzeltici ilaçlar kullanılmaktadır. Akut iyileşmeyi sağlayan ilaçlar, bronkokonstriksiyonu düzeltmek için hızlı olarak etki ederler ve öksürük, vizing ve nefes darlığı gibi akut atak semptomlarını tedavi etmek için kullanılırlar. Kontrol edici ilaçlar esas olarak antiinflamatuvar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Bu grup; İKS (budesonid, flutikazon propiyonat vb) ve lökotrien reseptör antagonistleri (montelukast vb) ile birlikte kullanılan uzun etkili inhaler beta2-agonistleri, yavaş salınan teofilin, kromonlar, sistemik kortikosteroidler, monoklonal antikorlar ve sistemik kortikosteroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer tedavileri içermektedir. Astım tedavisinde en iyi kontrolü sağlayan ve en çok tercih edilen ilaçlar inhale glukokortikosteroidlerdir.^{1,2}

Glukokortikoidlerin sistemik kullanımı sonrası yan etkileri iyi bilinmektedir. Ancak, İKS'lerin yan etkileri konusunda sınırlı bilgi mevcuttur. İKS'lerin astımlı çocuklarda kullanımında boy uzamasında duraksama, hipotalamik-hipofizer-adrenal baskılama gibi bazı yan etkiler bildirilmiştir. Ancak, İKS'lerin insülin direnci üzerindeki etkileri ile ilgili yeterli bilgi literatürde henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmada, İKS kullanan prepubertal astımlı çocuklarda insülin direncinin araştırılması hedeflendi.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Etik Onay

Bu çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı. (Tarih: 24.02.2016 ve Sayı:1092)

Çalışma Popülasyonu

Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasına Mart – Temmuz 2016 ayları arasında Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Polikliniği'ne başvuran ve astım tanısı konulan 2-7 yaş arası çocuklar

alındı. Persistan astım nedeni ile takip edilen çocuklarda profilaktik tedavi olarak en az bir ay süre ile İKS veya montelukast verildi. Aynı zaman diliminde Sağlam Çocuk Polikliniği'nde takip edilen, herhangi bir kronik hastalığı veya ilaç kullanımı olmayan çocuklar kontrol grubuna dahil edildi.

Çalışma popülasyonunun cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, doğum şekli, ailelerin sosyoekonomik düzeyleri, deri prik testi sonuçları, astım şiddeti, kullandığı ilaç ne kadar ve ne süre ile profilaksi aldığı, atopi öyküsü ve aile öyküsünü içeren formlar oluşturuldu. Astımlı çocuklar hastalık şiddetine göre hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırıldı.²

Persistan astım nedeniyle takip edilen, ancak profilaktik tedavi uyumu iyi olmayanlar, astım dışında ek hastalığı olanlar ve astım ilaçları dışında devamlı ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Laboratuvar Değerlendirme

Çalışma popülasyonunun serum total immünglobülin E (IgE) düzeyi, total eozinofil sayısı, açlık glukoz ve insülin değerleri için 12 saatlik açlıktan sonra kan alındı.

Homeostatis model assesment insülin resistansı (HOMA-IR) ve vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanarak astım grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldı. VKİ; kilo/boy² formülüne göre hesaplandı.

HOMA-IR, glikoz ve insülin değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayabilen güvenilir bir testtir. Çalışmamızda da açlık glikoz (mmol/l) x açlık insülin(mU/l) /22.5 formülü ile hesaplanmış olup prepubertal kızlarda 2.22, erkeklerde ise 2.67 değerinin üstü insülin direnci pozitif olarak kabul edilmiştir.³

Glukokortikoid Kullanım Miktarları

Astımlı çocuklar idame tedavide ve ataklarda flutikazon propiyonat ve budesonid kullanıldı. İnhaled kortikosteroidlerin eşdeğer dozları kullanılarak, flutikazon propiyonat dozu budesonid dozuna dönüştürülerek kortikosteroid miktarları hesaplandı.² İdame kümülatif doz, günlük

idame dozu x 30 x aldığı süre (ay) olarak hesaplandı. Total kümülatif kortikosteroid dozu ise hastaların idame dozlarına son 3 ayda ataklarda kullandığı inhale kortikosteroid dozları eklenerek hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 21.0 paket programı ile değerlendirildi.⁴ Veriler, ortalama±standart değer veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Gruplar arası değerlendirmede bağımsız t testi, Mann Whitney-U test ve Ki-kare analizi kullanıldı. Kategorik veriler n (%) olarak gösterildi. Sperman testi ile korelasyon değerlerine bakıldı. Değerlendirmede p<0.05 ise gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 117 astımlı çocuk ve 103 sağlıklı çocuk olmak üzere 220 kişi dahil edildi. Astımlı çocuklar aldıkları idame tedavilerine göre İKS grubu (n=60) ve montelukast

grubu (n=57) olarak ikiye ayrıldı. Çalışma popülasyonunun demografik bulguları Tablo 1’de gösterilmiş olup grupların demografik bulguları arasında istatistiksel anlamlı fark yok idi.

Astım şiddetlerine göre gruplar değerlendirildiğinde, İKS grubunda hafif persistan 20 hasta (%35.1), orta persistan 32 hasta (%56.1) ve ağır persistan 5 hasta (%8.8) olduğu görüldü. Montelukast grubunda ise bu sayılar ve oranlar hafif persistan 40 hasta (%66.7), orta persistan 18 hasta (%30), ağır persistan 2 hasta (%3.3) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0.003) (Tablo 1). İKS ve montelukast grubunun aldığı inhale kortikosteroid dozları Tablo 2’de gösterildi. Astımlı hastalarda kullanılan kortikosteroid dozları karşılaştırıldı. Total kümülatif inhale kortikosteroid dozu, İKS grubunda medyan 40 (7.75-1090) mg iken montelukast grubunda medyan 3.75 (0-50) mg olarak tespit edildi (p<0.01). (Tablo 2).

Tablo 1. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması.

Demografik Özellikler	Astım Grup (n=117)			P değeri
	İKS Grup (n=57)	Montelukast Grup (n=60)	(n=103)	
Yaş (ay), Medyan (min-max)	60 (24-94)	48 (27-88)	60 (25-87)	0.77 ^a
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	33 (57.9)	43 (71.7)	58 (56.3)	0.132 ^b
Kadın	24 (42.1)	17 (28.3)	45 (43.7)	
VKİ (kg/m ²), Ort ± SS	16.35±0.34	16.02±0.26	15.45±0.19	0.036^c
Alerjik hastalık öyküsü, n (%)				
Atopik dermatit	8 (14.0)	9 (15.0)	0 (0)	< 0.01
Alerjik rinit	11 (19.3)	12 (20.0)	0 (0)	< 0.01
Besin alerjisi	1 (1.8)	4 (6.7)	0 (0)	0.021
Astım şiddet sınıflaması, n (%)				
Hafif persistan, n (%)	20 (35.1)	40 (66.7)		0.003
Orta persistan, n (%)	32 (56.1)	18 (30)		
Ağır persistan, n (%)	5 (8.8)	2 (3.3)		
Pozitif alerjen duyarlılığı, n (%)	10 (17.9)	12 (20.0)	-	0.76

a: Kruskal- Wallis testi b:Ki Kare testi c:One-Way ANOVA testi

Tablo 2. Astımlı hastalarda kullanılan inhale kortikosteroid (İKS) dozlarının karşılaştırılması.

İnhale Kortikosteroid Dozları	İKS Grup (n=57) Medyan (min-max)	Montelukast Grup (n=60) Medyan (min-max)	P ^a
Günlük idame İKS dozu, mg	0.4 (0.16-1)		
İdame kümülatif İKS dozu, mg	36 (6-1080)		
Son 3 ayda ataklarda kullanılan İKS, mg	4.5 (0-45)	3.75 (0-50)	0.324
Total kümülatif İKS dozu, mg	40 (7.75-1090)	3.75 (0-50)	<0.01
Son 3 ayda ataklarda kullanılan sistemik kortikosteroid, mg	24.5 (15-161)	18.5 (13-44)	0.095

a =Mann Whitney U test

Grupların açlık glikoz ve açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR düzeyleri benzer saptandı (Tablo 3). İKS grubunda kortikosteroid dozlarının, laboratuvar bulguları ve VKİ ile korelasyonu incelendiğinde, açlık glikoz, açlık insülin, VKİ, IgE ve deri prik testi ile kortikosteroid dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak HOMA-IR ile idame kümülatif ve

total kümülatif kortikosteroid dozlarının korelasyon analizi yapıldığında, aralarında istatistiksel anlamlı, zayıf ilişki gözlenmiştir. ($p=0.017$, $r=0.316$). ($p=0.0316$, $r=0.288$) (Tablo 4). Montelukast grubunda İKS kümülatif dozu ile HOMA-IR arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (veri gösterilmedi).

Tablo 3. Olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Laboratuvar Bulguları	İKS Grup (n=57)	Montelukast Grup (n=60)	Kontrol Grup (n=103)	P ^a değeri
Açlık glikoz, mg/dL, (Ort ± SS)	84.21±1.05	84.61±1.17	85.10±0.92	0.826
Açlık insülin μ IU/mL, (Ort ± SS)	5.17±0.37	4.75±0.36	4.83±0.38	0.764
Homa-IR (insülin x glikoz)/405,(Ort ±SS)	1.12±0.08	1.01±0.09	1.03±0.09	0.710

a: One-Way ANOVA test

Tablo 4. İnhale kortikosteroid alan hastalarda kortikosteroid dozlarının, laboratuvar bulguları ve VKİ ile korelasyonu^a.

Laboratuvar bulguları	İdame günlük kortikosteroid dozu	İdame kümülatif kortikosteroid dozu	Total kümülatif kortikosteroid dozu	Son 3 ayda alınan sistemik kortikosteroid dozu
Glukoz	r= 0.690 p= 0.611	r= 0.140 p= 0.300	r= 0.147 p= 0.275	r= 0.528 p= 0.052
İnsülin	r= 0.063 p= 0.644	r= 0.251 p= 0.060	r= 0.224 p= 0.094	r= 0.161 p= 0.583
Homa-IR	r= 0.062 p= 0.649	r= 0.316 p= 0.017	r= 0.288 p= 0.03	r= 0.253 p= 0.383
VKİ	r= -0.125 p= 0.356	r= -0.037 p= 0.786	r= -0.040 p= 0.766	r= -0.146 p= 0.619
IgE	r= -0.073 p= 0.591	r= -0.115 p= 0.395	r= -0.251 p= 0.060	r= 0.414 p= 0.142
Deri prick testi	r= 0.012 p= 0.931	r= 0.118 p= 0.387	r= 0.029 p= 0.833	r= 0.353 p= 0.215

^a=Sperman test

TARTIŞMA

Prepubertal astımlı çocuklarda İKS kullanımının açlık glikoz ve insülin rezistansını üzerindeki etkisini inceleyen literatürde kısıtlı miktarda veri bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda İKS'nin astımlı çocuklarda insülin rezistansı etkisini anlayabilmek amaçlanmış olup İKS ya da montelukast tedavisi alan her iki astımlı grupta çalışma yürütülmüştür. İKS ve montelukast grubu arasında insülin rezistansı arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Aynı zamanda bu grupların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak, çalışmamızda astımlı çocuklardan idame tedavi olarak İKS kullananlarda total kümülatif İKS dozu ile insülin rezistansı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptadık. İdame tedavi olarak İKS kullanan çocuklarda,

kullanılan total kümülatif İKS dozu arttıkça HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptayarak yüksek doz İKS kullanımında insülin rezistansı riskinin artabileceğini ortaya koyduk.

Astım heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Astımdaki inflamasyona bağlı olarak insülin rezistansı görülebileceği gibi kullanılan ilaçlara bağlı olarak da görülebilmektedir. İKS'ya bağlı yan etki riski özellikle ağır astımlılarda, yüksek doz kortikosteroid kullanım gereksinimi olanlarda yüksektir.^{5,6} Ancak İKS'lerin obezite ve insülin direnci başta olmak üzere sistemik yan etkileri ile ilgili yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız, astımlı çocukların tedavisinde kullanılan İKS'nin insülin rezistansı üzerindeki etkisi hakkındaki verileri ile literatüre katkıda bulunmaktadır.

İnhale kortikosteroidlerin temel olarak astımda akciğerlerde lokal bir tedavi sağlaması amaçlanmışsa da, inhalasyon sırasında dozun önemli bir kısmının ağızda birikecek lokal yan etkilere, bir kısmının ise hem gastrointestinal sistem hem de pulmoner damarlar aracılığı ile absorbe edilerek sistemik yan etkilere sebep olduğu bilinmektedir.^{7,8} Kortikosteroidlerin uzun süreli veya yüksek dozda sistemik kullanımında ortaya çıkan, cushing sendromu, obezite, insülin direnci, diyabet, katarakt, hipotalamik-hipofizer-adrenal baskılanma, osteoporoz, çocuklarda büyüme durması gibi birçok yan etkisinin olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür.^{5,9,10}

İnsülin rezistansı astımda sık görülmektedir, düşük akciğer kapasitesi ve bronkodilatör ve kortikosteroid tedavisine rağmen normalin altında akciğer fonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.¹¹ Aynı zamanda, insülin direnci obez çocuklarda astım için risk faktörü olarak bulunmuştur.¹² İnsülin direncinin solunum fonksiyon testlerinde bozukluk ile ilişkili olduğu bildiren çalışmalar mevcuttur.¹³ Adolesan obez astımlılarda yapılan çalışmada, insülin rezistansı ve metabolik sendromun akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir.¹⁰ Yakın zamanda yayımlanan iki doğum kohort çalışmasında, erken çocuklukta yüksek insülin düzeyinin, VKİ'den bağımsız olarak astım riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterildi.¹⁴ Prepubertal dönemde astımlı obez çocukların solunum fonksiyon testleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Astımlı çocukların İKS kullanımı en az 1 ay olarak belirlendi. Daha uzun süreli İKS kullanımı sonrası insülin rezistansı değerlendirmek İKS kullanım süresi ile insülin rezistansı ilişkisi açısından daha anlamlı olabilirdi. İkinci olarak, çalışma popülasyonumuzdaki astımlı çocuk sayısı, özellikle astım şiddet sınıflamasına göre değerlendirme yapabilmek için yeterli olmamasıdır. Üçüncü olarak, alerjik inflamasyonun da insülin direnci üzerine etkisini daha iyi anlayabilmek için tedaviye başlanmadan önce açlık glikoz ve insülin düzeyleri bakılmaması olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmada astımlı çocukların kullandığı kümülatif kortikosteroid miktarı ile insülin rezistansı arasında pozitif ilişki olduğu saptandı. Astımlı çocuklarda uzun süreli ve yüksek dozda kortikosteroid kullanımının

insülin direncine neden olacağını düşünüyoruz. Ancak İKS'nin insülin rezistansı üzerindeki etkisini ortaya çıkarmak için daha uzun dönemi kapsayan ve hasta sayısının fazla olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Finansal Destek

Araştırma bütçesi için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesinden fon desteği alınmıştır (07.09.2015 / 120).

Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (24.02.2016 tarih ve 1092 sayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: ZA, HBY, SG. Veri toplama/İşleme: ZA, HBY, SG. Veri analizi ve yorumlama: ZA, HBY, SG. Literatür taraması: ZA, HBY, SG. Yazım: ZA, HBY, SG. Gözden geçirme ve düzeltme: ZA, SG. Danışmanlık: ZA, SG.

KAYNAKÇA

1. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976-997.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. www.ginasthma.org. Erişim tarihi 1 Ağustos, 2022.
3. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazcoglu M, Kendirci M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(3):100-106.
4. IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.
5. Heffler E, Madeira LNG, Ferrando M, et al. Inhaled Corticosteroids Safety and Adverse Effects in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):776-781.
6. Arshi M, Cardinal J, Hill RJ, Davies PSW, Wainwright C. Asthma and insulin resistance in children. *Respirology*. 2010;15(5):779-784.
7. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*. 2006;28(5):1042-1050.
8. Zöllner EW, Lombard CJ, Galal U, Hough FS, Irusen EM, Weinberg E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school children.

- Pediatrics. 2012;130(6):e1512-e1519.
9. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Ocular, cardiovascular, muscular, and psychiatric side effects and issues unique to pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):201-207.
 10. Cavkaytar O, Vuralli D, Arik Yilmaz E, et al. Evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression during moderate-to-high-dose inhaled corticosteroid use. *Eur J Pediatr.* 2015;174(11):1421-1431.
 11. Peters MC, Schiebler M, Cardet JC, et al. The Impact of Insulin Resistance on Loss of Lung Function and Response to Treatment in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(9):1096-1106.
 12. Sánchez Jiménez J, Herrero Espinet FJ, Mengibar Garrido JM, et al. Asthma and insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):699-705.
 13. Goyal JP, Kumar P, Thakur C, Khera D, Singh K, Sharma P. Effect of insulin resistance on lung function in asthmatic children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;35(2):217-222.
 14. Carr TF, Granell R, Stern DA, et al. High Insulin in Early Childhood Is Associated with Subsequent Asthma Risk Independent of Body Mass Index. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(3):785-792.

Investigation of the Possible Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor Gene -173G/C Polymorphism in Patients with Atherosclerosis

Aterosklerozlu Hastalarda Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör Geni -173G/C Polimorfizminin Olası Rolünün Araştırılması

Rojda TANRIVERDİ¹ Senay BALCI¹ Merve TÜRKEGÜN ŞENGÜL²

Ahmet ÇELİK³ Lulufere TAMER¹

ÖZ

Amaç: Ateroskleroz, arteriyel intimada kolesterol birikiminin neden olduğu aterosklerotik plak oluşumu ile sonuçlanan enflamatuar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Damarın intima tabakasındaki hasarlaştırma sonucunda kolesterol birikmesini takiben köpük hücre oluşumu ve düz kas hücre artışına bağlı olarak plak gelişimi görülmektedir. Aterosklerozun farklı aşamalarında, lökositlerin damar duvarına göçü fonksiyonel türdeki kemokinler ile sağlanmaktadır; kemokinlerle aynı fonksiyonel özelliklere sahip olduğu için Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF) -173G/C polimorfizminin bu fonksiyona bağlı olarak ateroskleroz hastalığındaki olası rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmaya, anjiyografi ile %70 tıkanıklık tespit edilen 30 hasta ve 30 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerden EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. MIF -173G/C polimorfizminin analizi Real Time PCR (LC480, Roche) cihazında gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler STATISTICA version 13.5.0.17 (TIBCO Software Inc. (2017)) programı ile yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda istatistik önem seviyesi $p \leq 0.05$ alınmıştır.

Bulgular: MIF -173G/C polimorfizminde, hasta grubunun GG, GC ve CC genotipi sıklığı sırasıyla %55.26 %41.18 ve %66.66 kontrol grubunda ise %44.74 %58.82 ve %33.33 olarak saptandı. GG genotipiyle karşılaştırıldığında, GC genotipine sahip olanlar 0.567 kat ($p=0.3367$), CC genotipine sahip olanlar 1.6190 kat ($p=0.7038$) hastalık geliştirme riskine sahip olduğu belirlendi.

Sonuç: MIF -173 G/C polimorfizminde C aleline sahip olanların ateroskleroz hastalığı için risk oluşturduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: ateroskleroz; migrasyon inhibitör faktör; PCR

ABSTRACT

Purpose: Atherosclerosis is defined as an inflammatory disease that results in the formation of atherosclerotic plaques caused by the deposition of cholesterol in the arterial intima. As a result of damage to the intima layer of the vessel, foam cell formation following cholesterol accumulation and plaque development due to smooth muscle cell increase are observed. In different stages of atherosclerosis, migration of leukocytes to the vessel wall is provided by functional type chemokines; it was aimed to investigate the possible role of Migration Inhibitory Factor (MIF) -173G/C polymorphism in atherosclerosis disease depending on this function, since it has the same functional properties as chemokines.

Materials and Methods: Thirty patients with 70% occlusion detected by angiography and 30 healthy individuals were included in the study. DNA isolation was performed with DNA isolation kit from blood samples taken into EDTA tubes from individuals participating in the study. Analysis of MIF -173G/C polymorphism was performed on Real Time PCR (LC480, Roche). Statistical analyses were performed with the program STATISTICA version 13.5.0.17 (TIBCO Software Inc. (2017)). Statistical significance level $p \leq 0.05$ was taken in all comparisons.

Results: The frequency of GG, GC and CC genotypes in the MIF -173G/C polymorphism was 55.26%, 41.18% and 66.66% in the patient group, respectively, and 44.74%, 58.82% and 33.33% in the control group. When compared with the GG genotype, it was determined that those with the GC genotype had a 0.567-fold ($p=0.3367$) risk of developing the disease and those with the CC genotype had a 1.6190-fold ($p=0.7038$) risk of developing the disease.

Conclusion: It was determined that those with the C allele in the MIF-173 G/C polymorphism pose a risk for atherosclerosis disease.

Keywords: atherosclerosis; migration inhibitory factor; PCR

Received: 21.02.2022; Accepted: 18.12.2022

¹Mersin University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Mersin, Türkiye.

²Research assistant Mersin University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Mersin Türkiye.

³Mersin University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Mersin, Türkiye

Corresponding Author: Rojda Tanrıverdi, Mersin University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Mersin, Türkiye.
e-mail: rjd_tnv_73@hotmail.com

How to cite: Tanrıverdi R, Balci S, Türkegün Sengül M, Çelik A, Tamer L. Investigation of the possible role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene -173G/C polymorphism in patients with atherosclerosis. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):171-176 DOI: 10.46332/aemj.1075537

INTRODUCTION

Atherosclerosis is known as a disease that affects the intima layers of medium and large arteries, the typical lesion of which is thermoma plaques. The event that plays an important role in the onset of atherosclerosis is endothelial dysfunction. At the same time, endothelial dysfunction is the common point of atherosclerosis risk factors. Inflammatory cells begin to accumulate in the intima under the influence of a number of cytokines and chemotactants released as they pass under the low-density lipoprotein (LDL) endothelium. While macrophages phagocytize oxidized LDL in the intima, foam cell formation is observed as yellow lines under the intima. These lesions, which constitute the first lesion of atherosclerosis and do not cause narrowing of the lumen, are called fat streaks. Extracellular connective tissue (capsule) synthesis begins around the lipid core of smooth muscle cells that migrate from the media to the intima.¹

This is due to the proliferative property of muscle cells. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a protein that has proinflammatory, hormonal and enzymatic activities, and has important roles in inflammation with the activity of macrophages. The macrophage migration inhibitory factor (MIF) protein superfamily consists of the cytokine MIF (more recently also termed MIF-1) and its homolog D-dopachrome tautomerase (D-DT, also called MIF-2). Both members are abundantly expressed in adipose tissue.^{2,3} Macrophage inhibitory factor was first discovered in 1966 and was defined as a cytokine with immune activity that was released from T lymphocytes and prevented random migration of macrophages during this period.⁴ In 1989, human MIF cDNA was isolated and today MIF has been cloned and its molecular structure has been fully demonstrated by developing methods. MIF is a mediator protein with a molecular weight of 12.5 kDa and 115 amino acids with cytokine, hormone, and enzyme properties.^{5,6} The MIF gene is located on the q arm (22q11.2) of chromosome 22 in humans and is separated by two introns of base pairs 94 and 188; it is a gene of less than 1 kilobase with 3 exons of base pairs 66, 107 and 172.^{6,7}

In different stages of atherosclerosis, migration of leukocytes to the vessel wall is provided by chemokines.

Since it has the same functional properties as chemokines, it was aimed to investigate the possible role of MIF -173G/C polymorphism in atherosclerosis disease due to this function.

In different stages of atherosclerosis, migration of leukocytes to the vessel wall is provided by chemokines. Since it has the same functional properties as chemokines, it was aimed to investigate the possible role of MIF -173G/C polymorphism in atherosclerosis disease due to this function.

MATERIALS and METHODS

Aged and gender matched 60 people, including 30 patients with 70% occlusion detected by angiography (patient group) and 30 healthy individuals, between 15.10.2021 and 15.03.2022 and met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. Our study was approved by the Ethics Committee of the School of Medicine of Mersin University with E-78017789-050.01.04-1715214 reference number date on 28.07.2021. The examination of the patients admitted to the outpatient clinic was performed. The blood taken into EDTA tubes from the patients who accepted to participate in the study was used. Blood samples were stored at +4°C until the study day. DNA isolation from blood samples will be done using DNA isolation kit (Roche Diagnostics, Mannheim, German) and then analysis of MIF -173G/C (rs755622) polymorphism (ID number C-2213785-10; [VIC/FAM] TTTCTAGCCGCCAAGTGGAGA-ACAG_[C/G]TTGGAGCGGTGCGCCGGCTTAGCG) will be performed in RT-PCR device. When sufficient sample size was reached, MIF -173G/C polymorphism analysis was performed using a DNA isolation PCR instrument (Roche LightCycler 480). Statistical analyzes were performed with the program STATISTICA version 13.5.0.17 (TIBCO Software Inc. (2017)). Categorical variables are summarized by number (n) and percentage (%). Relationships between categorical variables were investigated with Chi-square (chi-square test) analysis and the appropriate one of Chi-Square, likelihood ratio or Fisher's exact test statistics was used. Hardy Weinberg balance was checked in groups for each genotype and allele distributions were given. Risk factors that may be effective in disease formation were evaluated with binary and multip-

le logistic regression analysis. The p values obtained from the univariate analyzes were examined and the risk factors thought to have a statistically or clinically significant effect according to the $p < 0.25$ rule were added to the binary and multiple logistic regression model. The december obtained from the models and the confidence intervals of the ratio are given. Odds ratio with a confidence interval not including "1" was considered statistically significant. Statistical significance level $p \leq 0.05$ was taken in all comparisons.

Table 1. Relationship between patient and control groups in terms of allele frequencies and genotypes.

Genotype	Control n(%)	Patient group n(%)	OR	Confidence interval(95%)	P
TT	28 (100.00)	30 (100.00)			
GG	17 (60.7)	21 (70.0)			0.55
GC	10 (35.5)	7 (23.3)	0.567	.178-1.805	0.337
CC	1 (3.6)	2 (6.7)	1.619	.135-19.414	0.704
Allelic frequencies					
G	44 (0.78)	49 (0.81)			0.72
C	12 (0.21)	11 (0.18)			0.85

n: number of individuals, p: significance, OR: odds ratio

According to the Chi-square analysis, genotypes were not found to be a statistically significant risk factor for the disease ($p > 0.25$). However, since genotypes are thought to be clinically important risk factors, a risk study was performed with binary logistic regression analysis. Those with the CC genotype have a 1.619 times higher risk of disease than those with GG, but the calculated odds ratio was not statistically significant ($p = 0.55$) (G.A 95% 0.135-49.414). Those with the GC genotype have a 0.567 times less risk of disease than those with GG, but the calculated odds ratio is not statistically significant ($p = 0.337$) (G.A 95% 0.178-1.805). Gender in the comparison made without considering genotypes, there is a statistically significant relationship between patient-control groups and gender ($p < 0.05$). Accordingly, the rate of sick men (64.9%) is higher than the rate of sick women (28.6%). There was no relationship between allele genes and men and women in the control group ($p = 0.76$). There was no relationship between allele genes and men and women in the patient group ($p = 0.86$). There was no statistically significant difference in allele frequencies between the patient and control groups. According to the chi-square analysis, it was determined that genotypes were not a statistically significant risk factor for the disease ($p > 0.25$). There was no relationship between allele genes of men and women in the control group and men and women in the patient group (Table 2).

RESULTS

The frequency of GG, GC and CC genotypes in MIF -173G/C polymorphism was 55.26%, 41.18% and 66.66% in the patient group; in the control group, it was determined as 44.74%, 58.82% and 33.33%, respectively. Compared to the GG genotype, it was determined that those with the GC genotype had a 0.567-fold ($p = 0.3367$) risk of developing the disease, and those with the CC genotype had a 1.6190-fold ($p = 0.7038$) (Table 1).

Table 2. Distribution of genotypes according to gender of patients and controls.

Group	Genotype	Women	Men	p
Control	TT	15(100.00)	6(100.00)	0.84
	GG	9(60)	4(66.7)	
	GC	6(40)	2(33.3)	
	CC	0(0.0)	0(0.0)	
Patient	TT	13(100.00)	24(100.00)	0.76
	GG	8(61.5)	17(70.8)	
	GC	4(30.8)	5(20.8)	
Allelic frequencies	CC	1(7.7)	2(8.3)	0.8
	G	24(0.8)	10(0.83)	
	C	6(0.2)	2(0.17)	
Control	G	20(0.67)	39(0.81)	0.65
	C	60(0.23)	9(0.19)	

p: significance

According to the chi-square analysis, genotypes are not a statistically significant risk factor for the disease ($p > 0.25$). Gender was determined as a statistically significant risk factor for the disease ($p < 0.05$). However, since genotypes are thought to be clinically significant risk factors on the disease, the effect of gender was investigated with multiple logistic regression analysis. According to the result, patients with CC genotype have a 0.966 times lower risk of disease than those with GG genotype, but the calculated odds ratio is not statistically significant ($p = 0.979$) (G.A 95% 0.077-12.098)). Patients with GC genotype have a 0.645 times lower risk of disease than those with GG genotype, but the calculated odds ratio is not statistically significant ($p = 0.486$) (G.A 95% 0.188-2.217). It was determined that men were 4.421 times

more likely to develop the disease than women(p=0.01)

(95% CI 1.35-14.477)(Table 3).

Table 3. Multiple logistic regression analysis of the effect of genotype distribution with gender.

Genotype	P	Odds ratio (OR)	95% C.I.for OR	
			Lower	Upper
Gender	GG	0.783		
	GC	0.486	0.188	2.217
	CC	0.979	0.077	12.098
	Women			
	Men	0.014	4.421	1.35
Constant	0.151	0.468		

p: significance, Lower: lower limit, Upper: Upper limit

DISCUSSION

In previous studies, it had been suggested that macrophage migration inhibitory factor(MIF) has a proinflammatory role in atherosclerosis.^{8,9} MIF is the founding member of the MIF protein family that also comprises D-DT/MIF-2 and MIF-like orthologs in numerous species. MIF is an upstream regulator of the host innate and adaptive immune response, but—if dysregulated—it is a driver of inflammatory diseases as well as cardiovascular diseases including atherosclerosis. Contrary to its eponymous name, MIF has been classified as an ACK that, similar to arrest chemokines such as CXCL1/8, enhances atherogenic leukocyte chemotaxis and arrest. It has been suggested that inhibition of random macrophage migration as observed in the historic experiments is likely to represent a desensitization effect as well-known for chemokines.^{10,11} Serving as an inflammatory, chemokine-like cytokine and upstream regulator of innate immunity, it is not unexpected that MIF has a key role in numerous inflammatory and autoimmune conditions, including septic shock, rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, obesity, glomerulonephritis and inflammatory and allergic lung conditions.^{12,13,14,15,16} Owing to the close mechanistic links between chronic inflammation and cancer, MIF also has been identified as a pro-tumorigenic factor in several tumour entities, enhancing cancer cell proliferation, promoting tumour angiogenesis and modulating anti-tumour immunity.^{17,18,19,20} Its chemokine-like and inflammatory properties render MIF a potent regulator of the atherogenic process. MIF expression is up-regulated in human and murine atherosclerotic lesions with peak levels observed in advanced plaques.^{21,22,23} It is not only up-regulated in the atherogenic endothelium and infiltrating leukocytes, but also in VSMCs and platelets fol-

lowing inflammatory stimulation.^{24,25} Antibody-mediated neutralization in Apoe / mice resulted in reduced lesional immune cell content and lowered levels of inflammatory mediators associated with atherosclerosis.²⁶ Similarly, Mif-deficient Ldlr / mice showed reduced atherosclerotic plaque areas compared with controls.²⁷ Targeting MIF with neutralizing antibodies resulted in significant plaque regression.¹⁰

MIF is abundantly expressed at all stages of plaque development in humans.²⁸ However, MIF appears to play a more important role in sensitive lesions as it induces MMP-1 expression and activity in SMCs and leads to fibrous cap thinning.²⁹ Atherosclerosis is defined as a chronic inflammatory disease and is characterized by the accumulation of macrophages and T lymphocytes in the arterial Wall.³⁰ oxidized-LDL(OxLDL) formation in the vessel wall affecting ECs, leading to changes in adhesion molecule expression and promoting the migration of macrophages and other inflammatory cells is seen in early stage atherosclerosis.^{31,32} Foam cells formation is seen as a result of OxLDL uptake by macrophages and vascular smooth muscle cell(VSMCs).³¹

In particular, foam cells derived from macrophages produce and secrete proinflammatory cytokines. It also strengthens the inflammatory cascade in the early stages of plaque development. The increased levels of MIF have been shown to result from its release from macrophages upon stimulation with oxLDL in vitro and in vivo. It also serves to protect inflammation in advanced plaques. Furthermore, MIF expression is more prevalent in chronically inflamed areas containing VSMC and macrophage-derived foam cells. This indicates that OxLDL also plays an important role in macrophage MIF induction in vivo. It is interesting to note that MIF-stimulated mac-

rophages secrete tumor necrosis factor, IL1- β , -3, -5, -8, -12 proinflammatory cytokines, which are abundant in atherosclerotic lesions.^{33,34} Key events in lesion development are that MIF regulates nitric oxide production in macrophages and matrix metalloproteinases in fibroblasts.³⁵

Emmanuel Valdés-Alvarado et al.³⁶ demonstrated that MIF may be associated with its potential to trigger the expression of inflammatory mediators and mediate leukocyte recruitment and arrest, either directly or through the induction of adhesion molecules and chemokines in ECs and monocytes, which influences atherosclerosis. Benigni F et al.³⁷ showed that MIF plays a critical role in the pathogenesis of coronary artery disease (CAD) and causes atherosclerosis. It activates hemorrhagic microvessels in atherosclerosis. Sheu WH et al.³⁸ shown that During lesion formation and progression, increased MIF gene expression was seen in vascular endothelial cells compared to normal arteries. In a study by Stosic-Grujicic S et al.,³⁹ it was shown that there was a close relationship between the polymorphism in the -173G/C position of the MIF gene and CAD, and it was found that the risk of CAD in carriers of the MIF -173C allele was associated with an increased plasma MIF concentration. When plasma MIF levels were compared in the CAD and control groups, individuals with the MIF -173C allele in the CAD group were found to have significantly higher MIF levels. It has been suggested that individuals carrying the MIF -173C allele produce higher amounts of MIF protein. Calandra T et al. It has been shown that MIF is secreted in high amounts as a result of activation of macrophages with lipopolysaccharide (LPS), TNF- α , and interferon gamma (IFN γ). This may explain the role of macrophage-derived MIF in atherogenesis.

In our study, MIF -173G/C polymorphism (rs755622), the frequency of GG, GC and CC genotypes in the patient group was 55.26%, 41.18% and 66.66%, and 44.74%, 58.82% and 33.33% in the control group, respectively. we determined that those with the GC genotype have a 0.567-fold ($p=0.3367$) risk of developing the disease, and those with the CC genotype have a 1.6190-fold ($p=0.7038$) compared with the GG genotype. In the light of these data, further studies can be carried out in which the

number of samples is increased and grouped according to the number of occluded vessels. Advanced age in women was more strongly associated with lower carotid elasticity than men aged 45-84 years. One standard deviation lower carotid artery resilience is associated with a 13-19% higher risk of stroke. Thus, gender differences in arterial stiffness, and thus stiffness-related cardiovascular disease, may explain the observation in US and British national-level cohort analyzes that the age-related increase in heart disease death rates atrophy in men after age 45, not like that for women. In conclusion, although genotype distribution was not found to be a statistically significant risk factor for atherosclerosis, it is thought that genotypes may be clinically significant risk factors for the disease according to our data. In addition, further studies can be performed by grouping them according to the number of occluded vessels and increasing the number of samples.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Approval for this study was obtained from the Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Committee (28.07.2021dated and E-78017789-050.01.04-1715214 numbered).

Authors' Contributions

Concept/Design: RT, SB, MTŞ, AÇ, LT. Data Collection and/or Processing: RT, SB, MTŞ, AÇ, LT. Data analysis and interpretation: RT, SB, MTŞ, AÇ, LT. Literature Search: RT. Drafting manuscript: RT, SB, MTŞ, AÇ, LT. Critical revision of the manuscript: RT, SB, MTŞ, AÇ, LT.

REFERENCES

1. Zengin H. Pathogenesis of atherosclerosis. *J. Exp. Clin. Med.* 2012;29:101-106.
2. Merk M, Mitchell RA, Endres S, Bucala R. Dopachrome tautomerase (D-DT or MIF-2): doubling the MIF cytokine family. *Cytokine.* 2012;59(1):10-17.
3. Kim BS, Tilstam PV, Arnke K, Leng L et al. Differential regulation of macrophage activation by the MIF cytokine superfamily members MIF and MIF-2

- in adipose tissue during endotoxemia. *FASEB J*. 2020;34(3):4219-4233.
4. Baugh J, Donnelly S. Macrophage migration inhibitory factor: a neuroendocrine modulator of chronic inflammation. *J Endocrinol*. 2003;179(1):15-23.
 5. Sumaiya K, Langford D, Natarajaseenivasan K, Shanmughapriya S. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies. *Pharmacol Ther*. 2022;233:108024.
 6. Donn R, Ray D. Macrophage migration inhibitory factor: molecular, cellular and genetic aspects of a key neuroendocrine molecule. *J Endocrinol*. 2004;182(1): 1-9.
 7. Xu L, Li Y, Sun H, et al. Current developments of macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibitors. *Drug Discov Today*. 2013;18(11):592-600.
 8. Pan J. H., Sukhova G. K., Yang J. T., et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency impairs atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*. 2004;109(25): 3149-3153.
 9. Burger-Kentischer A., Göbel H., Kleemann R., et al. Reduction of the aortic inflammatory response in spontaneous atherosclerosis by blockade of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Atherosclerosis*. 2006;184(1):28-38.
 10. Bernhagen J, Krohn R, Lue H, et al. MIF is a non-cognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. *Nat Med*. 2007;13(5):587-596.
 11. Tillmann S, Bernhagen J, Noels H. Arrest functions of the MIF ligand/receptor axes in atherogenesis. *Front Immunol*. 2013;4:1-20.
 12. Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(10):791-800.
 13. Hertelendy J, Reumuth G, Simons D, et al. Macrophage migration inhibitory factor - a favorable marker in inflammatory diseases? *Curr Med Chem*. 2018;25(5):601-605.
 14. Morand EF, Leech M, Bernhagen J. MIF: a new cytokine link between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(5):399-410.
 15. Morrison MC, Kleemann R. Role of macrophage migration inhibitory factor in obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, and associated hepatic comorbidities: a comprehensive review of human and rodent studies. *Front Immunol* 2015;6:1-13.
 16. Sauler M, Bucala R, Lee PJ. Role of macrophage migration inhibitory factor in age-related lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(1): L1-L10.
 17. O'Reilly C, Doroudian M, Mawhinney L, Donnelly SC. Targeting MIF in cancer: therapeutic strategies, current developments, and future opportunities. *Med Res Rev*. 2016;36(3):440-460.
 18. Conroy H, Mawhinney L, Donnelly SC. Inflammation and cancer: macrophage migration inhibitory factor (MIF)—the potential missing link. *QJM*. 2010;103(11):831-836.
 19. Chesney JA, Mitchell RA, Yaddanapudi K. Myeloid-derived suppressor cells—a new therapeutic target to overcome resistance to cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol*. 2017;102(3):727-740.
 20. Chesney JA, Mitchell RA. 25 years on: a retrospective on migration inhibitory factor in tumor angiogenesis. *Mol Med*. 2015;21(1):19-24.
 21. Burger-Kentischer A, Goebel H, Seiler R, et al. Expression of MIF in different stages of human atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(13):1561-1566.
 22. Zernecke A, Bernhagen J, Weber C. Macrophage migration inhibitory factor in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(12):1594-1602.
 23. Tilstam PV, Qi D, Leng L, Young L, Bucala R. MIF family cytokines in cardiovascular diseases and prospects for precisionbased therapeutics. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(07):671-683.
 24. Wirtz TH, Tillmann S, Strüßmann T, et al. Platelet-derived MIF: a novel platelet chemokine with distinct recruitment properties. *Atherosclerosis*. 2015;239(1): 1-10.
 25. Lin SG, Yu XY, Chen YX, et al. De novo expression of macrophage migration inhibitory factor in atherogenesis in rabbits. *Circ Res*. 2000;87(12):1202-1208.
 26. Burger-Kentischer A, Göbel H, Kleemann R, et al. Reduction of the aortic inflammatory response in spontaneous atherosclerosis by blockade of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Atherosclerosis*. 2006;184(1):28-38.
 27. Pan JH, Sukhova GK, Yang JT, et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency impairs atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*. 2004;109(25):3149-3153.
 28. Burger-Kentischer A, Goebel H, Seiler R, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in different stages of human atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(13):1561-1566.
 29. Kong YZ, Huang XR, Ouyang X, et al. Evidence for vascular macrophage migration inhibitory factor in destabilization of human atherosclerotic plaques. *Cardiovasc Res*. 2005;65(1):272-282.
 30. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423): 801-809.
 31. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*. 1991;251(4995):788-791.
 32. Reape TJ, Groot PH. Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1999;147(2):213-225.
 33. Kleemann R, Kapurniotu A, Frank RW, et al. Disulfide analysis reveals a role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a thiol-protein oxidoreductase. *J Mol Biol*. 1998;280(1):85-102.
 34. Rosengren E, Bucala R, Aman P, et al. The immunoregulatory mediator macrophage migration inhibitory factor (MIF) catalyzes a tautomerization reaction. *Mol Med*. 1996;2(1):143-149.
 35. Onodera S, Kaneda K, Mizue Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis. *J Biol Chem*. 2000;275(1):444-450.
 36. Tillmann S., Bernhagen J., Noels H. Arrest functions of the MIF ligand/receptor axes in atherogenesis. *Front Immunol*. 2013;4:1-20.
 37. Benigni F, Atsumi T, Calandra T, et al. The proinflammatory mediator macrophage migration inhibitory factor induces glucose catabolism in muscle. *J Clin Invest*. 2000;106(10):1291-1300.
 38. Sheu WH, Chang TM, Lee WJ, et al. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity*. 2008;16(5):1033-1038.
 39. Stosic-Grujicic S, Stojanovic I, Maksimovic-Ivanic D, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is necessary for progression of autoimmune diabetes mellitus. *J Cell Physiol*. 2008;215(3):665-675.

The Worth of Total Calcium Levels Adjusted By Various Formulae in the Diagnosis of Hypocalcemia

Çeşitli Formüllerle Hesaplanan Düzeltilmiş Total Kalsiyum Düzeylerinin Hipokalsemi Tanısındaki Değeri

Tuba BATUR¹  Halil İbrahim AKBAY²  Erdem ÇOKLUK³ 

ÖZ

Amaç: Farklı formüllerle hesaplanan düzeltilmiş kalsiyum düzeylerinin hipokalsemi açısından tanısıl doğruluğunun araştırılması amaçlandı.

Araçlar ve Yöntem: 410 bireye ait tam kan serbest kalsiyum ve serum total kalsiyum düzeyi değerlendirildi. Düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri Modifiye Orrell, Orrell, Payne, Berry ve James metoduyla hesaplandı. Hipoalbuminemi ve normoalbuminemi grupları oluşturularak her bir grupta ölçülen ve hesaplanan total kalsiyum düzeyleri için tanısıl performans parametreleri incelendi. Hipokalsemi tanısında serbest kalsiyum düzeyleri referans alındı. Gruplar arasındaki farklar Mann-Whitney U testiyle incelendi. Serbest kalsiyum ile ölçülen ve hesaplanan total kalsiyum düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi.

Bulgular: Hipoalbuminemi grubunda en yüksek sensitiviteye sahip test %80.3 oranıyla total kalsiyum testiydi. Tüm düzeltilmiş kalsiyum düzeylerinin sensitivitesi <%60' tı. Normoalbuminemi grubunda ise ölçülen ve hesaplanan bütün düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri için <%40'tı. Hipoalbuminemi grubunda, Modifiye Orrell, Payne, Orrell, Berry ve James yöntemi ile hesaplanan her bir kalsiyum düzeyi ile serbest kalsiyum arasında düşük düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($p < 0.001$, $r = 0.240; 0.258; 0.230; 0.247; 0.193$).

Sonuç: Düzeltilmiş kalsiyum konsantrasyonunun hesaplanmasında kullanılan formüllerin geliştirilmeye ihtiyacı vardır. Düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri serbest kalsiyumun yerini alamadığı gibi, ölçülen total kalsiyum düzeylerinden daha iyi performans sergileyemedi. Düzeltilmiş kalsiyum düzeyleriyle serbest kalsiyum konsantrasyonu konusunda yorum yapmanın güvenilir olmadığı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: düzeltilmiş kalsiyum; hipokalsemi; serbest kalsiyum; tanısıl performans

ABSTRACT

Purpose: The aim was to evaluate the diagnostic accuracy of the corrected total calcium (cCa) calculated with different formulas in the diagnosis of hypocalcemia.

Materials and Methods: Whole blood free calcium and serum total calcium levels of a total of 410 individuals were evaluated. cCa levels were calculated using the Modified Orrell, Orrell, Payne, Berry, and James methods. In each of the hypoalbuminemia and normoalbuminemia groups, the diagnostic performance parameters of measured total calcium and cCa in the diagnosis of hypocalcemia were calculated. Hypocalcemia was diagnosed by measuring free calcium levels. The difference between the groups was analyzed using the Mann-Whitney.U test. A Spearman correlation analysis was performed to determine the correlation between free calcium and total Ca levels.

Results: In the diagnosis of hypocalcemia, the test with the highest sensitivity in the hypoalbuminemia group was the total calcium test, measured at a rate of 80.3%. The sensitivity was <60% in all cCa levels calculated with the five different formulas. Sensitivity rates were <40% for measured and all cCa concentrations in the normoalbuminemia group. In the hypoalbuminemia group, a low level of correlation was observed between free calcium and each calcium level calculated by the Modified Orrell, Payne, Orrell, Berry, and James method ($p < 0.001$, $r = 0.240; 0.258; 0.230; 0.247; 0.193$).

Conclusion: The formulas used to calculate the cCa concentration need improvement. cCa did not replace free calcium, and cCa did not outperform the total calcium level in the diagnosis of hypocalcemia. We are of the opinion that it is not reliable to comment on the free calcium levels by cCa concentration.

Keywords: corrected calcium; diagnostic performance; free calcium; hypocalcemia

Received: 22.12.2021; Accepted: 20.12.2022

¹Department of Biochemistry, Beyhekim Training and Research Hospital, Konya, Türkiye.

²Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Yüzüncü Yıl University, Van, Türkiye.

³Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Sakarya University, Sakarya, Türkiye.

Corresponding Author: Tuba Batur, Department of Biochemistry, Beyhekim Training and Research Hospital, Konya, Türkiye. e-mail: dr.tbatur@gmail.com

How to cite: Batur T, Akbay Hİ, Çokluk E. The worth of total calcium levels adjusted by various formulae in the diagnosis of hypocalcemia. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):177-182. DOI: 10.46332/aemj.1039915

INTRODUCTION

Ranking fifth among the elements that make up organisms, calcium (Ca) is the cation found in the highest amount within the human body. Approximately 99% of the calcium element is found within the bone and tooth structure in the form of hydroxyapatite crystals.¹ Calcium plays a role in many physiological processes, such as neuromuscular activity, bone mineralization, hormone secretion, coagulation cascade, and cell division.^{2,3} Calcium balance is regulated mainly by the parathyroid hormone (PTH), vitamin D, and the calcitonin hormone in the intestines, kidneys, and bones.²

Calcium is found in plasma at a concentration of approximately 9.5 mg/dl (2.38 mmol/l). A total of 45% of the calcium in this concentration is free (ionized), 45% is bound to plasma proteins, and 10% is chelated with anions.^{1,4} Free calcium, which is a biologically active form of calcium, is recommended as a reference test for the evaluation of calcium levels.^{1,5}

In the event that the protein concentration changes with a change in posture, venous stasis, or various underlying diseases, the total calcium level may change, although there is no change in the biologically active free calcium level.⁶ In this case, the corrected total calcium level is calculated.

In this study, the aim was to evaluate the diagnostic accuracy of the corrected calcium level calculated with five different formulas in the diagnosis of hypocalcemia based on the free calcium level.

MATERIALS and METHODS

This retrospectively designed study was approved by the Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine Ethics Committee for Pharmaceutical and Non-Medical Device Research (10.12.2021-2021/13-16). Whole blood free calcium and venous serum total calcium levels of a total of 410 individuals (aged 0–92 years) analyzed from concurrent samples between January and December 2017, were evaluated. The results of all individuals who applied to any clinic of the hospital for any reason were evaluated. Only arterial blood gas samples with pH val-

ues in the 7.35–7.45 range were included in the study. The free calcium level was measured in heparinized whole blood samples with the ABL 90 (Radiometer Medical ApS, Denmark) blood gas analyzer and the ion-selective electrode method within 15 minutes. The serum total calcium level was measured with Architect C8000 (Abbott Diagnostics, CA, USA) systems and Arsenazo (III) method. The serum albumin level was measured with Architect C8000 (Abbott Diagnostics, CA, USA) systems and the bromine cresol green (BCG) method.

Corrected calcium levels were calculated using the Modified Orrell,⁷ Orrell,⁸ Payne,⁹ Berry¹⁰ and James¹¹ methods (Table 1). Individuals were divided into groups according to reference intervals¹², determined by age [Ionized calcium (mmol/l); 0-5 months:1.22-1.40, 6-12 months: 1.20-1.40, 1-5 years:1.22-1.32, 6-12 years:1.15-1.32, 13-17 years: 1.12-1.30, 18-60 years: 1.15-1.27, 60-90 years: 1.16-1.29, >90 years: 1.12-1.32; Albumin (mg/dl); 0-4 days: 2.8-4.4, 5 days-14 years: 3.8-5.4, 15-59 years: 3.5-5.2, 60-90 years: 3.2-4.6, >90 years: 2.9-4.5] . The hyperalbuminemic group contained only one individual, and this meant that the group could not be included in the study. In each of the hypoalbuminemia and normoalbuminemia groups, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio [LHR(+)], and negative likelihood ratio [LHR] of measured total calcium and corrected total calcium concentration in the diagnosis of hypocalcemia were calculated. The area under the curve (AUC) was evaluated using receiver operating curve (ROC) analysis. Hypocalcemia was diagnosed by measuring free calcium levels. In order to compare measured and calculated parameters, the difference between the groups was analyzed using the Mann-Whitney U test. A Spearman correlation analysis was performed to determine the correlation between free calcium and measured or corrected total calcium levels. Statistical analysis was performed using the Microsoft Excel v.2019 and IBM SPSS Statistics 22 programs. The $p < 0.05$ level was considered statistically significant.

Table 1. Overview of the different formulas used to calculate the corrected total calcium concentration.

Methods	Formulas
Modified Orrell method ⁷	$cCa = tCa + 0.8 \times (4 - Alb)$
Orrell method ⁸	$cCa = tCa - 0.707 \times (Alb - 3.4)$
Payne method ⁹	$cCa = tCa - (0.989 \times Alb) + 4$
Berry method ¹⁰	$cCa = tCa - 0.91 \times (Alb - 4.6)$
James method ¹¹	$cCa = tCa + 0.12 \times (3.99 - Alb)$

cCa: Corrected total calcium (mg/dL), tCa: Measured total calcium (mg/dL), Alb: Albumin (mg/dL)

RESULTS

Of the individuals, 54% were male and 46% were female. The results of the individuals and *p* values for comparisons of groups are summarized in the table (Table 2). When categorizing according to albumin results, 46.3% of the results were in the hypoalbuminemia group and 53.7% in the normoalbuminemia group. All of the total calcium levels (measured total calcium, calcium corrected by Modified Orrell, Payne, Orrell, Berry, and James methods) were higher in normocalcemia group than the hypocalcemia group ($p < 0.001$). In the diagnosis of hypocalcemia (with reference to the free calcium level), the test with the highest sensitivity in the hypoalbuminemia group was the total calcium test, measured at a rate of 80.3%. The sensitivity was $< 60\%$ in all corrected total calcium levels calculated with the five different formulas. The specificity rate was 100% for all corrected calcium levels. The specificity for the measured total calcium

level was calculated at 40.0%. PPV was calculated as 96.0% for measured total calcium; for all other corrected values, it was calculated as 100.0%. The NPV rate was evaluated as low (5.4%-10.9%) for all calcium levels (Table 3). Sensitivity rates were $< 40\%$ for all measured and all corrected calcium concentrations in the normoalbuminemia group. Specificity and PPV were evaluated at a rate of $> 95\%$. The NPV rate was low (9.7-14.3%) for all levels (Table 4). The AUCs of measured and calculated total calcium levels were in the range of 0.68-0.80 in the hypoalbuminemia and normoalbuminemia groups (Tables 3, 4).

In the hypoalbuminemia group, a significant correlation was observed between free calcium and each calcium level calculated by the Modified Orrell, Payne, Orrell, Berry, and James method ($p < 0.001$). However, this correlation was low. ($r = 0.240; 0.258; 0.230; 0.247; 0.193$). No correlation was observed between free calcium and total calcium level in the hypoalbuminemia group ($p > 0.05$, $r = 0.124$). In the normoalbuminemia group, none of the calcium levels (measured total calcium, calcium corrected by Modified Orrell, Payne, Orrell, Berry, and James methods) were correlated with free calcium ($p > 0.05$; $r = 0.002; 0.061; 0.071; 0.051; 0.068; 0.033$).

Table 2. Results of measured and calculated parameters in different groups.

Variables	All (n=410)	Hypoalbuminemia (n=189)	Normoalbuminemia (n=220)	<i>p</i> [*] value	Hypocalcemia (n=377)	Normocalcemia (n=32)	<i>p</i> ^{**} value
Age (Year)	53.0 (0.0-92.0)	58.0 (0.0-92.0)	43.5 (0.0-91.0)	< 0.001	18.0 (0.0-59.0)	37 (0.0-91.0)	0.01
Albumin (mg/dl)	3.4 (1.4-5.2)	2.6 (1.4-3.7)	3.9 (3.2-5.1)	< 0.001	2.1 (1.4-3.7)	4.0 (1.8-5.1)	0.034
Ionized Calcium (mmol/l)	0.87 (0.28-1.47)	0.87 (0.25-1.26)	0.87 (0.4-1.47)	0.114	0.78 (0.38-1.11)	1.17 (1.12-1.39)	< 0.001
Total Calcium (mg/dl)	8.8 (6.0-13.6)	8.1 (6.0-13.6)	9.2 (7.5-11.8)	< 0.001	7.9 (6.6-10.3)	9.7 (6.9-13.6)	< 0.001
Modified Orrell Method ⁷ (mg/dl)	9.2 (7.6-14.5)	9.2 (7.6-14.5)	9.3 (7.8-12.4)	0.048	9.3 (8.4-11.1)	9.6 (7.8-14.5)	< 0.001
Payne Method ⁸ (mg/dl)	9.3 (7.9-14.7)	9.4 (8.0-14.7)	9.3 (7.9-12.5)	0.022	9.6 (8.6-11.3)	9.8 (8.0-14.7)	< 0.001
Orrell Method ⁹ (mg/dl)	8.7 (7.0-14.0)	8.6 (7.0-14.0)	8.9 (7.4-11.9)	< 0.001	8.7 (7.8-10.6)	9.2 (7.3-14.0)	< 0.001
Berry Method ¹⁰ (mg/dl)	9.8 (8.4-15.1)	9.9 (8.4-15.1)	9.8 (8.4-13.0)	0.699	10.0 (9.1-11.8)	10.3 (8.4-15.1)	< 0.001
James Method ¹¹ (mg/dl)	9.0 (7.0-14.0)	8.7 (7.0-14.1)	9.2 (7.7-12.1)	< 0.001	8.8 (7.7-10.8)	9.6 (7.4-14.1)	< 0.001

Since the number of hypercalcemia and hyperalbuminemia cases is small ($n=1$, $n=1$), they are not listed in the table. All values are mentioned as median (min-max). **p* value for comparison of hypoalbuminemia and normoalbuminemia groups, ***p* value for comparison of hypocalcemia and normocalcemia groups.

Table 3. Data on the diagnostic performance of measured and corrected total Ca levels in the hypoalbuminemia group in hypocalcemia.

Variables	Sensitivity(%) %95 CI	Spesifity(%) %95 CI	PPV (%) %95 CI	NPV (%) %95 CI	LHR (+) %95 CI	LHR (-) %95 CI	AUC %95 CI
Total Calcium	80.3 74.7-85.9	40.0 12.2-67.8	96.0 94.5-97.5	10.3 4.8-15.8	1.34 0.80-1.88	0.49 0.22-0.76	0.684 0.530-0.839
Modified Orrell Method ⁷	16.9 11.7-22.1	100.0	100.0	6.3 5.9-6.7	-	0.83 0.78-0.88	0.756 0.599-0.913
Payne Method ⁸	6.2 3.1-9.3	100.0	100.0	5.6 5.5-5.9	-	0.94 0.90-0.97	0.760 0.602-0.918
Orrell Method ⁹	53.9 46.3-61.4	100.0	100.0	10.9 9.4-12.5	-	0.46 0.39-0.53	0.757 0.600-0.914
Berry Method ¹⁰	1.1 0.1-4.0	100.0	100.0	5.4 5.3-5.5	-	0.99 0.97-1.00	0.756 0.598-0.914
James Method ¹¹	44.4 37.0-51.0	100.0	100.0	9.2 8.1-10.3	-	0.56 0.49-0.63	0.737 0.578-0.896

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, LHR (+): positive likelihood ratio, LHR (-): negative likelihood ratio, AUC:area under the curve CI: confidence interval.

Table 4. Data on the diagnostic performance of measured and corrected total Ca levels in the normoalbuminemia group in hypocalcemia.

Variables	Sensitivity %95 CI	Spesifity %95 CI	PPV %95 CI	NPV %95 CI	LHR (+) %95 CI	LHR (-) %95 CI	AUC %95 CI
Total Calcium	18.3 13.1-23.5	95.2 90.5-99.9	97.3 95.0-99.6	11.0 10.0-12.0	3.84 0.55-7.13	0.86 0.76-0.96	0.803 0.707-0.898
Modified Orrell Method ⁷	10.2 6.3-14.1	100.0	100.0	10.6 10.2-11.1	-	0.90 0.86-0.94	0.741 0.639-0.843
Payne Method ⁸	7.6 4.6-10.6	100.0	100.0	10.3 10.0-10.7	-	0.92 0.89-0.96	0.722 0.610-0.828
Orrell Method ⁹	39.1 32.2-46.0	95.2 90.5-99.9	98.7 97.6-99.8	14.3 12.6-16.0	8.21 1.20-15.22	0.64 0.55-0.73	0.758 0.658-0.857
Berry Method ¹⁰	0.5 0.0-2.8	100.0	100.0	9.7 9.6-9.8	-	0.99 0.98-1.00	0.739 0.635-0.844
James Method ¹¹	15.2 10.5-21.0	95.2 90.5-99.9	96.8 94.1-99.5	10.7 9.7-11.7	3.20 0.46-5.94	0.89 0.79-0.99	0.782 0.685-0.878

All values are mentioned as percentages (%). PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, LHR (+): positive likelihood ratio , LHR (-): negative likelihood ratio, AUC:area under the curve CI: confidence interval.

DISCUSSION

In this study, we evaluated the performance of corrected total calcium levels, particularly those calculated using the five different formulas for the diagnosis of hypocalcemia. cCa did not replace free calcium, and cCa did not outperform the total calcium level in the diagnosis of hypocalcemia.

Although direct measurement of free calcium is recommended to determine the calcium level, it is commonly evaluated by measuring the total calcium level. The total calcium level can be misleading in cases such as protein concentration change, acid-base imbalance, citrate blood transfusion, and citrate anticoagulation. Therefore, many methods are recommended to calculate the corrected calcium level.^{13,14}

Although various corrected calcium formulae have been proposed to estimate free calcium in the previous studies,⁷⁻¹¹ many studies have shown that the corrected calcium level does not reflect the free calcium level.¹⁵⁻²⁰ In a

study with 254 samples, Mir et al.¹⁵ calculated the corrected Ca levels using various methods (Orrell, Berry, and Payne methods), and they subsequently obtained the calculated free calcium levels by taking half of the values. They compared the ionized calcium levels measured directly by the ion-selective electrode method and the calcium levels corrected with various formulas, and a significant difference was seen. They concluded that the corrected calcium formulas were inconsistent with ionized calcium measurements.¹⁵ In another study, Smith et al. analyzed total calcium and corrected calcium levels calculated by the modified Payne method, and it was reported that, in the case of hypoalbuminemia, the corrected calcium was calculated higher than it should be; normocalcemic patients can in fact be considered hypercalcemic and hypocalcemic patients as normocalcemic, and it would be more appropriate to use total calcium instead of corrected calcium when albumin is <3.¹⁶ In a study on hemodialysis patients, Gorransson et al. reported that albumin-corrected total calcium did not replace ionized calcium in the classification of hypocalcemia,

normocalcemia, and hypercalcemia. In this study, it has been found that errors potentially leading to incorrect treatment practices may be caused if the decision is made with only corrected calcium.¹⁷ Similar results have been shown in many studies.¹⁸⁻²⁰ In the present study, all of the measured and corrected total calcium levels were higher in the normocalcemia group than the hypocalcemia group ($p < 0.001$), (Table 2). AUCs of measured and calculated total calcium levels were in the range of 0.68-0.80 in the hypoalbuminemia and normoalbuminemia groups. However, the diagnostic sensitivity of corrected calcium was rather low (Tables 3, 4). The data we obtained in this study showed that the corrected total calcium level was not more beneficial than the measured total calcium level, and this was consistent with the aforementioned studies.

The studies were both different among themselves and different from this study. Measuring calcium levels with bromine cresol purple or bromine cresol green can lead to different results. In this study, serum albumin level was measured by the bromine cresol green (BCG) method. In this study, only samples with physiological pH were evaluated. The fact that pH is ignored in some studies and whether it is included in correction formulas should be kept in mind as a factor that may cause results to vary. Total calcium had a surprisingly higher sensitivity in the hypoalbuminemic group. However, when albumin decreases, the binding status of serum total calcium changes, and it is insufficient to evaluate the blood calcium level. For this reason, the use of corrected formulas is recommended. However, these results could have been obtained because the current study included a quite diverse patient population. At the same time, the albumin cut-off value used may cause different results, since there may be differences in albumin measurement according to measurement techniques. It is a known issue that calcium levels are measured lower in analyses made with samples taken in heparinized tubes.²¹ In the present study, ionized calcium was measured in blood that was collected into a heparinized tube. The proportion of hypocalcemic samples was high (%91.9), confirming the effect mentioned above. For this reason, it is important to consider the tubes in which the blood is collected and the type of sample the analysis is performed on when performing the

ionized calcium analysis. As a separate discussion topic, these issues may lead to different results.

The formulas used to calculate the corrected calcium concentration need improvement. Corrected total calcium did not replace free calcium, and corrected calcium did not outperform the total calcium level in the diagnosis of hypocalcemia. We are of the opinion that it is not reliable to comment on the free calcium levels by corrected calcium concentration.

Due to the retrospective screening of the cases, the inaccessibility of additional disease information that may affect the results, and the fact that it is difficult to master the preanalytical phase of blood gas analysis were among the limitations of the present study.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Approval for this study was obtained from Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine Pharmaceutical and Non-Medical Device Research Ethics Committee (10.12.2021 dated and 2021/13-16 numbered).

Authors' Contributions

Concept/Design: TB, HİA, EÇ. Data Collection and/or Processing: TB, EÇ. Data analysis and interpretation: TB, HİA. Literature Search: TB, HİA. Drafting manuscript: TB, HİA, EÇ. Critical revision of the manuscript: TB, HİA, EÇ.

REFERENCES

1. Wieliczko M, Matuszkiewicz-Rowińska J. Homeostaza wapnia Calcium homeostasis. *Wiadomosci lek.* 2013;66(4):299-302.
2. Yu E, Sharma S. *Physiology, Calcium.* USA; StatPearls Publishing; 2021.
3. Stewart TA, Davis FM. An element for development: Calcium signaling in mammalian reproduction and development. *Biochim biophys acta-mol cell res.* 2019; 1866(7):1230-1238.
4. Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, et al. Accuracy of methods to estimate ionized and "corrected" serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutri-

- tion support. *J parenter enteral nutr.* 2004;28(3):133-141.
5. Mateu-de Antonio J. New Predictive Equations for Serum Ionized Calcium in Hospitalized Patients. *Med princ pract.* 2016;25(3):219-226.
 6. Ladenson JH, Lewis JW, Boyd JC. Failure of total calcium corrected for protein, albumin, and pH to correctly assess free calcium status. *J clin endocrinol metabol.* 1978;46(6):986-993.
 7. Endres DB, Rude RK. Mineral and bone metabolism. In: BurtisCA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* Philadelphia: W. B. Saunders Company. 1999:1370-1415.
 8. Orrell DH. Albumin as an aid to the interpretation of serum calcium. *Clin chim acta.* 1971;35(2):483-489.
 9. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *BMJ.* 1973;4(5893):643-646.
 10. Berry EM, Gupta MM, Turner SJ, et al. Variation in plasma calcium with induced changes in plasma specific gravity, total protein, and albumin. *BMJ.* 1973;4(5893):640-643.
 11. James MT, Zhang J, Lyon AW, et al. Derivation and internal validation of an equation for albumin-adjusted calcium. *BMC clin pathol.* 2008;8(1):1-6.
 12. Alan HB. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests.* 4th ed. Elsevier Saunder (2006).
 13. Hu ZD, Huang YL, Wang MY, et al. Predictive accuracy of serum total calcium for both critically high and critically low ionized calcium in critical illness. *J clin lab anal.* 2018;32(9):e22589.
 14. Link A, Klingele M, Speer T, et al. Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Crit care.* 2012;16(3):R97.
 15. Mir AA, Goyal B, Datta SK, et al. Comparison Between Measured and Calculated Free Calcium Values at Different Serum Albumin Concentrations. *J lab phys.* 2016;8(2):71-76.
 16. Smith JD, Wilson S, Schneider HG. Misclassification of Calcium Status Based on Albumin-Adjusted Calcium: Studies in a Tertiary Hospital Setting. *Clin chem.* 2018;64(12):1713-1722.
 17. Gøransson LG, Skadberg Ø, Bergrem H. Albumin-corrected or ionized calcium in renal failure? What to measure?. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20(10):2126-2129.
 18. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(8):1592-1598.
 19. Slomp J, van der Voort PH, Gerritsen RT, et al. Albumin-adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hyper- and hypocalcemia in the critically ill. *Crit care med.* 2003;31(5):1389-1393.
 20. Lian IA, Åsberg A. Should total calcium be adjusted for albumin? A retrospective observational study of laboratory data from central Norway. *BMJ open.* 2018;8(4):e017703.
 21. Sudhakar T, Kandi S, Reddy KB, et al. Impedance of Results Using Lithium Heparin to Plain Tubes for Ionized Calcium. *Am J Biomed Res.* 2014;2(4):67-69.

No Relationship Between Blood Groups and Psoriatic Arthritis

Kan Grupları ile Psoriatik Artrit Arasında Herhangi İlişki Yoktur

Samet KARAHAN¹  Kemal ÖZYURT² 

ÖZ

Giriş: Psoriatik artrit (PsA) inflamatuvar bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır. PsA'nın kesin nedenleri belirlenmemiştir. Halen ABO ve Rh kan grupları birçok hastalık için ilgi alanı olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, PsA'da ABO ve Rh kan gruplarının dağılımında farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Araçlar ve Yöntemler: Ocak 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında Orta Anadolu'da üçüncü basamak bir hastanenin erişkin Romatoloji polikliniğine ardışık olarak başvuran 233 PsA hastası kaydedildi. Hastaların kan grupları, 1 Ocak 2019- 31 Haziran 2020 tarihleri arasında aynı hastanede elektif operasyon öncesi tetkik edilen 6280 kişinin kan grupları ile karşılaştırıldı. Kontrol hastalarından tıbbi kayıtlarında 14'ünde Psoriasis / PsA varlığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca 1 Ocak 2019 ile 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında Türk Kızılayı Kayseri Kan Merkezi'ne gönüllü olarak kan bağışi yapan 38.416 kişinin (donör grubu) kan grupları, kontrol grubundakilerin kan grupları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: PsA hastaları ile kontrol grubu arasındaki istatistikî kıyaslamada herhangi bir kan grubunda hem kadınlarda hem erkeklerde hem de kümülatif olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmanın sonucu, PsA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında kan grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: ABO kan grubu; psoriasis; psoriatik artrit; Rh kan grubu

ABSTRACT

Purpose: Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory musculoskeletal disease. The exact causes of PsA have not been identified. ABO and Rh blood groups continue to be an area of interest for various diseases. In this study, we aimed to evaluate whether there is any difference in the distribution of ABO and Rh blood groups in PsA.

Materials and Methods: 233 PsA patients (PsA group) consecutively referred to the adult rheumatology outpatient clinics of a tertiary care hospital of central Anatolia between January 2019 and June 2020 were enrolled. The blood groups of the PsA group were compared with the blood groups of 6280 individuals who tested before elective operations at the same hospital between 1 January 2019 and 31 June 2020 (Control Group). Fourteen of the control group were excluded due to the presence of psoriasis/PsA in their medical records. In addition, the blood groups of 38.416 people who voluntarily donated blood to the Turkish Red Crescent Kayseri Blood Center between January 1, 2019 and July 1, 2020 (donor group) were compared with the blood groups of the control group.

Results: There was no significant difference between the PsA patients and the control group in any blood group, both in women, men and also cumulatively.

Conclusion: The result of the study shows there is no significant difference in the blood groups between patients with PsA and the control group.

Keywords: ABO blood group; psoriatic arthritis; psoriasis; Rh blood group

Received: 03.11.2021; Accepted: 20.12.2022

¹Kayseri City Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Kayseri, Türkiye.

²Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Kırşehir, Türkiye.

Corresponding Author: Samet Karahan, Kayseri City Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Kayseri, Türkiye.
e-mail: doktorsamet@yahoo.com

How to cite: Karahan S, Özyurt K. No relationship between blood groups and psoriatic arthritis. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):183-189.
DOI: 10.46332/aemj.1018765

INTRODUCTION

Red blood cell (RBC) surface is coated with antigens made of proteins or glycoproteins and they bind to internal membrane proteins or lipids. The blood group system, also called as blood type system, is a collection of one or more of these antigens which are under the control of a single gene or a cluster of closely related homologous genes. According to the International Society for Blood Transfusion's 2016 Seoul and London Meetings, 308 different blood group antigens were found in 36 blood group systems.¹ ABO blood group system is the most critical factor for blood transfusion and tissue transplantation. Because antigens of the ABO system are not only found on the surface of erythrocytes, but also in platelets, lung, cervix, gastrointestinal and breast glandular epithelium, vascular endothelium and uroepithelium. Apart from this rich antigen repertoire, the serum also contains a high rate of antibodies against the antigen not expressed on the erythrocyte surface.² In some cases, anti-A or anti-B antibodies may appear more than usual such as after pregnancy, recent vaccination, or intake of high doses of live bacteria such as probiotic therapy.³ Previously mentioned isohemagglutinin antigens, or antibodies against them, in particular epithelial cells led to the hypothesize that there may be a predisposition to tumors that develop from these epithelial cells. Indeed, in the cases of gastric cancer that confirms this hypothesis, blood group "A" is more common than blood group 'O'.⁴

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic, inflammatory musculoskeletal disease in the member of spondyloarthropathy (SpA) associated with psoriasis (PsO). According to the results of a relatively new study, the prevalence of SpA in PsO was significantly higher compared to non-PsO subjects (14.3% vs. 1.5%; $p < 0.001$).⁵ Unlike male dominance in ankylosing spondylitis, the prototype of SpA, males and females are equally affected in PsA. As a result of a meta-analysis published in 2019, it identified the total pooled PsA prevalence of 20 percent in patients with PsO and 25 percent in patients with moderate to severe PsO.⁶ The exact causes of PsO and PsA have not been identified. However, it seems likely that all of the genetic, immunological and environmental factors contribute. In terms of the genetic burden of PsA, human leu-

kocyte antigens (HLA) -B13, HLA-B17, HLA-B57, HLA-B27 and HLA-Cw * 0602 show more positivity in PsA patients compared to the general population.⁷ ABO blood groups continue to be an area of interest for various diseases, including inflammatory diseases since old times. For example, the study designed in Scotland and stated that the distribution of blood groups in rheumatoid arthritis compared with healthy controls is not statistically significant, was designed in 1968.⁸ Similarly, no statistical difference was found in an old study for ankylosing spondylitis.⁹ On the other hand, studies investigating whether blood groups are cause for the occurrence of the disease in PsO patients were also designed and according to some of these studies, the dominance of any blood group in PsO patients was not detected.^{10,11} In this study, we aimed to investigate the distribution of blood groups in PsA patients, as a cross sectional study.

MATERIALS and METHODS

This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki ethical principles and approved by Erciyes University School of Medicine Ethical Committee for Clinical and Laboratory Research (Date: 25.09.2019, Decision Number: 2019/638). All patients gave written informed consent.

Selection and Description of Participants

This study is designed to be single-centered and cross-sectional. 233 PsA patients who consecutively referred to the adult rheumatology outpatient clinics of a tertiary hospital in Central Anatolia, Turkey, between January 2019 and June 2020 were enrolled. The blood groups of the patients were compared with the blood groups of 6280 individuals who tested before elective operations, but not cancer surgery, at the same hospital between January 1, 2019 - June 31, 2020 (Control Group). Fourteen of them were excluded due to the presence of PsO/PsA in their medical records. Although PsA is known to affect both genders equally,¹² PsA patients and blood donors are also grouped according to their gender to avoid bias in terms of gender. In addition, the blood groups of 38.416 people who voluntarily donated blood to the Turkish Red Crescent Kayseri Blood Center between January 1, 2019 and July 1, 2020 (Donor Group)

were compared with the blood groups of the control group. The rationale for this comparison is to determine whether there is accumulation of any blood groups in the control group selected from the patients who applied to the hospital for preoperative examination.

Diagnoses of patients with PsO were verified by the dermatologist researcher of the study, K. O., and the examination of the patients who did not have PsO and had PsO in their family was also confirmed by the same researchers. In addition, PsA of patients were classified by S. K., the rheumatologist of the study, according to the CASPAR classification criteria.¹³ Demographic data, presence of sacroiliitis, spondylitis, peripheral arthritis, nail involvement, C-reactive protein (CRP, normal value ≤ 5 mg/L), erythrocyte sedimentation rate (ESR, normal range 0-20 mm/h), rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrulline peptide (Anti-CCP) positivity and history of dactylitis, uveitis, inflammatory bowel disease and also medications used were recorded by medical file screening and face to face interview by rheumatologists of the study. PsA patients and controls were grouped separately according to their gender, and cumulative comparison was also performed.

Technical Information: Blood Groups

During the outpatient clinic visit, patients who do not have a blood group result in any official documents such as driver's license and identity card, ABO blood group phenotyping was done by indirect technique and were classified according to blood groups (A, B, AB, O) and Rh status (+/-).

Statistical Analysis

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 25.0, IBM, New York, USA) was used for analyzes. Demographic tables were generated for percent rate and total percentage frequencies. Kolmogorov-Smirnov test was used to check the normal distribution of data. 95% confidence interval was calculated using the correlation coefficient with the help of the Chi-square test and/or Fisher's exact test. Regression models were created to determine if any blood group was associated with PsA.

Probability values below 0.05 were considered significant. All significance tests were 2-sided.

RESULTS

In our study 114 of 233 (48.9%) PsA patients were female and the median patient age was 48.74 ± 12.52 years. In addition, there were 2787/6266 (44.5%) females in the control group and the median age of control group was 46.00 years (IQR:38.00–56.00) ($p=0.180$ and $p=0.030$, respectively).

Mean disease duration of the PsA patients was 3.44 ± 5.63 . PsA was diagnosed in 19 of 233 patients (8.2%) simultaneously with PsO. 175 patients (75.1%) were diagnosed with PsA after the diagnosis of PsO, and the median time between PsO to PsA was 10.00 years (IQR:4.00–20.00). Six patients (2.6%) were diagnosed with PsA first, and after mean 3.00 ± 1.87 years, PsO was diagnosed afterward. Twenty nine of the patients (12.4%) had no personal PsO history, but their family members had PsO. In 4 patients (1.7%), radiographic and laboratory changes were compatible with PsA and neither family history nor personal history was positive. The demographic and clinical characteristics of PsA patients are presented in Table 1.

When the blood groups in the control group were compared with the healthy controls who donated blood to the Red Crescent, there was no significant difference between the two groups in any blood group. No blood group distribution was different between these two groups [For A Rh (+); control group, 38.1%; donor group, 38.4%, $p=0.412$; A Rh (-); control group, 4.9%; donor group, 5.2%, $p=0.246$; B Rh (+); control group, 13.8%; donor group, 13.2%, $p=0.195$; B Rh (-); control group, 1.9%; donor group, 1.9%, $p=0.939$; 0 Rh (+); control group, 29.1%; donor group, 29.4%, $p=0.626$; 0 Rh (-); control group, 3.9%; donor group, 4.1%, $p=0.332$; AB Rh (+); control group, 7.3%; donor group, 6.8%, $p=0.121$; AB Rh (-); control group, 1.0%; donor group, 1.0%, $p=0.620$].

Table 2 shows the gender distribution and cumulative distribution of blood groups in PsA patients and control group in terms of ABO, but not Rh. There was no signifi-

cant difference between patients with PsA and control group in terms of distribution of ABO blood groups (p=0.610). As seen in Table 2, considering the cumulative blood group distribution regardless of gender, the distribution of PsA patients with A, B, O and AB blood groups was 43.8%, 16.3%, 33.9% and 6.0%, respectively, the distribution of the control group was 42.9%, 15.7%, 33.0% and 8.4%, respectively (p values: 0.798, 0.664, 0.770 and 0.198, respectively).

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

Variables	PsA patients (n=233)
Age, years, mean ± S.D.	48.74±12.52
Female, no. (%)	114 (48.9)
CRP (mg/L), mean ± S.E.M.	12.98±12.60
ESH (mm/h), mean ± S.E.M.	16.41±12.81
Co-morbidities	No (%)
Steatosis	72 (30.9)
Hypertension	68 (29.2)
DM, Insulin resistance	43 (18.5)
Hyperlipidemia	36 (15.5)
ASHD	19 (8.2)
COPD	12 (5.2)
Asthma	10 (4.3)
BAD, Depression	10 (4.3)
Others	33 (14.2)
No comorbidity	124 (53.2)
Presence/History of	No (%)
Sacroiliitis	105 (45.1)
Spondylitis	92 (39.5)
Peripheral arthritis	129 (55.4)
Dactylitis	60 (25.8)
Uveitis	16 (6.9)
IBD	0
Nail Involvement	No (%)
Pitting	130 (55.8)
Onycholysis	71 (30.5)
Hyperkeratosis	52 (22.3)
RF; n (%)	10 (4.3)
Anti-CCP; n (%)	3 (1.3)
HLA-B27; n (%)	9 (3.9)
Medication (csDMARD)	No (%)
NSIAD	179 (76.8)
Methotrexate	132 (56.7)
Leflunomide	26 (11.2)
Sulfasalazine	69 (29.6)
Steroid	7 (3.0)
Cyclosporine	1 (0.4)
Local treatment	59 (25.3)
Isotretinoin	1 (0.4)
Medication (bDMARD)	
Anti-TNF	41 (17.6)
Secukinumab (Anti-IL17)	3 (1.37/)
Ustekinumab (Anti-IL12/23)	8 (3.4)

Values are presented as mean±standart deviation (S.D.), mean±standart error of the mean (S.E.M.), number (%), or median (interquartile range) Abbreviations: PsA: psoriatic arthritis; CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; ASHD: Atherosclerotic heart disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; BAD: Bipolar affective disorder; IBD: Inflammatory bowel disease; RF: Rheumatoid factor; Anti-CCP: Anti cyclic citrulline peptide; HLA: Human leukocyte antigen; csDMARD: Conventional synthetic disease modifying drug; NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug; bDMARD: biological disease modifying drug; Anti-TNF; Anti tumor necrosis factor; Anti-IL17: Anti-interleukin 17; Anti-12/23: Anti-interleukin12/23

Table 3 shows the gender distribution and cumulative distribution of blood groups in PsA patients and control group in terms of ABO, and also Rh. There was no significant difference between patients with PsA and control group in terms of distribution of ABO and Rh blood groups (p=0.909).

Table 2. Distribution of blood group in PsA patients and healthy donors (Only ABO).

Variables	PsA Group (n,%)	Control (n,%)	p value
Male			
A	58 (48.7)	1.484 (42.7)	0.187
B	14 (11.8)	549 (15.8)	0.236
O	42 (35.3)	1.158 (33.3)	0.648
AB	5 (4.2)	288 (8.3)	0.110
Total	119	3479	
Female			
A	44 (38.6)	1.206 (43.3)	0.323
B	24 (21.1)	435 (15.6)	0.118
O	37 (32.5)	909 (32.6)	0.972
AB	9 (7.9)	237 (8.5)	0.819
Total	114	2787	
Cumulative			
A	102 (43.8)	2.690 (42.9)	0.798
B	38 (16.3)	984 (15.7)	0.664
O	79 (33.9)	2.067 (33.0)	0.770
AB	14 (6.0)	525 (8.4)	0.198
Total	233	6266	

Values are presented as number (%). Abbreviations: PsA: Psoriatic arthritis

Table 3. Distribution of blood group in PsA patients and healthy donors (ABO and Rh).

Variables	PsA patients n,%)	Control n,%)	p value
Male			
A Rh (+)	51 (42.9)	1.313 (37.7)	0.290
A Rh (-)	7 (5.9)	171 (4.9)	0.664
B Rh (+)	13 (10.9)	485 (13.9)	0.418
B Rh (-)	1 (0.8)	64 (1.8)	0.724
O Rh (+)	34 (28.6)	1.027 (29.5)	0.823
O Rh (-)	8 (6.7)	131 (3.8)	0.138
AB Rh (+)	5 (4.2)	252 (7.2)	0.205
AB Rh (-)	0 (0)	36 (1.0)	0.632
Rh (+)	103 (86.6)	3077 (88.4)	0.527
Total	119	3479	
Female			
A Rh (+)	40 (35.1)	1073 (38.5)	0.463
A Rh (-)	4 (3.5)	133 (4.8)	0.533
B Rh (+)	19 (16.7)	380 (13.6)	0.357
B Rh (-)	4 (3.5)	55 (2.0)	0.292
O Rh (+)	34 (29.8)	798 (28.6)	0.783
O Rh (-)	4 (3.5)	111 (4.0)	1.000
AB Rh (+)	78 (6.1)	208 (7.5)	0.597
AB Rh (-)	24 (1.8)	29 (1.0)	0.346
Rh (+)	100 (87.7)	2479 (88.9)	0.868
Total	114	2787	
Cumulative			
A Rh (+)	91 (39.1)	2386 (38.)	0.763
A Rh (-)	11 (4.7)	304 (4.9)	0.927
B Rh (+)	32 (13.7)	865 (13.8)	0.975
B Rh (-)	5 (2.1)	119 (1.9)	0.805
O Rh (+)	68 (29.2)	1825 (29.1)	0.984
O Rh (-)	12 (5.2)	242 (3.9)	0.319
AB Rh (+)	12 (5.2)	460 (7.3)	0.206
AB Rh (-)	2 (0.9)	65 (1.0)	1.000
Rh (+)	224 (87.1)	5536 (88.3)	0.568
Total	233	6266	

Values are presented as number (%).

Abbreviations: PsA: Psoriatic arthritis

In referring to Rh blood groups, while 103 (86.6%) of 119 male PsA patients were Rh (+), 3077 (88.4%) of the 3479 controls were Rh (+) ($p=0.527$). The ratio of female patients with Rh (+) was 100/114 (87.7%) in the PsA group, while it was 2479/2787 (88.9%) in the controls ($p=0.868$). It was also observed that there was no statistically significant difference in total patient groups [224/233 (87.1%) vs 5536/6266 (88.3%); $p=0.568$].

DISCUSSION

The most important finding of our study; the distribution of ABO and Rh blood groups is not different for PsA when evaluated separately in males and females and evaluated cumulatively regardless of gender. In the studies carried out in PsO, regardless of the presence of PsA, studies have shown that the distribution of blood groups in PsO is not different with the general population. In a study conducted by Hargreaves et al. about 60 years ago, 200 PsO patients were compared with the control group consisting of non-PsO disease groups of a different study from the same geographical area. As a result, there were 98 (49%) O, 81 (40.5%) A, 18 (9%) B and 3 (1.5%) AB blood group in 200 PsO patients. In contrast, in 2056 control cases, 983 (47.6%) O, 851 (41.5%) A, 161 (7.8%) B and 61 (3%) AB blood groups were present. They showed a striking similarity between the blood groups in comparison with the PsO patients and the control group and it clearly showed that there was no significant relationship between PsO and any specific blood group.¹⁰ In another study involving a limited number of cases in Iran and including pemphigus patients with PsO, the blood group frequencies of PsO patients and control cases were similar and there was no statistically significant difference between PsO and controls.¹¹ One of the limitations of our study may be that the preoperative control group was selected from the patients admitted to the hospital. For this reason, there may be an accumulation of rare blood groups. We think that, we have eliminated this problem somewhat by comparing the blood group of the blood donors selected from patients in the general population with the control group. As a result of the evaluations made between the donor group and control group, it was determined that any blood group in control group did not

have a certain accumulation. The question may come to mind why the blood groups of patients in the PsA group are not compared with the donor group. Because rheumatological diseases such as PsO or PsA do not prevent blood donation. So, there may be PsO or PsA patients in the donor group and this selection could lead to bias.

Our results have shown that the most common comorbidities in PsA patients were hepatic steatosis, hypertension and diabetes mellitus. Also, our data shows that approximately half of the patients had one or more comorbid diseases. According to the results of an epidemiological study conducted by Husted J et al., 2 out of 5 patients with PsA had three or more comorbid diseases and hypertension, hyperlipidemia, type II diabetes and obesity, which are the most common comorbid conditions, cause an increased risk of cardiovascular disease.¹⁴

Although axial involvement in the form of sacroiliitis and/or spondyloarthritis has been reported in PsA at different rates in the literature, it is still important in the diagnosis of PsA. In our study, involvement in the form of sacroiliac joint and spondylitis was observed as 45.1% and 39.5%, respectively, and this data is consistent with the literature.^{15,16} Even though it is no longer used, Moll and Wright subtyping PsA joint involvement in 1973, because of involvements such as arthritis mutilans are not common and other subtypes may also be intertwined, the most common subtype of our study is the peripheral articular type observed in 55.4%.¹⁷ Dactylitis or sausage finger, which is defined as a combination of synovitis, enthesitis, tenosynovitis and soft tissue swelling, is a different entity than synovitis. Dactylitis holds joint and periarticular space in the finger and/or toe, can give information about the serious course of the disease in PsA.¹⁸ In our study, dactylitis was observed in 25.8% of patients, and this data is also coherent with the literature. According to the results of a 2012 review, the frequency of uveitis/iritis ranges from 0.7% to 2.7% in PsA patients.¹⁹ The frequency of this extraarticular involvement was found higher in our patients (6.9%) and we think that the reason for this may be that our hospital and uvea clinic is a reference center in our region and that uveitis patients are frequently referred us from this uvea center. On the other hand, inflammatory bowel diseases,

another extraarticular finding of PsA, were never been encountered in our patients.

According to our results, the frequency of any blood group in PsA does not change compared to the general population, as seen in Table 2 and Table 3. Blood group antigens are structures associated with the cell surface and provide the formation of more than 30 blood group systems that can be fatal after blood transfusions and cause rejection of organs or tissues after their transplantations. The best known blood group antigens are ABO and Rh blood group antigens, which are found not only in RBCs and platelets, but also on the surface of most endothelial and epithelial cells, and in 80% of body fluids and secretions. In addition the term "histo-blood group antigens" is used based on the fact that these antigens are not only found in RBCs, but also the antigens are found in "histological tissues", including histological tissue of the gastrointestinal tract.³

ABO blood groups also have been studied as a risk factor for the development and/or severity of most diseases, especially cancers.^{4,22-24} Also, there are various articles about whether blood groups pose risk for disease development and severity in autoimmune/inflammatory diseases.²³⁻²⁵

The ABO gene contains 7 exons, located on chromosome 9 in the 9q34.2 band and encodes a glycosyltransferase that catalyzes the transfer of carbohydrates to the H antigen, forming the antigenic structure of the ABO blood groups.²⁶ According to the results of a study performed by Melzer et al. in 2008, genetic variations in the first intron of the ABO gene were associated with increased serum circulating tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels.²⁷ As it is well known, the most common genetic variation among humans is single nucleotide polymorphisms (SNPs). Some SNPs in the TNF- α gene promoter region are known to alter serum TNF- α levels and have also been shown to increase the risk of PsA.²⁸ Theoretically, considering the contribution of TNF- α , which can be altered due to genetic variations of SNPs in the ABO gene, it would not be surprising that ABO blood groups facilitate or increase the severity of PsA and other inflammatory diseases. However, our study demonstrated that no blood group increases the development of PsA in

clinical practice. However, it can be thought that the effect of blood groups on PsA severity will be a topic of research in the coming years.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Approval for this study was obtained from the Erciyes University Faculty of Medicine Clinical and Laboratory Research Ethics Committee (25.09.2019 dated and 2019/638 numbered).

Authors' Contributions

Concept/Design: SK. Data Collection and/or Processing: SK. Data analysis and interpretation: SK. Literature Search: SK, KÖ. Drafting manuscript: SK, KÖ. Critical revision of the manuscript: SK, KÖ. Supervisor: SK, KÖ.

REFERENCES

1. Storry JR, Castilho L, Chen Q et al. International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and terminology: report of the Seoul and London meetings. *ISBT Sci Ser.* 2016;11(2):118-122.
2. Josephson CD, Castillejo M-I, Grima K, Hillyer CD. ABO-mismatched platelet transfusions: strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* 2010;42(1):83-88.
3. Daniel-Johnson J, Leitman S, Klein H et al. Probiotic-associated high-titer anti-B in a group A platelet donor as a cause of severe hemolytic transfusion reactions. *Transfusion.* 2009;49(9):1845-1849.
4. Wang Z, Liu L, Ji J et al. ABO blood group system and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2012;13(10):13308-13321.
5. Thom N, Ritchlin CT, Zhang X, Reveille J, Weisman MH. Prevalence of chronic axial pain, inflammatory back pain, and spondyloarthritis in diagnosed psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(6):829-835.
6. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1): 251-265.
7. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015; 41(4):643-663.
8. Baxter A, Izatt MM, Jasani MK, McAndrew R. The ABO and RH (D) Blood Groups in Rheumatoid Arthritis. *Acta Rheumatol Scand [Internet].* 1968;14(1-4):79-82.

9. Kornstad AM, Kornstad L, Guldberg D. Blood groups in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1968;27(5):472-473.
10. Hargreaves GK, Hellier FF. The association of psoriasis with blood groups. *AMA Arch Derm*. 1958;78(4):438-439.
11. Mohammad Shahidi D, Atefeh G, Shima Y. ABO blood group antigens in patients with psoriasis and pemphigus vulgaris. *Iran J Dermatology* [Internet]. 2015;18(1):16-19.
12. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebø B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol*. 2005;32(10):1918-1922.
13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673.
14. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1349-1356.
15. Krawczyk-Wasielewska A, Skorupska E, Samborski W. Sacroiliac joint pain as an important element of psoriatic arthritis diagnosis. *Postep dermatologii i Alergol*. 2013;30(2):108-112.
16. Baek HJ, Yoo CD, Shin KC et al. Spondylitis is the most common pattern of psoriatic arthritis in Korea. *Rheumatol Int*. 2000;19(3):89-94.
17. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
18. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):263-273.
19. Zisman D, Eder L, Elias M et al. Clinical and demographic characteristics of patients with psoriatic arthritis in northern Israel. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):595-600.
20. Mao Y, Yang W, Qi Q et al. Blood groups A and AB are associated with increased gastric cancer risk: evidence from a large genetic study and systematic review. *BMC Cancer*. 2019;19(1):164.
21. El Jellas K, Hoem D, Hagen KG et al. Associations between ABO blood groups and pancreatic ductal adenocarcinoma: influence on resection status and survival. *Cancer Med*. 2017;6(7):1531-1540.
22. Oguz A, Ünal D, Taşdemir A et al. Lack of any association between blood groups and lung cancer, independent of histology. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2013;14(1):453-456.
23. Kornstad Anne M, Kornstad Leif GD. Blood Groups in Rheumatoid Arthritis. *Nature*. 1965;206(4986):836-837.
24. Bauer K. Evidence for a protective influence of blood group A phenotype on X-ray signs of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positives. *Dis Markers*. 1987;5(3):187-188.
25. Çildağ S, Kara Y, Şentürk T. ABO blood groups and rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(4):250-253.
26. Cid E, Yamamoto M, Yamamoto F. Blood group ABO gene-encoded A transferase catalyzes the biosynthesis of FORS1 antigen of FORS system upon Met69Thr/Ser substitution. *Blood Adv*. 2018;2(12):1371-1381.
27. Melzer D, Perry JRB, Hernandez D et al. A genome-wide association study identifies protein quantitative trait loci (pQTLs). *PLoS Genet*. 2008;4(5):e1000072.
28. Zhu J, Qu H, Chen X, Wang H, Li J. Single nucleotide polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region alter the risk of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64376.

Coding Health Literacy According to the International Health Intervention Classification and Investigation of Health Literacy between Generations

Sağlık Okuryazarlığının Uluslararası Sağlık Müdahale Sınıflandırmasına Göre Kodlanması ve Nesiller Arasında Sağlık Okuryazarlığının Araştırılması

Ayşenur GÖKŞEN¹  Özgül AKIN ŞENKAL² 

ÖZ

Amaç: Sağlık ile ilgili yapılan değerlendirme ve tedavi prosedürlerinde tutulan elektronik sağlık kayıtları ile ilgili standart bir sınıflandırma sistemi yaygın değildir. Bu çalışma uluslararası bir sınıflandırma sistemi olan Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Sağlık Müdahale Sınıflandırması (ICHI)'na dikkat çekmek ve farklı kuşaklarda yer alan bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeylerini karşılaştırmak amacı ile planlandı.

Araçlar ve Yöntem: Bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeyi Avrupa Sağlık Okuryazarlık Ölçeğinden uyarlanmış olan, Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği (TSOY) ile değerlendirildi. TSOY, Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Sağlık Müdahaleleri Sınıflandırması (ICHI) çerçevesinde incelendi. Bireyler yaş aralıklarına göre 4 farklı nesil grubuna ayrılarak, gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 18 ve 75 yaş aralığında 247 birey katıldı. Gruplar arasında en yüksek sağlık okuryazarlığına geleneksel kuşağın, en düşük sağlık okuryazarlığına ise Z kuşağının sahip olduğu bulundu ($p<0.001$). TSOY kategorileri için ICHI kodlaması istatistiksel raporlamayı desteklemek için yeterli bulundu.

Sonuç: Kuşakların özelliklerine göre planlanan eğitim ve sağlık politikaları kuşaklar arası tanımlanan yetersizliklerin giderilmesinde önemlidir. Sağlık okuryazarlığına ilişkin verilerin ICHI kullanılarak kaydedilmesi halk sağlığının iyileştirilmesine katkı sağlayacak ve daha geniş bir veri ağına sahip olmamızı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: aile özellikleri; halk sağlığı; sağlık okuryazarlığı; sınıflandırma

ABSTRACT

Purpose: A standard classification system for electronic health records kept in health assessment and treatment procedures is not common. This study was planned to draw attention to the International Health Intervention Classification (ICHI) of the World Health Organization, which is an international classification system, and to compare the health literacy levels of individuals from different generations.

Materials and Methods: The health literacy level of individuals was evaluated with the European Health Literacy Survey –Turkish Version (HLS- TR). HLS- TR was investigated within the framework of The World Health Organization International Classification of Health Interventions (ICHI). Individuals were divided into 4 generation groups according to age range. The groups were compared with each other.

Results: In this study, 247 individuals participated between the ages of 18 and 75 years. It is found that the traditionalist generation has the highest level of health literacy among the groups and generation Z has the lowest level of health literacy ($p<0.001$). For HLS- TR categories, ICHI coding was found adequate to support statistical reporting.

Conclusion: Education and health policies planned according to the characteristics of generations are important in eliminating the inadequacies defined between generations. Recording data on health literacy using ICHI will contribute to improving public health and will enable us to have a wider data network.

Keywords: classification; family characteristics; health literacy; public health

Received: 21.10.2022; Accepted: 02.01.2023

¹Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Tarsus University, Mersin, Türkiye.

²Department of Language and Speech Therapy, Faculty of Health Sciences, Tarsus University, Mersin, Türkiye.

Corresponding Author: Ayşenur Gökşen, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Tarsus University, Mersin, Türkiye. e-mail: aysenurgoksen@tarsus.edu.tr

How to cite: Gökşen A, Akın Şenkal Ö. Coding health literacy according to the international health intervention classification and investigation of health literacy between generations. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):190-197. DOI: 10.46332/aejm.1192757

INTRODUCTION

Electronic health records are often used to obtain information in the event of a health problem that affects function. Recording data on health literacy will be a crucial step in improving and protecting public health. However, as with many medical treatment and evaluation procedures, there is not a widely used international classification standard for the assessment of health literacy. However, recording data on health literacy will be a crucial step in improving public health and protecting public health. It has been found that 50% of the population has insufficient health literacy levels in England, Germany, and Turkey.¹⁻⁵ Many international studies report that the adult population is in the category of insufficient or problematic health literacy, and limited health literacy affects society.⁵⁻⁷ The International Classification of Health Interventions (ICHI) has been in used for the collection of health interventions for clinical and statistical purposes, being developed by the World Health Organization. ICHI is a suitable classification system for

assessing health literacy and has the potential to meet the need for a common language for prevention and health literacy.⁸ Health literacy defines with the VFS code (the personal characteristics and resources that individuals and communities need to access, understand, and use health information and health services to make health-related decisions by the ICHI).⁹ A standard classification is made for the VFS code in order to report health literacy more comprehensively, taking into account more personal, social, and environmental factors. The classification is divided into three axes: target (the entity on which the action is performed), action (a deed performed by an actor on a target) and means (the processes and methods by which the Action is performed). Under the target title, the disease or the main subject to be examined is coded. All evaluations made under the action title are coded. Under the title "means," social and individual factors affecting the disease or situation being examined are coded (Figure 1).¹⁰

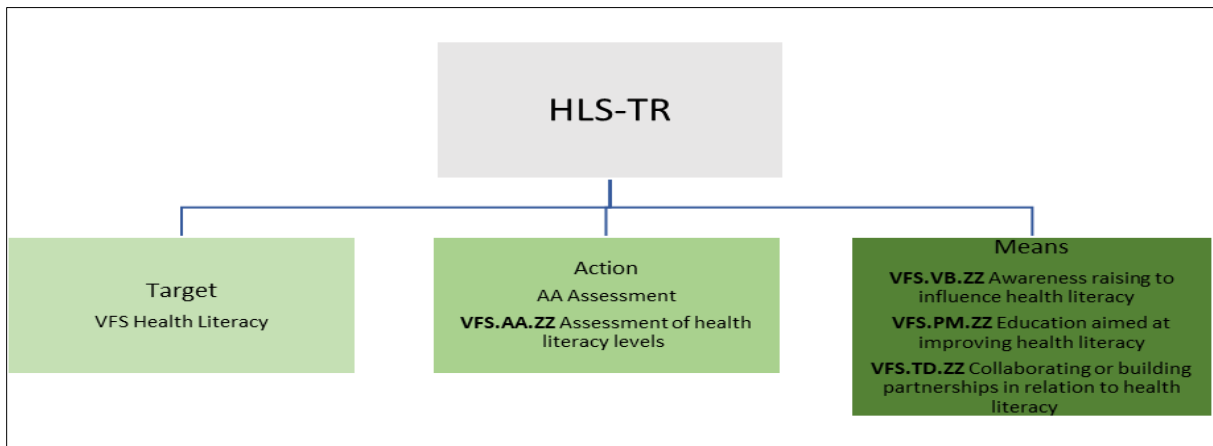


Figure 1. International classification of health literacy.

It has not been investigated how comprehensively the measurement tools used to evaluate health literacy in previous studies were evaluated according to the ICHI classification system. In addition, it is important to synthesize health literacy and ICHI views to conceptualize individuals' health literacy by assessing all their competencies.⁸

Health literacy assesses many skills, such as accessing, understanding, evaluating, and applying health-related information, making decisions in the event of illness, and maintaining and improving health.⁷ It is a skill that can be trained and influenced by environmental factors.¹¹ It is

also the ability of individuals to access, understand and apply information about their health to protect and improve their health. A scale that evaluates in many ways is required to evaluate a skill that requires a comprehensive cognitive process such as health literacy.

Living environments, family, and social environments affect a wide range of health-related issues from individuals' access to health services and their implementation. Health literacy focuses on health information and how it is used and applicable in different health-related fields. There are differences in culture, perception, expectation, priority, point of view, life, and behaviour among genera-

tions of individuals who grow up in separate ways. Because of all these effects, it is seen that there are differences between generations in subjects such as perception, thought, value judgments, communication, behaviour, and lifestyle. Differences between generations will bring different perceptions and behaviour models in subjects such as managing the disease processes of patients and adapting to treatment.¹² Although there is a correct ratio between increasing age and the level of health literacy in the literature, the number of studies analyzing health literacy according to certain age ranges is limited.⁴ The aim of this study was to investigate the level of health literacy of individuals from different generations and to determine the differences between generations. Another aim of this study is to evaluate the European Health Literacy Survey–Turkish Version (HLS-TR) according to ICHI and to ensure that ICHI becomes widespread.

MATERIALS and METHODS

This is a prospective cross-sectional pilot study conducted on individuals aged 20–75 who do not have a cognitive or mental state that prevents them from understanding the questions asked and who agreed to participate in

the research. The research was conducted online in Turkey in 2022. The simple random sampling method was preferred. The study, it is aimed to work with a sufficient number of samples representing the adult group living in Turkey. The sample size was calculated for this study. The margin of error was accepted as 5% and the confidence interval was 95%, and as a result of the calculation, the minimum sample size was found to be 200 individuals with 50 individuals in each group. Descriptive findings of the participants who made up the sample are presented in Table 1. The study was approved by the Tarsus University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (issue 2022/10 and date 03.06.2022). This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki Principles and the necessary permissions were obtained from the supervisor of the institution where the study was conducted. An informed consent form was obtained from all participants who agreed to participate in the study. Individuals who did not answer the questions in the questionnaire incompletely, individuals who were reluctant to participate in the study and individuals who did not want to answer the questions were excluded from the study.

Table 1. Some socio-demographic characteristics of the participants.

		Frequency (n)	Percentage (%)
Sex	Female	146	59.1
	Male	101	40.8
Educational Status	Primary education	12	4.8
	High school	7	2.8
	University	186	75.3
	Master-Doctor of Philosophy Degree	42	7.0
Presence of Chronic Disease	Presence of Chronic Musculoskeletal Disorder	93	36.7
	Presence of Chronic Systemic Disease	48	18.9
	No	112	44.2

Inclusion criteria

*Being between the ages of 20 and 75

* The ability to read and write.

Exclusion criteria from the study

*The individual who has a disease at a level that may prevent them from understanding and completing the questionnaire

*Answering the questions in the survey incompletely means marking more than one option at the same time.

Demographic characteristics of the individuals participating in the study, such as age, height, and weight, were recorded. The health literacy level of the patients was evaluated by the European Health Literacy Survey–Turkish Version (HLS-TR). The Turkish validity and reliability of the questionnaire was conducted 2014.¹ It measures the level of health literacy with 47 questions over four parts: disease prevention, health promotion, health service delivery, and information processing. Each of the 47 questions in the survey is evaluated on a scale of 1 to 4 (1=very difficult, 2=difficult, 3=easy, 4=very easy). According to the scores obtained, the level of health literacy of 0-25 points is insufficient; 25-33 points are

limited; 33-42 points are sufficient; 42-50 points are categorized as excellent health literacy. The questionnaire was filled in online (Google forms) by the participants.

The individuals included in the study were divided into 4 groups according to their age ranges. Individuals between the ages of 18-22 are Generation Z; Individuals between the ages of 23-40 are Y generation; Individuals between the ages of 41-54 are X generation; Individuals in the 55 to 75 age range are called the Traditionalist generation. The health literacy level of the generations is determined according to age ranges and their differences according to each other will be analyzed by statistical methods. We used the WHO Family of International Classifications online browser for coding HLS- TR and followed the corresponding coding guidelines and instructions (<https://icd.who.int/dev11/1-ichi/en>). We considered all relevant information (target, action, means, definition, index terms, and include notes) when deciding on the ICHI code, (see Figure 1). ICHI categorization was done manually by searching for ICHI interventions and procedures using the search box presented on the website (suppl. 1, suppl. 2). In this study, we used ICHI coding instead of ICH (International classification system) coding to evaluate HLS-TR. Because ICF examines multiple aspects of loss of function due to injury, disease, congenital or acquired disability. On the other hand, ICHI comprehensively evaluates the scales and methods used in treatment and evaluation (suppl.1, suppl. 2).

ICHI have main codes (also called “precoordinated codes” or “stem codes”) that can be used on their own. ICHI allow users to optionally add other codes to the main codes to modify or refine their meaning. This is often referred to as “post coordination.” Note that the use of multiple main codes together is not post coordination, because there is no change in the meaning of the main codes.

ICHI is based on 3 axes, each forming a part of the 7-character code. The axes are:

- target—the entity on which the action is carried out
- action—the deed done by an actor to the target

- means—the processes and methods by which the action is carried out.

Statistical Analysis

The number (n), percentage (%) and distribution of data were evaluated using IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp. program. The conformity of the groups for normal distribution was investigated using the Shapiro-Wilk test. Non-parametric tests were used because the data did not fit the normal distribution. Evaluation results were expressed as arithmetic mean±standard deviation (X±SD). Data containing three or more groups were analysed using the "Kruskal Wallis Test". Dunn test was used for pairwise comparisons. The statistical significance level was accepted as $p<0.05$. Spearman correlation analysis test was used to determine the relationship between two continuous variables. The statistical significance level was accepted as $p<0.05$.

RESULTS

A total of 247 people (146 were female and 101 were male), aged between 20-75 years (minimum 18, and maximum 75 years) participated in this study. The mean age of the participants was 43.54 ± 17.85 years. Among the individuals participating in the study, 81 people were in the Traditionalist generation. (55-75 years old), 55 people were in the X generation (41-54 years old), 59 people were in the Y generation, aged 23-40 and 52 people were in the Z generation (18-22 years old). The health literacy level of the different generations participating in the research was found 36.23 ± 6.91 ; 30.86 ± 8.82 ; 31.11 ± 7.93 24.34 ± 12.04 points, respectively. A positive correlation was found between age and health literacy level ($r=0.4$; $p<0.001$), (Table 2).

When the level of intergenerational health literacy is analyzed, there is no difference between Generation X and Generation Y ($p=0.960$); The health literacy level of the Z generation was found to be lower than the other generations ($p<0.001$), (Table 3).

The group with the highest rate of inadequate health literacy (%10.52) is the Z generation (26 individuals); It

was found that the group with the highest rate of excellent and adequate health literacy (%6.07-%18.22, respectively) was the traditional generation (15 individuals and 45 individuals, respectively) (Table 4).

Table 2. HLS-TR mean score and relationship between age and health literacy score.

		HLS-TR Score (X±SS)
Traditional generation (n=81)		36.23±6.91
X generation (n=55)		30.86±8.82
Y generation (n=59)		31.11±7.93
Z generation (n=52)		24.34±12.04
Age (n=247)	X±SS	31.33±9.79
	r	0.40
	p	<0.001

HLS-TR: The European Health Literacy Survey –Turkish Version; X: Mean, SS: Standard Deviation, n: number, X Generation: Individuals between the ages of 41-54; Y Generation: Individuals between the ages of

23-40; Z Generation: Individuals between the ages of 18-22. Spearman Correlation Test. $p^* < 0.05$; $p^{**} < 0.01$.

For HLS-TR categories, ICHI coding was adequate to support reporting. All of the questions in the health literacy survey, which includes 47 questions, fit within the framework of the ICHI, with no question at the top. This is also presented in tables 5 and 6 in the appendix (suppl. 1, suppl. 2). All of the questions in the questionnaire were examined within the framework of the ICHI, and very few items could be placed in the therapeutic action category within the ICHI. For this reason, the health literacy questionnaire we used was found to be insufficient in terms of the therapeutic action category. The HLS-TR category which is Therapeutic Action could be improved.

Table 3. Comparison of health literacy level according to different generations.

		HLS-TR Average Score Difference Between Groups (X±SS)		p
Traditional Generation	X Generation	5.36±1.41		0.001**
	Y Generation	5.11±1.29		0.001**
X Generation	Z Generation	11.89±1.83		<0.001**
	Y Generation	-0.247±1.58		0.960
Y Generation	Z Generation	6.52±2.05		0.003**
	Z Generation	6.77±1.96		0.003**

HLS-TR: The European Health Literacy Survey –Turkish Version; X: Mean, SS: Standard Deviation, X Generation: Individuals between the ages of 41-54; Y Generation: Individuals between the ages of 23-40; Z Generation: Individuals between the ages of 18-22. Kruskal Wallis Test, $p^* < 0.05$, $p^{**} < 0.01$.

Table 4. Distribution of health literacy level by generations.

	Inadequate level of health literacy		Limited level of health literacy		The adequate level of health literacy		Excellent level of health literacy	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Traditional Generation	2	% 0.81	19	% 7.69	45	% 18.22	15	% 6.07
X Generation	10	% 4.05	12	% 4.86	29	% 11.74	4	% 1.62
Y Generation	14	% 5.67	19	% 7.69	18	% 7.29	8	% 3.24
Z Generation	26	% 10.52	17	% 6.89	5	% 2.02	4	% 1.62
Total	52	% 21.05	67	% 27.13	97	% 39.27	31	% 12.55

Traditional generation: Individuals between the ages of 55-75; X Generation: Individuals between the ages of 41-54; Y Generation: Individuals between the ages of 23-40; Z Generation: Individuals between the ages of 18-22.

DISCUSSION

Health terminologies and classifications are fundamental to get information about health systems. International standard classifications provide a wide network of health-related information, allowing statistical data to be collected, analysed, and compared.¹³ In the present study, it is more difficult to collect data from the Z generation whose health literacy level is insufficient. Because these individuals have fewer health problems, they apply for health services less, so less information is collected from individuals in the Z generation. But also those with low health literacy are more likely to use health services unconsciously.⁴ The knowledge level of the Z generation about health literacy can be evaluated with the results obtained from online platforms. Although health literacy

is important for all age groups, expectations about health status vary for individuals in different age ranges. The development of health literacy is important for the protection and development of health for the Z generation adolescents and for the Y generation adults. For individuals in the traditionalist generation and the X generation, health literacy is important for determining the ways of coping with chronic disease and improving their health. According to the results of our study, which was planned to analyze whether the level of health literacy creates a difference between generations, the health literacy level of the Z generation, which has the smallest age group, was found to be lower than the other groups. Few studies exist on adolescent health in the literature were available because adolescent individuals are generally healthy.^{14,15} Similar to the results of our study, in the study of Muslu

et al.,¹⁶ the health literacy levels of the individuals in the Z generation were found to be lower than the individuals in the X generation. Although not reported in the results of this study, there are studies reporting that low health literacy level in young people is associated with low academic achievement and health level.^{14,15} Individuals in the Z generation are a generation that spends more time on the internet than previous generations and has less time to socialize face-to-face. If the Z generation is evaluated in terms of social media literacy, it is seen that they have access to more information than the previous generations. They are already more knowledgeable than other generations on current events, popular music culture, and global trends. being aware of new learning tools, teaching styles, and unlimited access to resources; all these reduce their interest in classical methods.^{17,18} Due to electronic communication and increased social media communication, it is a generation that is more alone and less communicating. Although they are experts in accessing information; they may not be able to analyse the authenticity of the information they find. Although increased electronic communication facilitates access to information, it can negatively affect self-expression, direct observation, and communication with healthcare personnel. Generation Z may need more hands-on participation and specialized education that includes creativity to improve health literacy.¹⁹ The health literacy level of the individuals in the Traditional generation, which has the largest age group, was found to be higher than the other groups. The geriatric population over the age of 55 is increasing in many countries.^{1,16,20,21} Increasing the elderly population will increase the need for health problems and health services. In the studies in the literature, the presence of chronic disease causes individuals to communicate with more health professionals, to have more information about their diseases, and therefore to increase in the level of health literacy.^{22,23} There was no difference between the X generation and the Y generation in terms of health literacy level. Health Literacy scales evaluate living environments, family and social environment. With this aspect, health literacy needs to be analyzed in a multidimensional way. In this study, the HLS-TR questionnaire was used to assess health literacy. ICHI allows us to comprehensively record health literacy data. When the studies in the literature are analyzed, it is seen

that studies using the international classification system related to health interventions are rare.^{24,25}

In the study of Ergun and Malhan,²⁶ coding and classification in primary health care services; It has been reported that it is important for the accurate, reliable storage, evaluation and reporting of health-related data. In another study, patients with neurogenic swallowing disorder were classified using the ICF using the Eating Assessment Tool and the Swallowing Quality of Life Questionnaire. The structural definitions of the two different questionnaires examined in the study were made according to ICF. It has been an important study in terms of choosing the appropriate questionnaire to be used in the studies.²⁷ When the studies conducted in Turkey were examined, it was seen that the ICF classification system was used in all of the studies.²⁸⁻³⁰ In this study, the HLS-TR scale, which is one of the most frequently used scales in the literature, was evaluated according to ICHI for the first time. For HLS-TR categories, ICHI coding was found adequate to support statistical reporting. However, the HLS-TR category, which is Therapeutic Action, was found to be insufficient compared to other categories. Besides HLS-TR, there are many scales assessing health literacy. Scoring all evaluation methods through a classification system will enable us to obtain a common data network. ICHI applications should be supported in order to obtain more data on health literacy and to analyse the obtained data with a standard classification. In the literature, studies coding health-related interventions according to ICHI are more common than studies coding health-related assessments.⁸ We think that this study will raise awareness about the use of ICHI in health-related evaluations. Future studies may classify other scales assessing health literacy with the ICHI. This study was conducted with limited sample size. Although a statistically sufficient number of individuals has been reached, larger case numbers will enable us to reach more reliable results. In this respect, this study can be considered a pilot study. Also, the study data is collected online, it is possible that individuals from the traditional generation will be replaced by those with higher media literacy. This may cause a bias in the results. Therefore, these are limitation of the study.

Health literacy is more important for individuals in the X generation and traditional generations due to the increasing presence of disease with age, increased mortality, and chronic diseases. There is a strong relationship between age and health literacy level.³¹ Increasing age causes individuals to be more interested in their health and increase their level of knowledge. Considering the differences in the health literacy levels of individuals from different generations, who show different perceptions and behaviour patterns on issues such as managing disease processes and adapting to treatment, will increase the success of treatment in the field of health. Preventive health services are important for the Z generation, whose health literacy level is lower than other groups. Social and visual media can be used for individuals in the Z generation to have information about their health and to be protected against diseases. In addition, recording data on health literacy in the literature and evaluating other scales used in health literacy in terms of ICHI adequacy will contribute to studies to improve public health.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Acknowledgement

The authors are grateful to our study participants.

Ethics Committee Permission

Approval for this study was obtained from the Tarsus University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (03.06.2022 dated and 2022/10 numbered).

Authors' Contributions

Concept/Design: AG, ÖAŞ. Data Collection and/or Processing: AG. Data analysis and interpretation: AG. Literature Search: AG, ÖAŞ. Drafting manuscript: AG, ÖAŞ. Critical revision of manuscript: ÖAŞ.

REFERENCES

1. Tanrıöver MD, Yıldırım HH, Ready FND, Çakır B, Akalın HE. Türkiye sağlık okuryazarlığı araştırması. Ankara:Sağlık-Sen Yayınları;2014.

2. Pleasant A. Health literacy around the world: Part 1. Health literacy efforts outside of the United States. Health literacy: improving health, health systems, and health policy around the world: workshop summary. National Academies Press. 2013;1:97-203.
3. Özdemir H, Alper Z, Uncu Y, Bilgel N. Health literacy among adults: a study from Turkey. Health Educ Res. 2010;25(3):464-477.
4. Berens E-M, Vogt D, Messer M, Hurrelmann K, Schaeffer D. Health literacy among different age groups in Germany: results of a cross-sectional survey. BMC Public Health. 2016;16(1):1151.
5. Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). Eur J Public Health. 2015;25(6):1053-1058.
6. Chesser AK, Keene Woods N, Smothers K, Rogers N. Health literacy and older adults: A systematic review. Gerontol Geriatr Med. 2016;2:1-13.
7. Keleher H, Hagger V. Health literacy in primary health care. Aust J Prim Health. 2007;13(2):24-30.
8. Wübbeler M, Geis S, Stojanovic J, et al. Coding Public Health Interventions for Health Technology Assessments: A Pilot Experience With WHO's International Classification of Health Interventions (ICHI). Front Public Health. 2021;9:620637.
9. Fortune N, Madden R, Riley T, Short S. The International Classification of Health Interventions: an 'epistemic hub' for use in public health. Health Promot Int. 2021;36(6):1753-1764.
10. Fortune N, Madden R, Almborg A. Use of a new international classification of health interventions for capturing information on health interventions relevant to people with disabilities. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(1):145.
11. Berkman ND, Davis TC, McCormack L. Health Literacy: What Is It? J Health Commun. 2010;15(2):9-19.
12. Leventhal H, Cameron L. Behavioral theories and the problem of compliance. Patient Educ Couns. 1987;10(2):117-138.
13. Zaiss A, Dauben H-P. ICHI – International Classification of Health Interventions. Bundesgesundheitsbl. 2018;61(7):778-786.
14. Ghaddar SF, Valerio MA, Garcia CM, Hansen L. Adolescent health literacy: the importance of credible sources for online health information. J Sch Health. 2012;82(1):28-36.
15. Chisolm DJ, Manganello JA, Kelleher KJ, Marshal MP. Health literacy, alcohol expectancies, and alcohol use behaviors in teens. Patient Educ Couns. 2014;97(2):291-296.
16. Muslu L, Sarvan S, Oncel S, Ugur E. Determination of health literacy in different generations. J Sch Health. 2021;91(8):617-624.
17. Euajarusphan A. Online Social Media Usage Behavior, Attitude, Satisfaction, and Online Social Media Literacy of Generation X, Generation Y, and Generation Z. PSAKUIJIR. 2021;10(2):44-58.
18. Li KY, Zahiri MA, Jumaat NF. Understanding Digital Media Literacy in a Digital Age: A Review of Current Frameworks. Int. J. Psychosoc. Rehabilitation. 2020; 24(5):1010-1015.
19. Eckleberry-Hunt J, Lick D, Hunt R. Is medical education ready for generation Z? J Grad Med Educ. 2018; 10(4):378-381.
20. Omariba DWR, Ng E. Immigration, generation and self-rated health in Canada: On the role of health literacy. Can J Public Health. 2011;102(4):281-285.
21. Ashida S, Goodman M, Pandya C, et al. Age differences in genetic knowledge, health literacy and causal beliefs for health conditions. Public Health Genom. 2011;14(4-5):307-316.
22. Aytar A, Tuzun EH, Eker L. Prevalence and related factors of limited health literacy in patients with

- chronic musculoskeletal diseases. Turk J Phys Med Rehab. 2017;28(2):54-58.
23. Olives T, Patel R, Patel S, Hottinger J, Miner JR. Health literacy of adults presenting to an urban ED. Am J Emerg Med. 2011;29(8):875-882.
 24. Fung KW, Xu J, Ameye F, Burelle L, MacNeil J. Evaluation of the International Classification of Health Interventions (ICHI) in the coding of common surgical procedures. J Am Med Inform Assoc. 2022;29(1):43-51.
 25. Fortune N, Hardiker NR, Strudwick G. Embedding nursing interventions into the World Health Organization's international classification of health interventions (ICHI). J Am Med Inform Assoc. 2017;24(4): 722-728.
 26. Öksüz E, Malhan S. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Kodlama ve Sınıflandırma. Ankara: Başkent Üniversitesi;2005.
 27. Yaşaroğlu ÖF. Nörojenik Yutma Bozukluğu olan Hastalarda Yeme Değerlendirme Aracı ve Yutma Yaşam Kalitesi Anketi'nin İşlevsellik, Yeti Yitimi ve Sağlık İlişkisinin Değerlendirilmesi Sistemi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. Master Thesis. Hacettepe University; 2018.
 28. İkinci Y. ICF Temelli Ampute Mobilite Ölçeği Geliştirilmesi, Geçerlilik ve Güvenirliliği. PhD Thesis. Hacettepe University; 2022.
 29. Karabörüklü Argut S, Tarakcı E. Ülkemizde fizyoterapistlerin "İşlevsellik, Yeti Yitimi ve Sağlık Uluslararası Sınıflandırması (ICF)" konusunda bilgi ve farkındalıkları. Turk J Physiother Rehabil. 2021; 32(1):28-36.
 30. Dernek B. Fibromiyalji Sendromu Hastalarının İşlevsellik, Yeti Yitimi ve Sağlık Uluslararası Sınıflandırılması ICF Kapsamında Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma. Acıbadem univ. sağlık bilim. derg. 2020;11(1):160-166.
 31. Mark L. Health literacy and the elderly. Osteopath Fam Physician. 2009;1(3):64-69.

Yaşlı Hastalarda Uyku Süresi ile Koroner Arter Hastalığı İlişkisi

Relationship Between Sleep Duration and Coronary Artery Disease in Older Adults

Pelin ÜNSAL¹ Mert EŞME¹ Cafer BALCI¹ Gözde ŞENGÜL AYÇİÇEK²Burcu BALAM DOĞU¹ Meltem HALİL¹ Mustafa CANKURTARAN¹

ÖZ

Amaç: Sık görülen bir geriatrik sendrom olan uykusuzluğun koroner arter hastalığı ve mortalitede artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmanın amacı, uyku süresi ile koroner arter hastalığı (KAH) ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışmada, geriatri polikliniğine başvuran ve kapsamlı geriatrik değerlendirmesi yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Optimal uyku süresi altı saat olarak kabul edildi ve hastalar 6 saatten az uyuyan ve 6 saatten fazla uyuyan olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 2255 hasta dahil edildi. Hastaların %63.3'ü kadın, yaş ortalaması 72±6 idi. 6 saatten kısa uyku süresi olan hasta grubu daha yaşlı (%14.4 ve %10.3 p=0.005) ve kadın (%69.5 ve %60.2 p<0.001) oranı daha fazlaydı. Kısa uyku süresi grubunda koroner arter hastalığı (%31.9 ve %25.9; p= 0.003), düşme (%31.8 ve %25.3; p=0.002) ve depresyon (%25.7% ve %21.3; p=0.022) daha sık görülürken, hipertansiyon (%68.5 ve %72.5; p=0.049) daha az görülmekteydi. Yapılan regresyon analizinde koroner arter hastalığı [OR=1.39, %95 CI:1.14-1.7; p=0.001], düşme [OR=1.25, %95 CI:1.02-1.5; p=0.026], yaş [OR=1.01, %95 CI:1.01-1.04; p=0.001], erkek cinsiyet [OR=0.63, %95 CI:0.51-0.76; p<0.001] ve hipertansiyon [OR=0.74, %95 CI:0.6-0.9; p=0.003] diğer tüm parametrik değerlerden bağımsız olarak altı saatten az uyuma ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Çalışma bulguları, literatüre benzer şekilde 6 saatten az uyuyan hastalarda KAH daha sık gözlenmiştir. Kısa uyku süresi ile KAH arasındaki bu ilişki göz önüne alındığında, kapsamlı geriatrik değerlendirmede uyku süresinin sorgulanması önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: geriatri; insomnia; kardiyovasküler hastalık; uyku bozuklukları

ABSTRACT

Purpose: Insomnia, a frequent geriatric syndrome, is thought to be linked with coronary artery disease and increased mortality. The aim of our study was to examine the relationship between sleep duration and coronary artery disease (CAD) and cardiovascular risk factors.

Materials and Methods: In this study, patients who applied to the geriatric outpatient clinic for comprehensive geriatric assessment were retrospectively evaluated. Patients were divided into two groups according to the six hours of ideal sleep assumption: those who slept less than six hours and those who slept six hours or more.

Results: A total of 2255 patients (age 72±6 years, 63.3% female) were included in this study. Patients who were sleeping less than 6 hours were older (14.4% vs. 10.3%; p=0.005) and most of them were female (69.5% vs. 60.2%; p<0.001). Coronary artery disease (31.9% vs. 25.9%; p= 0.003), falls (31.8% vs. 25.3%; p=0.002) and depression (25.7% vs. 21.3%; p=0.022) were more common, while hypertension (68.5% and 72.5%; p=0.049) were less common in the short sleep duration group. The regression analysis showed that short sleep duration was significantly associated with CAD (OR:1.39; 95% CI:1.14-1.7; p=0.001), falls history (OR:1.25; 95% CI:1.02-1.5; p=0.026), age (OR:1.01; 95% CI:1.01-1.04; p=0.001), male gender (OR:0.63; 95% CI:0.51-0.76; p<0.001), and hypertension (OR:0.74; %95 CI:0.6-0.9; p=0.003).

Conclusion: Similar to the literature, CAD was observed more frequently in patients who slept less than 6 hours in our results. Considering this relationship between short sleep duration and CAD, it is important to question sleep duration in comprehensive geriatric assessment.

Keywords: cardiovascular disease; geriatric; insomnia; sleep disorders

Gönderilme tarihi: 09.08.2022; Kabul edilme tarihi: 11.01.2023

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

²TC Sağlık Bakanlığı Etik Şehir Hastanesi, Geriatri Kliniği, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Pelin Ünsal, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

e-posta: pelin_saracoglu@hotmail.com

Makaleye atf için: Ünsal P, Eşme M, Balci C, Şengül Ayçiçek G, Balam Doğu B, Halil M, Cankurtaran M. Yaşlı hastalarda uyku süresi ile koroner arter hastalığı ilişkisi. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):198-204. DOI: 10.46332/aemj.115973

GİRİŞ

İnsomnia yaşlı hastalarda sık görülen, ancak genellikle göz ardı edilen önemli bir geriatrik sendromdur. İnsomnia, uyku için elverişli bir ortamda ve durumda olmasına rağmen; uykuya başlamada, uykuyu sürdürmede, kaliteli uyumada güçlük çekme, çok erken uyanıp, tekrar uyuyamama sonucunda gün içi işlevselliğinde bozulma ile karakterize subjektif bir problemdir.¹ Yaşla birlikte total uyku süresinde, uyku verimliliğinde azalmayla birlikte, uykuya dalmakta güçlük, gece sık uyanma ve sabah çok erken uyanma görülmektedir.²

Yaşlı hastalarda insomnia insidansı giderek artmakta ve yıllık %5-8 arasındadır. Benbir ve arkadaşlarının yaptığı, Türk erişkin popülasyonunda uyku bozukluğu sıklığı (TA-PES) çalışmasında, 65 yaş üstündeki hastalarda insomnia sıklığı %13.9 bulunmuştur.³

Çalışmalarda kısa uyku süresiyle total mortalite, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, respiratuar hastalıklar ve obezite arasında anlamlı ilişkili bulunmuş ama kohort çalışmalarında kardiyovasküler hastalık ve kısa uyku süresi arasında çelişkili sonuçlar görülmüştür. Çalışmalarda kısa uyku süresi genelde 6 saatin altı olarak değerlendirilmiştir.⁴⁻⁷ Cappuccio ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde, kısa uyku süresi koroner arter hastalığı (KAH), KAH'a bağlı ölüm riskinde ve inme riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.⁷ Bu çalışmanın tam tersine Holliday ve arkadaşları, kısa uyku süresi ile kardiyovasküler hastalık arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir.⁸

Kardiyovasküler sistem ve uyku arasında çift yönlü bir bağlantı vardır; kardiyovasküler hastalıklar fizyolojik uyku değişiklikleri ile ilişkilidir ve uyku bozuklukları kardiyovasküler sistemi önemli ölçüde etkileyerek kardiyovasküler risklerin artmasına neden olabilir. Yaşlanma ile özellikle non-REM evre 3 ve REM uyku fazlarının azaldığı bilinmektedir.⁹ Bu ilişkinin etyopatogenezinde otonom sinir sistemi, inflamasyon, metabolik, vasküler ve hormonal değişikliklerin yol oynadığı düşünülmektedir.¹⁰ Bu mekanizmalar, kardiyovasküler risk faktörlerinin kötüleşmesine

neden olabilmekte ve fatal ve non-fatal komplikasyonlar için birer prediktör olabilmektedir.¹¹

Kardiyovasküler hastalıklar yaşlı hastalarda sık görülen, morbidite ve mortalite ile ilişkili önemli hastalıklardır. Sağlık harcamalarında da önemli bir yer tutan koroner arter hastalıklarının bilinen risk faktörlerinden, hipertansiyon, hiperlipidemi, fiziksel inaktivite, obezite ve diabetes mellitusun önlenmesinin yanında uyku süresinin de önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.¹²

Literatürde koroner arter hastalığı ve uyku süresi arasında çelişkili sonuçlar olması nedeniyle bu çalışmada, geriatri polikliniğine başvuran hastalarda toplam uyku süresi ve koroner arter hastalığı ve koroner arter hastalığı risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmesi amaçlandı.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri polikliniğine başvuran toplam 2255 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda klinik bilgilerinde eksiklik olan, uyku süreleri değerlendirilmemiş olan, kapsamlı geriatrik değerlendirme testlerine koopere olamayacak ileri evre demans, deliryum ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan hastalar dahil edilmemiştir.

Verilerin Toplanması

Tüm hastalara başvuruları sırasında kapsamlı geriatrik değerlendirme yapıldı, eğitim durumları, medeni halleri, kiminle birlikte yaşadıkları sorgulandı. Boy, kilo ve vücut kitle indeksleri (kilo/boy²) değerlendirildi. Sigara ve alkol kullanımları sorgulandı.

Depresyon, demans, düşme, inkontinans, malnutrisyon, osteoporoz ve polifarmasi gibi geriatrik sendromlarının olup olmadığı not edildi. Demans tanısı detaylı klinik muayene ve mini mental test skorları ile konulmuştur. Mini Mental

Testi hastaların oryantasyon, hafıza, dikkat ve hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama yönlerini ölçen ve 30 puan üzerinden değerlendirilen bir testir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Gulgen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır, skorun 24'ün altında olması kognitif bozukluğu işaret etmektedir.¹³ Hastanın duygu durum değerlendirmesini yapmak için Yesavage geriatrik depresyon ölçeği kullanılmıştır. On beş sorudan oluşan bu testte 5 puan üzeri depresyon ile uyumlu olabilir.¹⁴ Düşme değerlendirmesinde hastaların son 1 yıl içinde düşme öykülerinin olup olmadığı ve kaç kez düştükleri sorgulanmıştır. Polifarmasi, 5 ve daha fazla ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır.¹⁵

Hastaların uykusuzluk şikayetinin olup olmadığı, uykuya başlamakta güçlük çekip çekmedikleri ve uyku süreleri kişilerin kendilerinin veya uyku sırasında onları gözlemleyebilen bir yakınlarının beyanlarına göre belirlendi. Ortalama uyku süresini belirlemek için 'Genellikle günde toplam kaç saat uyursunuz?' standart sorusu soruldu. Yaşlı hastalarda optimal uyku süresi 7-8 saat ve kısa uyku süresi 6 saatten az olarak belirlendi. Hastalar uyku süresi 6 saatten kısa olanlar ve 6 saat ve daha uzun süre uyuyanlar olarak iki gruba ayrıldı.^{7,16-18}

Hastaların daha önce koroner arter hastalığı tanılarının olup olmadığı öykü, fizik muayene, eski medikal kayıtları (koroner anjiyografi öyküleri, EKG ve EKO görüntülemeleri), ilaç kullanımları ve kapsamlı geriatrik değerlendirmeleri sonrasında belirlendi. Hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), konjestif kalp yetmezliği (KKY), atrial fibrilasyon (AF), serebrovasküler hastalık (SVO), kronik böbrek hastalığı (KBH), astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) gibi ek hastalıklarının olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışmanın etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı (Etik Kurul Tarih: 07.12.2021, proje numarası: GO 21/1301, karar numarası:2021/20-44). Çalışmaya katılan hastalardan onamları alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Örneklem boyutunu belirlemek için yapılan analizde, geriatrik hastalarda insomnia sıklığının %30 olduğu göz önünde bulundurularak 0.05 hata payı ve %95 güç ile çalışma grubuna en az 323 kişinin alınması gerektiği bulundu.

Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler normal dağılıma uyuyor ise ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymuyor ise ortanca ve minimum-maksimum değer, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar sayısal değişkenler için normal dağılım durumuna göre t-testi veya Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenler için ki-kare testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlılığa ulaşan veya tip-1 hata sınır düzeyine yakın olan, daha önceki çalışmalarda sonucu etkilediği belirlenmiş ve aralarında yüksek korelasyon bulunmayan faktörler modele konularak kısa uyku süresini predikte edecek nedenler belirlendi. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmanın istatistikleri IBM SPSS Statistics 23.0 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 2255 hasta dahil edildi. Hastaların 1427'si kadın (%63.3), yaş ortalaması 72 ± 6 ' idi. 6 saatten kısa uyku süresi olan hasta grubunda kadınlar [517 (%69.5) ve 910 (%60.2) $p < 0.001$] ve 80 yaş üstünde olanlar uyku süresi 6 saatten daha uzun olan gruba göre daha fazlaydı [107 (%14.4) ve 156 (%10.3) $p = 0.005$]. Kısa uyku süresi olan grubun eğitim seviyesi daha düşük ($p = 0.045$), bekar ve dul olan hastalar daha fazla ($p < 0.001$) ve yalnız yaşama ve huzurevinde kalma oranı daha sıkı ($p < 0.001$).

Hastaların ek hastalıkları değerlendirildiğinde kısa uyku süresi olan 744 hastanın 237 (%31.9)'sinde KAH olduğu görülürken; uyku süresi 6 saatten uzun olan 390 (%25.9) hastanın KAH tanısı vardı ($p = 0.003$). Kısa uyku süresi olan hasta grubunda AF daha sık görüldü [64 (% 8.8) ve 47 (%3.2) $p < 0.001$]. Her iki grupta DM, KKY, SVO, KBH, KOAH ve astım tanıları benzerdi. Ancak HT tanısı kısa

uyku süresi olan hasta grubunda daha az görüldü [509 (%68.5) ve 1092 (%72.5), p=0.049].

Kısa uyku süresi olan hastalarda depresyon (%25.7 ve %21.3, p=0.022), düşme (%31.8 ve %25.3, p=0.002), inkon-

tinans (%38.3 ve %30.7, p<0.001) ve polifarmasi (%78 ve %71.4, p=0.001) daha sık izlendi. Demans, osteoporoz ve malnutrisyon oranları her iki grupta benzerdi. Hastaların sosyodemografik bilgileri ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Tablo1. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	Uyku süresi <6 saat n:744 (%33)	Uyku süresi ≥ 6 saat n:1511(%67)	p
Yaş	71.5 (65-98)	71 (65-108)	0.009
80 yaş üstü	107 (%14.4)	156 (%10.3)	0.005
Cinsiyet (Kadın)	517 (%69.5)	910 (%60.2)	<0.001
Eğitim durumu			
Okuryazar değil	192 (%25.9)	320 (%21.4)	
5 yıl	336 (%45.3)	743 (%49.7)	0.045
5-11 yıl	152 (%20.5)	287 (%19.2)	
≥ 12 yıl	61 (%8.2)	146 (%9.6)	
Medeni Hali			
Bekar	22 (%3)	18 (%1.2)	<0.001
Dul	361 (%48.5)	571 (%37.8)	
Evli	361 (%48.5)	922 (%61)	
Kiminle yaşadığı			
Yalnız	154 (%20.7)	259 (%17.1)	
Eşyle birlikte	321 (%43.1)	792 (%52.4)	<0.001
Akrabalarıyla birlikte	171 (%23)	387 (%25.6)	
Huzurevi	98 (%13.2)	73 (%4.8)	
VKİ (kg/m ²)	26.5 (16-44)	27 (17-49.9)	0.068
Sigara	194 (%26.1)	425 (%28.2)	0.256
Alkol	68 (%9.1)	150 (%9.9)	0.368
Koroner arter hastalığı	237 (%31.9)	390 (%25.9)	0.003
Konjestif kalp yetmezliği	54 (%7.3)	113 (%7.5)	0.865
Atrial Fibrilasyon	64 (%8.8)	47 (%3.2)	<0.001
Diabetes mellitus	207 (%27.9)	413 (%17.8)	0.95
Hipertansiyon	509 (%68.5)	1092 (%72.5)	0.049
Serebrovasküler hastalıklar	45 (%6)	122 (%8.2)	0.084
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	52 (%7)	97 (%6.4)	0.652
Astım	33 (%4.4)	48 (%3.2)	0.149
Kronik böbrek hastalığı	139 (%18.9)	291 (%19.6)	0.692
Demans	46 (%6.2)	87 (%5.8)	0.704
Depresyon	191 (%25.7)	321 (%21.3)	0.022
Osteoporoz	447 (%60.6)	882 (%58.7)	0.692
Düşme	236 (%31.8)	383 (%25.3)	0.002
İnkontinans	285 (%38.3)	463 (%30.7)	<0.001
Malnutrisyon	131 (%17.6)	218 (%14.4)	0.121
Polifarmasi	579 (%78)	1074 (%71.4)	0.001

Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde modele yaş, cinsiyet, demans, depresyon, düşme, DM, KAH, KKY ve HT konulduktan sonra; koroner arter hastalığı [OR=1.39, %95 CI:1.14-1.7; p=0.001], düşme [OR=1.25, %95 CI:1.02-1.5; p=0.026], yaş [OR=1.01, %95 CI:1.01-1.04; p=0.001], erkek cinsiyet [OR=0.63, %95 CI:0.51-0.76; p<0.001] ve HT [OR=0.74, %95 CI:0.6-0.9; p=0.003] diğer tüm parametrik değerlerden bağımsız olarak altı saatten az uyuma ile ilişkili bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Kısa uyku süresiyle ilişkili faktörler çok değişkenli regresyon analizi.

Değişkenler	OR	%95 CI	p
Koroner Arter Hastalığı	1.39	1.14 – 1.7	0.001
Yaş	1.02	1.01 – 1.04	0.001
Erkek cinsiyet	0.63	0.51 – 0.76	<0.001
Hipertansiyon	0.74	0.6 – 0.9	0.003
Düşme	1.25	1.02 – 1.5	0.026

*Model: Demans, depresyon, düşme, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş, cinsiyet

TARTIŞMA

Bu çalışma 65 yaş üstü hastalarda kısa uyku süresinin koroner arter hastalığı ile diğer tüm nedenlerden bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdi. Ayrıca kısa uyku süresi depresyon, düşme, inkontinans ve polifarmasi gibi geriatrik sendromlar ile de ilişkili bulundu.

Kardiyovasküler sistem ve uyku prosesleri arasında çift yönlü bir ilişki görülmektedir; uyku bozuklukları kardiyovasküler risk artışına neden olmakla birlikte, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda da insomnia ve diğer uyku bozuklukları daha sık görülmektedir.¹⁹

Bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, Yin J ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde de kısa uyku süresi (referans uyku süresi 7 saat alındığında); koroner kalp hastalığı riskinde 1.22 kat artış ile ilişkili bulunmuş, ayrıca hastaların uyku sürelerindeki her 1 saat azalma toplam mortalite de %6, koroner kalp hastalığı riskinde ise %7 artış ile ilişkili görülmüştür.²⁰ Diğer bir meta analizde ise uyku süresi ve koroner kalp hastalığı arasında J şeklinde bir patern olduğu, hem uzun hem de kısa uyku sürelerinin koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Ancak toplam kardiyovasküler mortaliteye bakıldığında kısa uyku süresi ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.²¹ Yaş ortalaması 56 olan ve hastaların yaklaşık 11 yıl boyunca takip edildiği bir prospektif kohort çalışmasında, kötü uyku hem tüm nedenlere bağlı total mortalite hem de kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur.²²

Vgontzas AN ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insomnia, kısa uyku süresi ve hipertansiyon arasındaki ilişki incelenmiş, çok değişkenli regresyon analizinde, 5-6 saat uyku süresi olan hasta grubunda uyku kalitesinden bağımsız olarak insomnia hipertansiyon ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak uyku süresi 5 saatin altında ise insomnia ile hipertansiyon ilişkili bulunmuştur.²³ Başka bir çalışmada da 55 yaş üstündeki hastalarda kısa uyku süresi ve hipertansiyon arasında ilişki izlenmemiştir.²⁴ Bizim çalışmamızda da kısa uyku süresi olan hastalarda hipertansiyon sıklığı daha azdı, bunun sebebinin çalışmamızdaki kısa uyku süresi olan hastaların uyku kalitelerinin belirlenememiş olması olabilir.

Hastanede yatan diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada da insomnianın koroner arter hastalığı ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu bulunmuş ve insomnianın makrovasküler komplikasyonları ön görebileceği düşünülmüştür.²⁵ 2021 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (ESC) kardiyovasküler hastalıkları önleme kılavuzunda da insomnia ve kısa uyku süresinin kardiyovasküler hastalıklar için önemli olduğu ve sorgulanması gerektiğine değinilmiştir.²⁶

İnsomnia ve koroner arter hastalığı arasındaki mekanizma net olarak ortaya konulmamış olsa da; uyku kısıtlamasının sempatik sinir sistemini aktive ettiği bilinmekte ayrıca oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, inflamatuvar faktörler, protrombotik durum, otonomik disfonksiyon gibi mekanizmaların da rol oynayabileceği düşünülmektedir.¹⁹ Bir çalışmada da hem kısa hem de uzun uyku süresinin mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu ilişkinin özellikle inflamatuvar belirteçler ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.²⁷

İnsomnia ve kısa uyku süresinin depresyon ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Liu H ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir kohort çalışmasında kısa uyku süresi, depresyon ve kırılabilirlik ile ilişkili bulunmuş, bunun yanında kısa uyku süresinin depresyonun etkisini şiddetlendirerek hastaların kırılabilirlik durumlarının kötüleşmesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir.²⁸

Uyku bozuklukları ve üriner inkontinans her ikisi de yaşla birlikte sıklığı artan, sosyal ve duygusal problemlere sebep olan önemli hastalıklardır. Yaşlı hastaların %80'inin gece uykudan uyanır ve bunun da en sık nedeni tuvalet ihtiyacıdır.²⁹ Üriner inkontinans da tüm diğer değişkenlerden bağımsız olarak uyku problemleri ile ilişkilidir.³⁰ Bizim çalışmamızda da kısa uyku süresi olan hasta grubunda üriner inkontinans daha sık izlendi.

Çalışmamızda çok değişkenli analizde kısa uyku süresi ve düşme arasındaki ilişki gösterildi. Yapılan bir meta analizde de kısa uyku süresinin düşmeleri 1.32 kat artırdığı, uyku süresi ve düşmeler arasında da U şeklinde bir ilişki olduğu ve 7-8 saat uyuyan hasta grubunda düşme riskinin en az olduğu söylenmiştir.³¹ Kısa uyku süresinin dikkat ve hafıza problemlerini artırdığı, reaksiyon zamanında uzamaya yol

açtığı bilinmektedir. Ayrıca insomnia ikili görevler (dual task) ve yürütücü işlevleri etkileyerek düşme riskini artırabilmektedir.³²

Polifarmasisi olan hastalarda uyku daha kötüdür, antihipertansifler, antidepresanlar, anti epileptikler, kortikosteroidler, dekonjestan ve diüretik ilaçlar insomnia ile ilişkilidir. Biz de literatüre benzer şekilde kısa uyku süresi olan hasta grubunda polifarmasinin daha sık olduğunu bulduk. Uygunsuz ilaçların kesilmesi uyku süresini iyileştirecek önemli bir noktadır.³³

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında hasta sayımızın fazla olması vardır. Hastaların hepsine kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılmış olması ve geriatrik sendromların değerlendirilmiş olması da önemlidir. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında en başta retrospektif bir dizaynda olması nedeniyle bazı verilerin tam olarak elde edilememesi ve bu verilerin uyku süresi ve KAH arasındaki etkisinin tam olarak değerlendirilmemiş olması olabilir. Ayrıca hastaların uyku sürelerinin subjektif olarak değerlendirilmesi, polisomnografi veya aktigrafi gibi objektif yöntemlerin kullanılmamış olması, uyku kalitesinin değerlendirilememiş olması ve koroner arter hastalığı ve uyku süresi arasındaki zamanlamanın net olarak belirlenememiş olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda da 65 yaş üstü geriatrid polikliniğine başvuran hastalarda kısa uyku süresiyle koroner arter hastalığı arasındaki ilişki gösterildi. Kapsamlı geriatrik değerlendirmenin bir parçası olarak mutlaka uyku süresi ve insomnianın değerlendirilmesi önemlidir. Kısa uyku süresinin düzeltilmesinin koroner arter hastalığını önlemek için önemli olduğu da vurgulanmalıdır.

Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (07.12.2021 tarih ve 2021/20-44 sayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: PÜ, BBD. Veri toplama/İşleme: PÜ, ME, CB, GŞA. Veri analizi ve yorumlama: PÜ, ME, CB, GŞA, BBD, MH, MC. Literatür taraması: PÜ, ME, CB, GŞA. Yazım: PÜ, ME, CB, GŞA, BBD. Gözden geçirme ve düzeltme: BBD, MH, MC.

KAYNAKÇA

1. Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Sleep disorders in the elderly: Diagnosis and management. *J Gen Fam Med.* 2017;18(2):61-71.
2. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep.* 2004;27(7):1255-1273.
3. Benbir G, Demir AU, Aksu M, et al. Prevalence of insomnia and its clinical correlates in a general population in Turkey. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015;69(9):543-552.
4. Stone KL, Ewing SK, Ancoli-Israel S, et al. Self-reported sleep and nap habits and risk of mortality in a large cohort of older women. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(4):604-611.
5. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, et al. Sleep duration and mortality in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol.* 2004;14(4):124-128.
6. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J. Intern. Med.* 2002;251(3):207-216.
7. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2011;32(12):1484-1492.
8. Holliday EG, Magee CA, Kritharides L, Banks E, Attia J. Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis. *PLoS one.* 2013;8(11):e82305.
9. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74:321-329.
10. Khan MS, Aouad R. The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease. *Sleep Med Clin.* 2017;12(2):167-177.
11. Cappuccio FP, Miller MA. Are Short Bad Sleep Nights a Hindrance to a Healthy Heart? *Sleep.* 2011;34(11):1457-1458.
12. Yazdanpanah MH, Homayounfar R, Khademi A, Zarei F, Shahidi A, Farjam M. Short sleep is associated with higher prevalence and increased predicted risk of cardiovascular diseases in an Iranian population: Fasa PER-

- SIAN Cohort Study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):4608.
13. Gülgen C ET, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2002;13(4):273-281.
 14. Ertan T, Bugay G, Eker E. Geriatrik depresyon ölçeği kısa versiyonlarının Türk yaşlı toplumunda geçerlilik ve güvenilirliği: GDS-15, GDS-10, GDS-4. presented at: Ulusal Geropsikiyatri Sempozyumu; Haziran 10-12, 2004;İstanbul.
 15. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230.
 16. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep health*. 2015;1(1):40-43.
 17. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700.
 18. Zhu G, Catt M, Cassidy S, et al. Objective sleep assessment in >80,000 UK mid-life adults: Associations with sociodemographic characteristics, physical activity and caffeine. *PloS one*. 2019;14(12):e0226220.
 19. Wang Q, Wang X, Yang C, Wang L. The role of sleep disorders in cardiovascular diseases: Culprit or accomplice? *Life sciences*. 2021;283:119851.
 20. Yin J, Jin X, Shan Z, et al. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e005947.
 21. Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G, et al. Self-Reported Sleep Duration and Quality and Cardiovascular Disease and Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e008552.
 22. Huang B-H, Duncan MJ, Cistulli PA, Nassar N, Hamer M, Stamatakis E. Sleep and physical activity in relation to all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality risk. *Br J Sports Med*. 2022;56(13):718-724.
 23. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. 2009;32(4):491-497.
 24. Lunyera J, Park YM, Ward JB, et al. A prospective study of multiple sleep dimensions and hypertension risk among white, black and Hispanic/Latina women: findings from the Sister Study. *J Hypertens*. 2021;39(11): 2210-2219.
 25. Hu Y, Yan Z, Fu Z, Pan C. Associations of Insomnia With Hypertension and Coronary Artery Disease Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cardiovasc. Med*. 2021;8:730654.
 26. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
 27. Hall MH, Smagula SF, Boudreau RM, et al. Association between sleep duration and mortality is mediated by markers of inflammation and health in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *Sleep*. 2015;38(2):189-195.
 28. Liu H, Li D, Zhao X, Fang B, Zhang Q, Li T. Longitudinal Impact of Frailty States and Sleep Duration on Subsequent Depressive Symptoms of Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(4):1003-1011.
 29. Dasdemir Ilkhan G, Celikhisar H. The effect of incontinence on sleep quality in the elderly. *Int. J. Clin. Pract*. 2021;75(5):e13965.
 30. Nazaripanah NS, Momtaz YA, Mokhtari F, Sahaf R. Urinary incontinence and sleep complaints in community dwelling older adults. *Sleep Sci*. 2018;11(2):106-111.
 31. Wu L, Sun D. Sleep duration and falls: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *J Sleep Res*. 2017;26(3):293-301.
 32. Unsal P, Sengul Aycicek G, Deniz O, et al. Insomnia and falls in older adults: are they linked to executive dysfunction? *Psychogeriatrics* : the official journal of the Japanese. *Int. Psychogeriatr*. 2021;21(3):359-367.
 33. Mc Carthy CE. Sleep Disturbance, Sleep Disorders and Co-Morbidities in the Care of the Older Person. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(2):31.

Evaluation of the Triglyceride Glucose Index as a Marker of Insulin Resistance in Adults with Isolated Impaired Glucose Tolerance

İzole Bozulmuş Glukoz Toleransı Olan Erişkinlerde Bir İnsülin Direnci Belirteci Olarak Trigliserit-Glukoz İndeksinin Değerlendirilmesi

Gül KIRTIL¹  Medine ALPDEMİR¹  Mehmet Fatih ALPDEMİR²  Mehmet ŞENEŞ¹ 

ÖZ

Giriş: Amacımız uzun dönem laboratuvar verilerini analiz ederek, izole bozulmuş açlık glukoz (BAG)'lu yetişkin popülasyon da TyG ile İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi (HOMA-IR) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve IR'yi ön görmek için popülasyonumuzdaki TyG kesim değerini belirlemektir.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışmada BAG ve sağlıklı toplam 440 erişkin birey retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik veriler tıbbi kayıtlardan toplandı. Açlık glukozu, lipid paneli [total kolesterol, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)] ve insülin düzeyleri ticari reaktifler kullanılarak ölçüldü. (Roche Cobas C701, Roche Diagnostic, Germany). Hemoglobın A1c (HbA1c) ise yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) (Lifotronic H9, Lifotrophic Technology, China) ile ölçüldü. TyG, HOMA-IR ve TG/HDL-kolesterol hesaplandı. HOMA-IR ≥ 2.5 olanlar IR olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmamıza 230'u kontrol, 210'u BAG olan hasta dahil edildi. Kontrol hastaları için ortalama yaş 42.5 ± 12.0 yıl ve BAG'li hasta grubu için 44.7 ± 10.7 yıl idi. Glukoz, total kolesterol, HbA1c, TG, LDL-kolesterol, insülin, TG/HDL-kolesterol, HOMA-IR ve TyG indeksi BAG hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). HOMA-IR ile TyG indeksi arasında zayıf fakat anlamlı bir korelasyon vardı ($r = 0.210$, $p = 0.009$). ROC analizine göre HOMA-IR için AUC 0.867 (%95 Güven Aralığı (GA), 0.833-0.900, $p < 0.001$) ve TyG indeksi için AUC 0.708 (%95 GA, 0.659-0.758, $p < 0.001$) bulundu.

Sonuç: Çalışmamıza göre, TyG indeksi, BAG'li hastalarda IR'nin değerlendirilmesi için nispeten doğru, basit, kolay erişilebilir ve düşük maliyetli bir belirteç olarak önerilmektedir. Ancak popülasyonumuz için daha yüksek hasta katılımı olan popülasyon temelli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: bozulmuş açlık glukozu; bozulmuş glukoz toleransı; HOMA-IR; insülin direnci; TG/HDL-C; TyG indeksi

ABSTRACT

Purpose: By analyzing long-term laboratory data, we aim to evaluate the relationship between the TyG and Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) in the adult population with isolated impaired fasting glucose (IFG), and also to determine the cut off value of The triglyceride (TG) to glucose index (TyG) to estimate the IR in our population.

Materials and Methods: In this study, data were evaluated retrospectively from medical records. Fasting glucose, lipid panel [Total cholesterol, TG, High-density lipoprotein (HDL), Low-density lipoprotein (LDL)] and insulin levels were analyzed with commercially reagents. (Roche Cobas C701, Roche Diagnostic, Germany). High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) method was used for hemoglobın A1c (HbA1c) (Lifotronic H9, Lifotrophic Technology, China). TyG, HOMA-IR, and TG/HDLcholesterol were calculated. IR was defined as HOMA-IR ≥ 2.5 .

Results: A total of 440 subject, (controls: 230 and IFG:210), were included in our study. The average age of the subjects was 42.5 ± 12.0 years and 44.7 ± 10.7 years for IFG and control, respectively. Glucose, total cholesterol, TG, LDL-cholesterol, insulin, HbA1c, TG/HDL-cholesterol, HOMA-IR, and TyG were significantly higher in the IFG group ($p < 0.001$). There was a weak but significant correlation between HOMA-IR and the TyG ($r = 0.210$, $p = 0.009$). In the ROC analysis, the AUC for HOMA-IR and the TyG, respectively was 0.867 (95% CI, 0.833-0.900, $p < 0.001$) and 0.708 (95% CI, 0.659-0.758, $p < 0.001$).

Conclusions: In our study, the TyG is proposed as a relatively accurate, simple, easily accessible, and low-cost marker for IR evaluation with IFG patients. However, population-based studies with higher patient participation are needed for future studies.

Keywords: impaired fasting glucose; impaired glucose tolerance; HOMA-IR; Insulin resistance; TG/HDL-C; TyG index;

Received: 04.07.2022; Accepted: 19.01.2023

¹S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye.

²S.B.Ü Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye.

Corresponding Author: Gül Kirtıl, S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye. e-mail: gulkirtıl@hotmail.com

How to cite: Kirtıl G, Alpdemir M, Alpdemir MF, Şeneş M. Evaluation of the triglyceride glucose index as a marker of insulin resistance in adults with isolated impaired glucose tolerance. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):205-211. DOI: 10.46332/aemj.1140228

INTRODUCTION

Insulin resistance (IR) that occurs with a decrease in the insulin's physiological effect of on peripheral tissues causes a metabolic disorder. Because it occurs before the beginning of Type 2 diabetes mellitus (Type 2 DM) and atherosclerotic vascular disease, IR is essential for etiology of both diseases. As a result, early diagnosis of IR appears as a significant implement in the planning of prevention methods for these diseases.¹

The gold standard approach for measuring IR is use of a hyperinsulinemic-euglycemic glucose clamp technique. Unfortunately, this procedure is time consuming, invasive, special equipment and experienced personnel, is expensive, and is only utilized for research purposes, and making clinical applicability difficult.² Therefore, various indexes have been estimated for the starting diagnosis of IR with various formulas using parameters measured in serum or plasma. Among them, the "Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)" index is the most chosen to investigate the IR, which are generated using glucose and insulin concentrations in fasting. However, since serum measurement of insulin levels are costly, it is not routinely measured in every laboratory, which is a disadvantage in calculating this index.²⁻³

According to studies, the triglyceride-glucose index (TyG) may be an possible marker for the evaluation of IR, which is regarded to be simpler and more reliable.⁴ There are fasting triglyceride (TG) and glucose concentrations in constructing this formula.⁵ The TyG index has the advantage of being easy to apply, as tests are routinely measured in most medical laboratories and insulin measurement is not required.⁴⁻⁶

Every day, worldwide prevalence of disorders affecting glucose metabolism, such as prediabetes and after that Type 2 DM, rises on worldwide. One of the primary risk threats for prediabetes people that precede the onset of Type 2 DM is impaired fasting glucose (IFG).⁴ Two pathological factors that is impaired cell function and raised insulin resistance lead to the development of prediabetes and, eventually, diabetes.⁷

Earlier studies have demonstrated that both prediabetes and a high prevalence of diabetes is related with elevated TyG levels. Moreover, ischemic stroke, cardiovascular events, and vascular damage have all been related to the TyG index.⁸⁻¹⁰

Data-based scientific studies in medicine are increasing day by day. With laboratory data gathered from databases, valuable information is obtained for screening, diagnosis, and follow-up of diseases, which contributes significantly to the improvement of the quality of health services. Another advantage is that studies made from this big data cost nothing.¹¹

In addition, laboratory data is a practical method that may be used to create population-specific data in terms of containing information on the findings of many individuals. The performance of the TyG index should be calculated particularly for each community to determine the IR, as each population's dietary and physical activity habits may vary depending on its socio-cultural structure. By evaluating long-term laboratory data, we aim to investigate the relation between HOMA-IR and the TyG index among the Turkish population with isolated IFG adults. Furthermore, it is also to estimate the cut off points of the TyG index in order to determinate the IR.

MATERIALS and METHODS

Study Population

The study was conducted retrospectively by examining the data of patients who requested an oral glucose tolerance test (OGTT) in the Medical Biochemistry Laboratory of the Ankara Training and Research Hospital between January 1, 2019, and January 1, 2021. On these dates, a total of 440 patient results were obtained (210 patients with isolated IFG and 230 healthy control) from patients between 18-65 ages (the average age of the subjects: 43.6±12.0). The study was approved by the SBU Ankara Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Accepted: 22/12/2021, No: 834/2021) according to the principles of the Helsinki Declarations.

Subjects Data Analysis

Based on OGTT results, those with fasting glucose 100-125 mg/dL and HbA1c <6.5% were defined as having isolated IFG patient and those with fasting glucose <100 mg/dL and HbA1c ≤5.6% were included as having control group.¹² Patient results were retrieved from the database. At the same time, patients with fasting glucose, insulin, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, TG and HbA1c results were included in the study. The subjects were screened in the Laboratory and Hospital information management System (LIS and HIS) for clinical diagnosis and medication information. Tests such as liver function tests, kidney function tests and thyroid function tests of these patients that would primarily affect glucose metabolism were questioned. Subjects with pathological results were not included in the study. None of the individuals had chronic diseases such as Type 2 DM, liver disorder, thyroid dysfunction, hypertension, cardiovascular disease, dyslipidemia, patients using lipid-reducing drugs (statin and fibrate), patients with chronic inflammatory diseases and cancer were not included from this study.

Methods of Biochemical Tests

Serum glucose, lipid panel levels were analyzed with commercially reagents (Roche Cobas C701, Roche Diagnostic, Germany). High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) method was used for HbA1c (Lifotronic H9, Lifotrophic Technology, Shenzhen, China). Insulin was measured by the electrochemiluminescent immunoassay (Roche Cobas e801, Roche Diagnostic, Germany). The analytical performance of all tests is presented in Table 1. The LDL-C was estimated by the Friedewald formula (LDL-C: Total cholesterol – HDL – TG/5).

Insulin Resistance Estimation

The estimation formulas for the HOMA-IR and TyG indexes are as follows.

HOMA-IR: [fasting glucose (mg/dL) × fasting insulin (mIU/L) / 405].²

TyG: Ln [(fasting triglyceride (mg/dL) × fasting glucose (mg/dL)] / 2.⁵

Statistical Analysis

The data was expressed as percentiles (%) and the mean±standard deviation (SD) or median [(inter quartile range (IQR)]. The normality of data was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Differences between the groups were statistically analyzed with the independent samples T-test to compare among parametric data, and with the Mann-Whitney U test to compare among non-parametric data. Additionally, correlations between parameters were evaluated with Pearson or Spearman correlation analysis. Box-plot graphs are used in statistical analysis. Based on HOMA-IR results, the patients were categorized into two groups: IR (≥2.5) and insulin sensitivity (IS) (<2.5). ROC (Receiver operating characteristic) analysis was performed for detecting IR. In addition, diagnostic performance characteristics [positive/negative predictive value (PPV/ NPV), likelihood ratio negative/positive (LR-/LR+), sensitivity/specificity, and accuracy] of the biochemical parameters were determined. The data values were evaluated using IBM SPSS Statistics version 26 (IBM Corp, NY, USA).

RESULTS

A total of 440 patients, (controls: 230 and IFG:210) were selected for present study. The average age of the subjects was 42.5±12.0 years for the control and 44.7±10.7 years for IFG. Women and men were 73% and 27% of the control group, were 76% and 24% of the IFG group. Table 1 shows the biochemical parameters and demographic features of the control and patient groups. Glucose, total cholesterol, TG, LDL-C, TG/HDL-C, insulin, HbA1c, HOMA-IR, and TyG index were defined to be statistically significant higher in the IFG patients (p<0.001). As presented Figure 1, there are no statistically significant difference to compare of HOMA-IR and the TyG between females and males (p=0.897, p=0.816, respectively). In our study, both control and patients were separated into two groups (IS and IR), according to the HOMA-IR (cut off: 2.5) results. HOMA-IR, TyG index, glucose, TG, and TG/HDL-C were statistically significant higher in control subjects with the IR than IS (Table 2). There was only a statistically significant difference in total cholesterol, TG/HDL-C, insulin, and HOMA-IR between IR and IS groups in the IFG group (Table 2). A

statistically significant but weak correlation was found between HOMA-IR and TyG index. ($r=0.210$, $p=0.009$) (Table 3). In our study, the cut-off value for TyG index was determined as 4.44 after analyzing our data. Table 4 is presented the diagnostic performance of the HOMA-IR and TyG index. According to our ROC analysis, the AUC for HOMA-IR was 0.867 (95% CI, 0.833-0.900, $p<0.001$), the AUC for the TyG index was 0.708 (95% CI, 0.659-0.758, $p<0.001$), the AUC for TG/HDL-C was 0.620 (95% CI, 0.568-0.724, $p<0.001$), the AUC for insulin was 0.793 (95% CI, 0.752-0.834, $p<0.001$), and the AUC for the TG was 0,613 (95% CI, 0.560-0.666, $p<0.001$) (Figure 2).

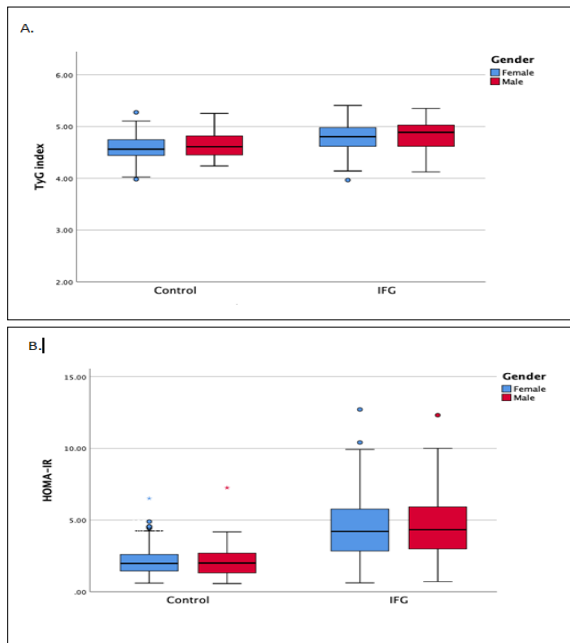


Figure 1. Box-Plot graphs of HOMA-IR and TyG indexes according to the groups.

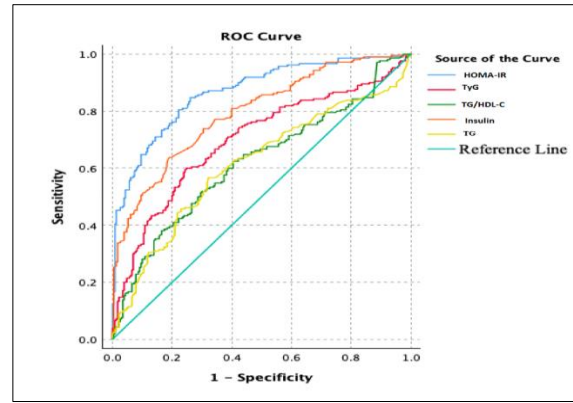


Figure 2. ROC analysis of biochemical parameters in detection of the IFG.

Table 1. Demographic and biochemical characteristics of the control and patient groups.

Variables	Control n= 230	IFG n=210	p-value
Age (year)	42.5±12.0	44.7±10.7	<0.001
Gender, n (%)			
Female	169 (73)	160 (76)	<0.001
Male	51 (27)	50 (24)	
Glucose, mg/dL	91 (9.0)	110 (9.0)	<0.001
Cholesterol, mg/dL	187 ±58	200 ±41	<0.001*
Triglyceride, mg/dL	107 (69)	138 (84)	<0.001
HDL-C, mg/dL	53.6 (13)	48 (13)	<0.001
LDL-C, mg/dL	110 ±54	121±36	<0.001*
HbA1C, %	5.3 (0.4)	6.0 (0.5)	<0.001
Insulin, mIU/L	8.73 (5.53)	14.80(10.8)	<0.001
TG/HDL-C	2.03 (1.96)	2.90 (3.41)	<0.001
HOMA-IR	2.13 (1.2)	4.3 (2.96)	<0.001
TyG	4.60±0.24	4.78 ±0.30	<0.001*

Data are presented as mean±SD, median (IQR), and number (percentage). *: Independent samples t-test, others: Mann-Whitney U test.

Table 2. Demographic and biochemical variables according to IS and IR group discrimination.

Variables	Control		p-value	IFG		p-value
	IS n= 170	IR n= 60		IS n= 33	IR n=177	
Age	42.1 (13.3)	43.4(18.0)	0.549	50 (11.5)	45 (18.0)	0.008
Gender, (n)						
Female	125	44	<0.001	26	134	<0.001
male	45	16		7	43	
Glucose, mg/dL	91.0(9.0)	93.0 (6.0)	<0.001	108 (10)	110 (9.0)	0.261
Cholesterol, mg/dL	190±43	194±44	0.492*	212 ±42	197±40	0.041*
Triglyceride, mg/dL	100 (62)	130 (100)	<0.001	124 (86)	138(108)	0.377
HDL-C, mg/dL	55 (17)	49 (13)	0.001	53 (14.5)	44 (16)	0.004
LDL-C, mg/dL	112±38	114±38	0.756*	130±35	118±36	0.091*
HbA1C, %	5.36 (0.40)	5.44 (0.30)	0.048	6.1(0.5)	6.0 (0.5)	0.082
Insulin, mIU/L	7.58 (3.78)	14.87(3.75)	<0.001	7.5(1.9)	16.4 (9.45)	<0.001
TG/HDL-C	1.81 (1.50)	2.68 (2.39)	<0.001	2.58 (2.34)	3.69 (3.74)	0.026
HOMA-IR	1.65±0.51	3.47±0.88	<0.001*	1.91±0.46	5.10±2.03	<0.001
TyG	4.55±0.23	4.73±0.25	<0.001*	4.74±0.29	4.79±0.30	0.379*

Data are presented as mean±SD, median (IQR), and number (percentage). *: Independent samples T-test, Others: Mann-Whitney U test. IR: insulin resistance, IS: insulin sensitivity

Table 3. Correlation coefficients among HOMA-IR, TyG and other parameters of patient groups.

Variables	HOMA-IR		TyG	
	r	p-value	r	p-value
Age	0.274	<0.001	0.052	0.043
Glucose, mg/dL	0.186	0.007	0.152	0.028
Cholesterol, mg/dL	0.202	0.003	0.246	<0.001
Triglyceride, mg/dL	0.168	<0.001	0.994	<0.001
HDL-C, mg/dL	-0.291	<0.001	-0.41	<0.001
LDL-C, mg/dL	0.19	0.006	0.06	0.365
HbA1C, %	0.063	0.361	0.205	<0.001
TG/HDL-c	0.227	0.001	0.606	<0.001
HOMA-IR	-	-	0.21	0.009
TyG index	0.21	0.009	-	-

*: Spearman rank correlation analysis. r: correlation coefficient.

Table 4. Diagnostic performance of the HOMA-IR and TyG index.

Variables	Sensitivity 95% CI	Specificity 95% CI	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)	Accuracy 95% CI
HOMA-IR	0.85 (0.78-0.88)	0.73 (0.67-0.79)	0.75	0.83	3.14	0.2	0.79 (0.74-0.82)
TyG	0.78 (0.71-0.82)	0.54 (0.48-0.60)	0.6	0.73	1.69	0.41	0.66 (0.62-0.72)

PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value, LR (+): Likely hood ratio (positive), LR (-) Likely hood ratio (negative)

DISCUSSION

The importance of the TyG index in predicting IR was investigated in individuals with IFG. The control and IFG subjects had important difference for TyG index in our study. Furthermore, there was a significant correlation between HOMA-IR and TyG in the groups, but this correlation was weak. Diagnostic performance was seen between the HOMA-IR and the TyG. In this respect, it was concluded that the TyG index may be beneficial in determining IR as a readily available marker in individuals with IFG.

IR is a metabolic condition that occurs because of the insufficient response of fat, muscle, and liver cells to the insulin hormone. This causes to the development of IFG, which is the early stage of type 2 DM. Ethnic differences, socio-economic status, and diet-related lifestyles have been shown to cause differences in IR.¹³ Simenta Mendia et al.⁵ suggested that the TyG index is a practical and accessible marker for IR determination. In many studies conducted in recently years, the TyG index in determination of IR has also been investigated as a diagnostic biomarker in diabetes, hypertension, and atherosclerosis.⁸⁻¹⁰⁻¹⁴ In addition to these, studies have been carried out for different populations in determining IR. According to Mazidi et al.,¹⁵ they determined the TyG as a pre-indicator of IR in US adults in their research. Navarro-González et al.,¹⁶ showed in their epidemiological study for the white European population that the TyG index is helpful for the early diagnosis of people that have risk of

type 2 DM. Similarly, Lee et al.¹⁷ recommended it as a screening biomarker to detect IR in middle-aged Korean individuals with high-risk type 2 DM. According to our knowledge, there is no research showing the relationship between TyG and IR prediction in Turkish population. Based on our findings, the TyG values can be candidate for recognizing IR in the subjects with IFG.

The persons with IR and dyslipidemia have essential risk factors for prediabetes. Wen et al.¹⁸ showed in their study that the useability of the TyG index to detected IR is higher than not included insulin IR indexes such as TG, HDL-C, and TG/HDL-C. Huang et al.¹⁹ determined a significant correlation among HOMA-IR, TyG and TG/HDL-C in their study, and results like ours were obtained. In our study, HOMA-IR, TyG, and TG/HDL-C values had a significant positive correlation.

In our study, the results obtained from the ROC curve analysis to predict prediabetes were close to the HOMA-IR result. The values obtained in many studies were similar to our study. In the study by Wen et al., one of these studies, It was highlighted that the TyG index should be recognized as a possible and reliable marker for detecting the incidence of prediabetes in clinical situations.¹⁷ Mohd Nor et al.²⁰ identified the TyG index as a possible marker in determining IS in their study population consist of normal, prediabetic, and diabetes patients in the comparison of clamp-measured IS and the TyG.

IR is a critical risk factor associated with prediabetes. In this study, when evaluating the diagnostic performance of the TyG values in the detection of IR, its sensitivity (0.78) and specificity (0.54) were found to be lower than those of the HOMA-IR (0.85-0.74). Similarly, in the study by Simental-Mendia et al., it was presented that the TyG index had higher sensitivity (84%), but lower specificity (45%) compared to the HOMA-IR index in healthy people. Guerrero-Romero et al.²¹ were shown that the TyG index had high sensitivity (96.5%) and specificity (85.0%) according to the euglycemic-hyperinsulinemic clamp in describing IR in identifying individuals with reduced insulin sensitivity. Sanchez-Garcia et al.²² reported to have low-to-moderate quality evidence for the application of the TyG index as a biochemical indicator of the IR in their systematic review. According to their reports, the sensitivity and specificity levels ranged between 73% -90% and 45%-99%, respectively.

It is notable to estimate a validated cut off for clinical application of the TyG index as a surrogate biochemical indicator of IR. Various cut-off values were applied to the studies. In our study, the cut-off value was determined as 4.44 after analyzing both the literature and our data were analyzed. “ $\ln [(fasting\ triglyceride\ (mg/dL) *fasting\ glucose\ (mg/dl)]/2$ ” or “ $\ln [(fasting\ triglyceride\ (mg/dL)*fasting\ glucose\ (mg/dL)/2]$ ” formulas were utilized in several studies. When calculations are performed according to these two formulas, there are differences between the outcomes. This difference in the structure of the formulas results in a substantial variation in the cut-off. For this reason, the researchers who developed the TyG index published a correction letter with the correct formula.⁵ As in our study, a cut-off range between 4,44 and 5,88 was reported in studies using the “ $\ln [(fasting\ triglyceride\ (mg/dL) \times fasting\ glucose\ (mg/dL)]/2$ formula” .^{22,23}

Our research has several limitations. First, our patient population was relatively small. Considering the inclusion criteria, we analyzed the data of patients who underwent OGTT for approximately years; the number of patients with isolated IFG was minimal. For this reason, there is a need for a population-based study with a larger number of participants. Our second limitation is that our

study was conducted retrospectively by reviewing the demographic records of the patients using LIS/HIS data. Each patient included in our study was examined separately based on our study's inclusion/exclusion criteria. However, since there may be a possibility of missing data entry, this may cause a minimal variation in our study. Thirdly, body mass index information could not be included in the study since the height and weight information of the patients were not collected during clinical data entry from LIS/HIS. Our last limitation, IR was compared based on HOMA-IR in this study, but HOMA-IR is not a gold standard method for determining insulin resistance.

As a conclusion, IR is a condition that can be defined as prediabetes, increases the risk of type 2 DM, and has a key act in the complications and pathogenesis of the cardiovascular events. Therefore, it is valuable to regularly screen at the individuals that has high-risk for early diagnosis of type 2 DM. According to our study, the TyG index is proposed as a relatively accurate, simple, easily accessible, and low-cost biochemical parameter for IR evaluation in patients with IFG. However, population-based studies with higher patient participation are needed for our population.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Acknowledgment

Our study was presented as a poster at the TBD International Biochemistry Congress 2021 32nd National Biochemistry Congress 27-30 October 2021.

Ethics Committee Permission

Approval for this study was obtained from the SBU Ankara Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (22/12/2021 dated and 834/2021 numbered).

Authors' Contributions

Concept/Design: GK, MA. Data Collection and/or Processing: MFA, MA, GK. Data analysis and interpretation: MA, GK, MŞ. Literature Search: MFA, MA, GK. Drafting manuscript: GK, MFA, MA, MŞ. Critical revision of manuscript: SKMŞ, MA, GK. Supervisor: MŞ.

REFERENCES

- Gelaye B, Revilla L, Lopez T, et al. Association between insulin resistance and C-reactive protein among Peruvian adults. *Diabetol Metab Syndrome*. 2010;2(1):30-36.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1979;237:E214.
- Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*. 2010;1(2):36-47.
- Simental-Mendía LE, Gamboa-Gómez CI, Aradillas-García C, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The triglyceride and glucose index is a useful biomarker to recognize glucose disorders in apparently healthy children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2020;179:953-958.
- Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero F. The correct formula for the triglycerides and glucose index. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1171.
- Hong S, Han K, Park CY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Med*. 2020;18(1):361.
- Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research; *Medicina*. 2019;55(9):546-550.
- Shi W, Xing L, Jing L, et al. Value of triglyceride-glucose index for the estimation of ischemic stroke risk: Insights from a general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(2):245-253.
- Ding X, Wang X, Wu J, et al. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):1-13.
- Da Silva A, Caldas APS, Hermsdorff HHM, et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):1-8.
- Bakan E, Polat H, Ozarda Y, et al. A reference interval study for common biochemical analytes in eastern turkey: a comparison of a reference population with laboratory data mining. *Biochem Medica*. 2016; 26(2):210-223.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):14-31.
- Sulistyoningrum DC, Gasevic D, Lear SA, Mente A, Devlin AM. Total and high molecular weight adiponectin and ethnic-specific differences in adiposity and insulin resistance: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:170.
- Zhang S, Du T, Zhang J, et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):15.
- Mazidi M, Kengne AP, Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *J Diabetes Complications*. 2018;32(3):266-270.
- Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med*. 2016; 86:99-105.
- Lee JW, Lim NK, Park HY. The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):33-43.
- Wen J, Wang A, Liu G, et al. Elevated triglyceride-glucose (TyG) index predicts incidence of Prediabetes: a prospective cohort study in China. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):226-236.
- Huang R, Cheng Z, Jin X, et al. Usefulness of four surrogate indexes of insulin resistance in middle-aged population in Hefei, China. *Ann Med*. 2022;54(1):622-632.
- Mohd Nor NS, Lee S, Bacha F, Tfayli H, Arslanian S. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(6):458-465.
- Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3347-3351.
- Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:4678526.
- Locateli JC, Lopes WA, Simões CF, et al. Triglyceride/glucose index is a reliable alternative marker for insulin resistance in South American overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(10):1163-1170.

Tip 2 Diyabet Hastalarının Hastalıklarını Yönetme Davranışları

Management Behaviors of Illness at Type 2 Diabetes Patients

Seçkin ÖZSAYDI¹ Arda BORLU² Hasan BAL³

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı tip 2 diyabetlilerin hastalıkları hakkındaki bilgi düzeyleri ve tersiyer korunma uygulamalarını bilme ve uygulama durumlarını ve bunlarla ilişkili faktörleri ortaya koymaktır.

Araçlar ve Yöntem: Kesitsel nitelikteki çalışmanın evrenini Talas ilçesindeki tip 2 diyabet hastaları oluşturmaktadır. Çalışma kapsamında Kasım 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında aile sağlığı merkezine başvuran 390 erişkin hastaya ulaşılmıştır. Veriler anket yöntemiyle yüz yüze görüşülerek toplanmıştır. Frekans tablolarının gösteriminde sayı ve yüzdeler, kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırma grubunun %57.9'u kadındır ve yaş ortalaması 57.9±10.1 yıldır. Diyabete ek olarak en çok sahip olunan kronik hastalıklar; hipertansiyon (%45.6), dislipidemi (%42.1) ve kalp hastalığıdır (%25.9). Sağlık personelinin en az bir kez diyabet eğitimi alanların oranı %83.1'dir ve en çok eğitim alınan konular sırasıyla; beslenme (%75.9), diyabet ilaçlarının kullanım şekli (%62.1), kendi kendine kan şekeri ölçümü yapabilmemesi (%53.3). Hastalık tecrübesi daha uzun olanların doğru uygulamaları bilme oranı daha yüksektir.

Sonuç: Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında, diyabet yönetimi konusunda en az bir kez eğitim alanların oranı yüksektir. Hastaların hastalık yönetiminde yapmaları gerekenleri uygulama oranları bilme oranlarından daha düşüktür. Hasta eğitimlerinin komplikasyonları önlemede başarılı olabilmesi için sadece bilgilendirme değil davranış değişikliği ve tutum geliştirme hedefleri olmalıdır ve bu açılarından eğitimlerin etkinliği periyodik hasta takiplerinde değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: diyabet eğitimi; kronik hastalık yönetimi; tersiyer korunma

ABSTRACT

Purpose: The aim of the study is to reveal the knowledge level about the diseases of type 2 diabetics and their knowledge and application of tertiary prevention practices and related factors.

Materials and Methods: The universe of the cross-sectional study is type 2 diabetes patients in Talas district. Within the scope of the study, 390 adult patients were reached between November 2018 and April 2019. The data was collected by face-to-face interviewing by questionnaire method. Numbers and percentages in the representation of frequency tables, chi square tests in the evaluation of categorical data were used.

Results: 57.9% of the research group is female and the average age is 57.9±10.1. In addition to diabetes, the most common chronic diseases are; hypertension (45.6%), dyslipidemia (42.1%) and heart disease (25.9%). The rate of those who have received diabetes education at least once from the health personnel is 83.1% and the education received was mostly about nutrition (75.9%), use of diabetes drugs (62.1%), and self-measurement of blood glucose (53.3%). Those with longer disease experience have a higher knowledge of correct practices.

Conclusion: Compared to studies in the literature, the proportion of those who received at least one training in diabetes management is high. Patients have lower rates of practice what they need to do in disease management than they know. In order for patient education to be successful in preventing complications, there should be goals of behavior change and attitude development, not just information.

Keywords: chronic disease management; diabetes education; tertiary prevention

Gönderilme tarihi: 18.10.2022; Kabul edilme tarihi: 03.02.2023

¹Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Kayseri, Türkiye.

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

³Kayseri Talas 7 Nolu Aile Sağlığı Merkezi, Kayseri, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Seçkin Özsaydı, Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Kayseri, Türkiye. e-posta: seckinozsaydi@gmail.com

Makaleye atf için: Özsaydı S, Borlu A, Bal H. Tip 2 diyabet hastalarının hastalıklarını yönetme davranışları. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):212-218.

DOI: 10.46332/aemj.1185832

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM); insülin salınımında, insülinin hücrel etkisinde veya her ikisinde birden bozukluk olmasıyla karakterize, hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalık grubudur. Farklı alt tiplendirmeler ve sınıflamalar yapılabilmekle beraber DM iki ana gruba ayrılmaktadır; tip 1 ve tip 2. Tip 2 DM (T2DM); DM'li bireylerin %90-95'ini oluşturur.¹

T2DM'nin dünya çapında yaygınlığı giderek artmaktadır. 2017 yılında 18-79 yaş aralığındaki erişkinlerde diyabetli birey sayısının yaklaşık 425 milyon olduğu (nüfusun %8.8'i) görülmüştür ve 2045 yılı için ise bu sayının artması ve 629 milyona (nüfusun %9.9'u) ulaşması beklenmektedir.² 2019 yılında DM ve DM'ye bağlı böbrek hastalığından yaklaşık olarak 2 milyon ölüm olmuştur.³ Türkiye'de ise 2010 yılında yayınlanan ve 26499 bireyle yapılan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)' verilerine göre prevalans %13.7 olarak bulunmuştur.⁴ Yine Asya bölgesinde, tahmini T2DM sıklığının, 2030 yılına kadar insanların %60'ından fazla olacağı öngörülmektedir.⁵

Toplam diyabet hastalarının sadece %14.3'ü iyi glisemik kontrol için hedeflenen değerleri karşılamaktadır. Hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyi ile ölçülen glisemik kontrol düzeyinin hedeflenen değerlerini %85.7'lik kısım, şaşırtıcı bir şekilde karşılayamamaktadır.⁶ T2DM hastalarında kontrolsüz glisemi, kan damarlarının daralması, nefropati, retinopati, periferik nöropati ve kardiyovasküler sistem sorunları dahil olmak üzere ciddi çoklu uzun vadeli komplikasyonlarla ilişkilidir.⁷ T2DM hastalarında kontrolsüz glisemi ile bağlantılı faktörler arasında sağlıklı beslenme alışkanlıkları, fiziksel hareketsizlik, ilaç kullanımına uyumsuzluk ve düzenli kan şekeri izleme eksikliği yer alır.⁸ DM'yi yönetmek, T2DM'li kişilerde uzun vadeli komplikasyonları önlemenin ve yaşam kalitesini iyileştirmenin temel taşıdır.⁹ T2DM yönetimi karmaşıktır. Hastalara hastalıklarının yönetimi ile ilgili birden fazla görev verilir: düzenli olarak muayene, kontrol yaptırmak ve hastalıkla ilgili eğitimleri almak, ilaçları doğru ve düzenli şekilde kullanmak, evde kan şekeri izlemi yapmak, sağlıklı beslenme davranışı geliştirmek, yeterli ve düzenli fiziksel aktivite yapmak bu görevlerin

başlıcalarıdır.⁶ Bununla birlikte, insanların iyi bir glisemik kontrol için gerekli olan çeşitli sağlık davranışlarına sürekli olarak uyum göstermeleri genellikle zordur. Yaygın engeller arasında günlük meşguliyetler, duygusal problemler ve düşük öz-bağlılık yer alır.¹⁰ Ek olarak, bilgi eksikliği, bir aktiviteyi başarılı bir şekilde tamamlamak için düşük öz-yeterlik seviyeleri ve aile üyelerinden gelen yetersiz sosyal destek, zayıf diyabet öz yönetimi ile ilişkilendirilmiştir.¹¹

Diyabetli yetişkinlere yönelik çok uluslu büyük bir araştırma, başarılı kendi kendine yönetim oranlarının genellikle ilaç tedavisi için optimalin altında ve fiziksel aktivite, kendi kendine kan şekeri takibi ve düzenli kendi kendine ayak muayenesi için en düşük seviyede olduğunu göstermiştir.¹² Bu durum, diğer kronik hastalıklardaki durumla benzerlik göstermektedir. Yaşam tarzı değişikliklerine uyumla ilgili 569 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, diyabet, yeterli öz-yönetim düzeyi en düşük olan hastalıklar arasında yer almıştır.¹³

Daha düşük başarılı diyabet öz-yönetim oranları kısmen külfetli, zor uygulanabilir bir hastalık yönetimi-tedavi rejimi ile ilişkilendirilmiştir. Diyabetle yaşamak, hastalar ve aileler için yaşamın çeşitli yönlerini etkileyen kronik bir stres etkeni olarak kavramsallaştırılabilir.¹² Hastalığın kendi kendine yönetimi zaman alıcıdır: önerilen davranışların uygulanmasının T2DM'li ortalama bir yetişkin için günde iki saat alacağı tahmin edilmektedir ve zamanla ilgili maliyete tıbbi ziyaretler, ilaçlar ve malzemelerle ilgili doğrudan finansal maliyetler de eşlik eder.¹⁴

Bu çalışmanın amacı; tip 2 diyabeti olan hastaların hastalık yönetim durumlarının ve ilişkili faktörlerin ortaya konulmasıdır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Araştırmanın Niteliği, Evren ve Örneklem Seçimi

Kesitsel nitelikteki bu çalışmanın evrenini Kayseri il merkezindeki T2DM tanısı almış 18 yaş üstü bireyler oluşturmaktadır. Nüfusun büyük çoğunluğu kentsel yerleşimlidir ve kırsal yerleşimin oranı yaklaşık %4'tür.¹⁵ Kentsel yerleşimde yer alan nüfusun sosyodemografik yapısı büyük oranda benzerlik göstermektedir. Kayseri il

merkezindeki tip 2 diyabet prevalansını gösteren herhangi bir veriye ulaşamadığından örneklem hesabında evren büyüklüğü bilinmiyor olarak kabul edilmiş, tip 2 diyabet hastalarının diyabet yönetimi uygulamalarını bilme sıklığı (bilinmeyen sıklık) %50, yanılma düzeyi (α): 0.05, test gücü (1- β): 0.80 ve sapma düzeyi (d): 0.05 kabul edilerek, minimum örneklem büyüklüğü 384 olarak hesaplanmış, çalışmaya 390 kişi alınmıştır.¹⁶

Verilerin Toplanması

Veri toplamaya Kasım 2018'de başlanmış olup, herhangi bir nedenle aile sağlığı merkezine başvuran tip 2 diyabeti olan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenlere yüzyüze görüşme yöntemiyle anket uygulanmıştır. Katılımcılar anket uygulamadan önce araştırma hakkında bilgilendirilerek sözlü onamları alınmış, çalışmaya katılmayı kabul edenlere anket uygulaması ve antropometrik ölçümler yapılmıştır. Katılımcı sayısı 390'a ulaşana kadar veri toplamaya devam edilmiş, Nisan 2019'da veri toplama işlemi sonlandırılmıştır.

Veri toplama aracı olarak literatür taranarak oluşturulan, hastaların sosyodemografik özelliklerinin (13 soru), diyabet öykülerinin (4 soru), diyabetle ilgili eğitim alma durumları ve diyabet yönetimi ile ilgili uygulamaların (25 soru) ve komplikasyon durumlarının (5 soru) sorgulandığı toplam 47 sorudan oluşan anket formu kullanılmıştır.

Hastaların boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları aile sağlığı merkezlerinde bulunan boy ölçerli basküller kullanılarak ölçülmüştür. Beden kütle indeksi (BKİ); bireylerin kilogram cinsinden ağırlıkları metre cinsinden boylarının karelerine bölünerek elde edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre BKİ; 18.5'in altı zayıf, 18.5-24.9 arası normal, 25.0-29.9 arası preobez, 30.0 ve üstü obez olarak kabul edilmiştir.¹⁷

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 21.0 istatistik paket programıyla bilgisayar ortamında değerlendirilmiş, frekans tablolarının gösteriminde sayı (n) ve yüzdeler (%), ölçümle elde edilen verilerin gösteriminde ortalama, standart sapma (Ort±SS) değerleri kullanılmıştır.¹⁸ Kategorik verilerin

analizlerinde ki kare testleri kullanılmış, analizlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Onay ve İzinler

Araştırma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.07.2018 tarihli, 2018/350 numaralı etik onay ve 49654233-604.02 sayılı idari izin ve katılımcılardan gönüllü onam alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması grupta 57.9 ± 10.1 yıl olup, %57.9'u kadın, %83.8'i evli, %78.7'si liseden az eğitim görmüştür. Tüm grubun diyabet tanısı aldığı yaş ortalaması 49.1 ± 7.1 olup %81.0'nun ek bir kronik hastalığı vardır. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve hastalık öykülerindeki bazı özelliklere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların %16.9'u diyabet hastalığının yönetimi konusunda herhangi bir eğitim almamıştır. Eğitim alma durumu hastaların cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, HbA_{1c} düzeylerine göre farklılık göstermektedir (Tablo 2).

Hastalığın yönetimi ile ilgili en çok eğitim alınan konular sırasıyla; beslenme (%75.9), diyabet ilaçlarının kullanım şekli (%62.1), kendi kendine kan şekeri ölçümü (%53.3), hipoglisemi belirtileri ve hipoglisemi durumlarında yapılması gerekenler (%49.5) ve fiziksel aktivitedir (%40.8).

Farmakolojik tedavide bireylerin %60.5'i hap, %24.6'sı insülin, %12.3'ü hap ve insülini beraber kullandığını ve %97.4'ü diyabet ilaçlarını düzenli kullandığını ifade etmiştir. En son HbA_{1c} tahlilini ne zaman yaptıkları sorgulandığında %34.6'sı 'bilmiyorum' cevabını verirken, %32.8'i altı aydan daha önce, %32.6'sı son altı ay içinde yaptırdığını belirtmiştir. HbA_{1c} değerleri sorulduğunda; %41.8'i '%7.0'dan az' olduğunu belirtirken, %36.9'u 'bilmiyorum' cevabını vermiştir

65 yaş ve üstü olanlar, lise altı eğitim seviyesine sahip olanlar, evli olmayanlar ve sağlık durumu algısı 'kötü' olanların her zaman hastalığa uygun beslenme oranları diğerlerinden daha yüksektir (Tablo 3).

Tablo 1. Tip 2 diyabetli bireylerin sosyodemografik ve hastalık öykülerindeki bazı özelliklerine göre dağılımı.

Özellik	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	164 (42.1)
Kadın	226 (57.9)
Yaş	
<50	78 (20.0)
50-64	204 (52.3)
≥65	108 (27.7)
Medeni Hal	
Evli	327 (83.8)
Bekar	6 (1.6)
Boşanmış/Dul	57 (14.6)
Eğitim Durumu	
Lise altı	307 (78.7)
Lise	60 (15.4)
Lise üzeri	23 (5.9)
Meslek	
Memur	34 (8.7)
İşçi	28 (7.2)
Esnaf	23 (5.9)
Özel sektör/Serbest meslek	35 (9.0)
Çalışmıyor	270 (69.2)
Gelir Düzeyi Algısı	
İyi	114 (29.2)
Orta	232 (59.5)
Kötü	44 (11.3)
Ailede sağlık çalışanı varlığı	
Var	91 (23.3)
Yok	299 (76.7)
Ailede diyabet hastası varlığı	
Var	214 (54.9)
Yok	176 (45.1)
Diyabet tanısının nasıl konulduğu	
Diyabete bağlı semptomlarla doktor başvurusu	217 (55.6)
Hipo-hiperglisemi komasıyla acil başvurusu	13 (3.4)
Başka semptomlarla doktor başvurusunda	140 (35.9)
tesadüfen	
Hastalık taraması amacıyla kan şekeri ölçümü	20 (5.1)
ile	
Diyabet tanısı aldıktan bu yana geçen süre	
≤ 5 yıl	139 (35.6)
5-10 yıl arası	110 (28.2)
> 10 yıl	141 (36.2)
Diyabete ek olarak herhangi bir kronik hastalığı varlığı	
Var	316 (81.0)
Yok	74 (19.0)
Sağlık durumu algısı	
İyi	136 (34.9)
Orta	213 (54.6)
Kötü	41 (10.5)
Toplam	390 (100.0)

Doktor tarafından önerilen şekilde kan şekeri takibini her zaman yaptığını belirtenlerin oranı %5.9, sıklıkla yaptığını belirtenlerin oranı %26.9, hiçbir zaman yapmadığını belirtenlerin oranı ise %45.9'dur. Kan şekeri takibini her zaman yapma durumu açısından ailede diyabet hastası varlığı ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Ailesinde diyabet hastası olanların kan şekeri takibini düzenli yapma durumu anlamlı derecede daha yüksektir (p=0.004).

Tablo 4'te görüldüğü gibi düzenli fiziksel aktivitede bulunma davranışıyla eğitim düzeyi ve ailede diyabet hastası varlığı arasında ilişki bulunmuştur. Üniversite

mezunlarının %21.7'si, lise mezunlarının %18.3'ü, ortaokul ve altında eğitim seviyesine sahip olanların %8.5'i düzenli fiziksel aktivite yaptığını belirtmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.036). Ailesinde diyabet hastası olanlarda fiziksel aktivite yapma sıklığı %15.4 iken, olmayanlarda ise %5.1'dir (p=0.002).

Katılımcıların kılavuzlarda diyabet hastalarına önerilen aşıları yaptırma durumu sorgulandığında; %78.7'si influenza aşısını son bir yıl içinde yaptırmadığını, %91.0'i hepatit B aşısı yaptırmadığını, %96.2'si ise son beş yıl içinde pnömokok aşısını yaptırmadığını belirtmiştir. Katılımcıların diyabete bağlı komplikasyonları sorgulandığında ise; %34.1'i sinir sistemi rahatsızlığı, %25.9'u kalp hastalığı, %21.8'i diyabete bağlı göz hastalığı, %11.5'i diyabete bağlı böbrek hastalığı olduğunu belirtmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmada bir aile sağlığı merkezine başvuran 390 T2DM'li hastanın hastalıkları ile ilgili eğitim alma durumları, hastalık yönetimi davranışları ve ilişkili faktörler incelenmiştir.

Tip 2 diyabetli hastaların %83.1'i bir sağlık personelinin en az bir kez diyabet eğitimi aldığını belirtmiştir. Kocaeli ilinde yapılan bir çalışmada iç hastalıkları polikliniğine başvuran diyabetli bireylerde sağlık personelinin diyabet eğitimi alma oranı %53.6'dır.¹⁹ Aydoğan ve arkadaşlarının tip 2 diyabetlilerle yaptığı çalışmada hastaların %76.5'i daha önce diyabet eğitimi aldığını belirtmiştir.²⁰ Akaltun ve arkadaşları Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaptıkları çalışmada ise hastaların yaklaşık üçte birinin diyabet eğitimi aldığını saptamışlardır.²¹ Diğer çalışmalarla kıyaslandığında araştırma grubundaki bireylerin hastalıkları ile ilgili eğitim alma düzeyi yüksektir. Ancak sağlık kuruluşuna başvuran hastaların %16.9'unun ise hastalıkları hakkında hiçbir eğitim almamış olması önemli bir bulgudur. Çalışmaya katılan bireylerin %64.4'ünün diyabet tanısı aldıktan bu yana geçen süre beş yıldan fazla, %36.2'sinin ise on yıldan fazladır. Tanıdan bu yana geçen süreler ve tüm T2DM hastalarına tanı sonrası belli periyodlarla eğitim ve takip hizmeti verilmesi önerisi göz önüne alındığında diyabet eğitimi alma oranı hedeflenen düzeylerin altındadır.²²

Bireylerin eğitim alma durumunu etkileyen faktörler, hastalıkları hakkındaki bilgi, tutum ve davranışları, komplikasyon yaşama durumları birlikte değerlendirildiğinde eğitimlerin çoğunlukla düzenli ve zamanında yapılmadığı ve işlevinin düşük olduğunu düşündürmektedir. Obez, sağlık durumu algısı kötü, hipo-hiperglisemi koması vs. gibi durumlar yaşadığını belirten kişilerin diyabet eğitimini daha fazla aldığını belirtmesi, beklenen ve hedeflenenin tersine bir nedensellik ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Muhtemelen, hastalık yönetimi konusunda doğru bilgi, tutum ve davranışlara sahip olmayan bireyler zamanla komplikasyonlar ve diğer sağlık sorunları yaşadıkça eğitim almaktadırlar ancak bu yeterli ve düzenli olmamaktadır.

Araştırma grubundaki bireylerin hastalıklarına uygun beslenme davranışları sorgulandığında; kadınların erkeklerle göre, eğitim düzeyi lise altı olanların lise ve üniversite olanlara göre, evli olmayanların evlilere göre, gelir düzeyi algısı kötü olanların orta ve iyi olanlara göre, ailede diyabet hastası olanların olmayanlara göre ve sağlık algısı kötü olanların iyi ve orta olanlara göre daha düzenli beslendikleri saptanmıştır. Tezcan'ın yaşam biçimi davranışlarını değerlendiren bir ölçek kullanarak yaptığı çalışmada ise; evli olanların evli olmayanlara göre, gelir ve gideri dengeli olanların gelir-gider dengesi pozitif veya negatif olanlara göre, beslenme alt boyutunda daha yüksek puan aldıkları ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada cinsiyet, eğitim düzeyi ve ailede diyabet öyküsü ile beslenme davranışı arasında ilişki bulunmamıştır.¹⁹ Kadınların çoğunlukla erkeklere göre sağlık hizmetleri kullanımı, sağlık önerileri ve tedaviye uyumlarının daha iyi olduğu bilinmektedir ve çalışma grubunda beslenmeye uyum açısından cinsiyetler arasındaki fark buna bağlanabilir.²³ Lise altı eğitim düzeyinde olanlar genellikle ileri yaşlardaki, dolayısıyla diyabet öyküsü de genel grup ortalamasına göre daha eski olan, komplikasyon yaşama oranları daha yüksek ve genel durumları daha kötü olan kişilerdir. Bu nedenle genel durumlarının daha da bozulması ve ağır komplikasyon yaşama korkusunun fazla olmasından dolayı bu kişilerin doğru beslenme davranışları konusunda daha uyumlu olmaları beklenebilir.

T2DM'li bireylerin düzenli ve yeterli fiziksel aktivite yapma sıklığı benzer bazı çalışmalarla kıyaslandığında oldukça düşüktür ve %10.8'i düzenli fiziksel aktivite yaptığını belirtmiştir. Küçük'ün tip 2 diyabetli bireyler üzerinde yaptığı çalışmada düzenli fiziksel aktivite yapanların oranı %25.4 olarak bulunmuştur.²⁴ Hui'nin tip 2 diyabetli bireylerin fiziksel aktivite düzeylerini detaylı olarak incelediği çalışmasında ise katılımcıların %14.7'sinin yüksek, %56.2'sinin orta düzeyde düzenli fiziksel aktivite yaptığını saptanmıştır.²⁵ Bu durum, bölgesel olarak fiziksel aktivite eğilimi farklarından, çalışmalarda fiziksel aktiviteyi sorgulama biçiminden ve çalışmaya alınan bireylerin seçildiği sağlık kuruluşlarına göre farklı özellikler gösterebilmesinden kaynaklanıyor olabilir. En fazla düzenli ve yeterli fiziksel aktivite yapma oranı üniversite mezunu olanlardadır ve eğitim seviyesi arttıkça fiziksel aktivite artmaktadır. Tezcan ve Hui'nin çalışmalarında erkeklerin kadınlara göre daha fazla fiziksel aktivite yaptığını ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ancak bu çalışma için böyle bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca yine Tezcan'ın çalışmasında araştırma grubuna benzer şekilde eğitim seviyesi arttıkça fiziksel aktivitenin arttığı saptanmıştır.¹⁹

Çalışma grubunda doktor tarafından önerilen şekilde kan şekeri takibini her zaman yaptığını belirtenlerin oranı düşüktür (%5.9). Kan şekeri takibini düzenli yapma açısından ailede diyabet hastası varlığı ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Moström'ün tip 1 diyabet hastaları üzerinde yaptığı çalışmada kendi kendine kan şekeri takibi yapma sıklığını yaş ve cinsiyetin etkilediği bulunmuştur. İleri yaşta ve kadın cinsiyette düzenli ve sık kan şekeri takibi yapma oranı anlamlı derecede yüksektir. Çalışmamıza benzer şekilde, eğitim düzeyi, hastalıkla geçirilen süre ve beden kütle indeksi ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.²⁶

DM hastalarında influenza, pnömokok ve hepatit B aşısının mortalite-morbiditeyi, tedavi hizmetlerinin kullanımını azalttığı ve maliyet etkin bir uygulama olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{27,28} Araştırma grubundaki bireylerin %21.3'ü son bir yılda influenza aşısı yaptırdığını ifade etmiştir. Son beş yıl içinde pnömokok aşısını yaptıranların oranı %3.8, daha önce hepatit B aşısı yaptırdığını belirtenlerin oranı ise %9'dur. Çin'de 1749

hastayla yapılan ve tip 2 diyabetli bireylerin mevsimsel grip aşısıyla ilgili tutum ve davranışlarının sorgulandığı çalışmada, grip aşısı yaptıranların oranı %9.7 olarak bulunmuştur.²⁹ Macaristan'daki bir çalışmada tip 2 diyabetli bireylerin son bir yılda influenza aşısı yaptıran oranı %25.4, ABD'de yapılan başka bir çalışmada ise %64.4 olarak bulunmuştur.^{30,31} Koul ve arkadaşlarının çalışmasında ise mevsimsel grip aşısını yaptıranların oranı %9.0, son beş yılda pnömokok aşısını yaptıranların oranı ise % 8.8'dir.³² Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetli bireylerin %2.8'inin en az bir kez pnömokok aşısını yaptırdığı bulunmuştur.³³ Huang tarafından ABD'de yapılan bir çalışmada ise hepatit B aşısı yaptıran diyabetli bireylerin oranı %18.0 olarak bulunmuştur.³⁴ Bahsi geçen diğer çalışmalarda kıyaslandığında araştırma grubunun mevsimsel influenza aşısını yaptıran durumu Çin ve Hindistan'da yapılan çalışmalara göre daha iyiyken, gelişmiş ve yüksek gelirli bir ülke olan ABD'nin çok gerisindedir. Pnökokok aşılama durumunda gelişmekte olan Suudi Arabistan'la benzer durumda iken hepatit B aşısında yine ABD'nin gerisindedir. İnfluenza aşılama oranının diğer iki aşıya nispetle yüksek olması, son yıllarda influenza aşısının yazılı-görsel medyada daha fazla yer alması ve dolayısıyla bilinirliğinin artması, diyabet vb kronik hastalığı olanlara ücretsiz yapılması gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir. Çalışma grubumuz ve değinilen diğer çalışmalardaki aşılama durumları ile ilgili bulgular birlikte değerlendirildiğinde; genel olarak diyabetli bireylerin influenza, pnömokok ve hepatit B bağışıklama düzeylerinin yetersiz olduğu söylenebilir.

Sonuç

Çalışmamızdaki diyabetli hastaların hastalıklarıyla ilgili sağlık personelinin en az bir kez eğitim alma oranı benzer diğer çalışmalardaki gruplara göre yüksektir. Ancak eğitim alma oranının 65 yaş ve üzerinde, obezlerde ve HbA_{1c} düzeyi %10'un üzerinde olanlarda daha fazla olması, eğitimlerin zamanında ve yeterli düzeyde verilmediğini, işlevselliğinin düşük olduğunu düşündürmektedir. Diyabetli hastalar en çok beslenme konusunda eğitim almıştır. Beslenme eğitimi aldığını belirten ve beslenme kurallarını bildiğini ifade eden hasta oranı yüksektir ancak hastaların beslenme kurallarını uygulama

düzeyleri düşüktür. Hastalık yönetimi konusunda farkındalığı ve bilgilerin davranışa yansımaları artırmak amacıyla bireysel veya toplu olarak farklı eğitim metodları ve materyalleri kullanılabilir. Ayrıca belli periyodlarla diyabet konusunda verilen eğitimlerin hastaların bilgi düzeyi ve davranışlarına katkısı geliştirilebilecek test ve ölçeklerle değerlendirilebilir. Beslenme konusunda daha olumsuz davranış gösteren grupların "erkekler, eğitim düzeyi yüksek olanlar, gelir düzeyi ve sağlık algısı iyi olanlar" beslenme eğitimi ve takiplerine daha fazla odaklanılmalıdır. Kılavuzlarda diyabet hastaları için önerilen üç aşıyı (influenza, pnömokok, hepatit B) eksiksiz yaptıran hasta yoktur. Hastaların üçte ikisi ise hiçbir aşıyı yaptırmadığını belirtmiştir. DM'li kişilere önerilen aşılar ve aşılama oranlarını artırmak için dünyada ve Türkiye'de son dönemde artan aşı karşıtlığını da göz önünde bulundurarak aşı yaptırmama nedenleri yeni çalışmalarda ortaya konup, hasta eğitiminde bunlara yönelik düzenlemeler, ayrıca aşıyla ilgili bilgilendirme toplantıları, eğitimler ve kampanyalar düzenlenebilir.

Kısıtlılıklar

- Katılımcıların; hastalık, komplikasyon bilgileri, hastalık yönetimi davranışları ve HbA_{1c} değerlerinin bulunduğu aralığa ilişkin bilgiler hastaların beyanı ile elde edilmiştir.
- Çalışma kesitsel bir çalışmadır, incelenen değişkenlerin ortaya çıkış zamanı ve aralarındaki ilişkiyi değerlendirme yönünden kısıtlılıklara sahiptir.
- Çalışma için veriler sağlık kuruluşuna başvuranlardan elde edildiği için tüm T2DM'li bireyleri temsil etmekte kısıtlılığı olabilir.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (04.07.2018 tarih ve 2018/350 sayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: SÖ, AB, HB. Veri toplama/İşleme: SÖ, HB. Veri analizi ve yorumlama: SÖ, AB. Literatür taraması: SÖ, AB. Yazım: SÖ, HB. Gözden geçirme ve düzeltme: SÖ, AB.

KAYNAKÇA

1. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(1):81-90.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *J. Diabetes Res*. 2018;138:271-281.
3. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/diabetes>. Erişim tarihi 1 Ekim, 2022.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-180.
5. Abdullah N, Attia, J, Oldmeadow C, Scott RJ, Holliday EG. The architecture of risk for type 2 diabetes: Understanding Asia in the context of global findings. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:593982.
6. Goyal, A., Gupta, Y., Singla, R., Kalra, S., & Tandon, N. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014; 37(1):14-80.
7. Long, AN, Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: Mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens*. 2011;13(4):244-251.
8. Zulman DM, Rosland AM, Choi H, Langa KM, Heisler M. The influence of diabetes psychosocial attributes and self-management practices on change in diabetes status. *Patient Educ Couns*. 2012;87(1):74-80.
9. Shrivastava, SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Role of self-care in management of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):1-5.
10. Tong WT, Vethakkan SR, Ng CJ. Why do some people with type 2 diabetes who are using insulin have poor glycaemic control? A qualitative study. *BMJ Open* 2015;5(1): e006407.
11. Miller TA, Dimatteo MR. Importance of family/social support and impact on adherence to diabetic therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:421-426.
12. Nicolucci A, Burns KK, Holt RIG, et al. Diabetes attitudes, wishes and needs second study (DAWN2™): Cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(7):767-777.
13. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med. Care*. 2004;42(3):200-209.
14. Russell LB, Suh DC, Safford MA. Time requirements for diabetes selfmanagement: Too much for many? *J Fam Pract*. 2005;54(1):52-56.
15. Türkiye Cumhuriyeti Kayseri Valiliği. www.kayseri.gov.tr/nufus-yapisi. Erişim tarihi 7 Ekim, 2022.
16. Sümbüloğlu V, Sümbüloğlu K. Klinik ve Saha Araştırmalarında Örneklem Yöntemleri ve Örneklem Büyüklüğü. Ankara: Alp Ofset ve Matbaacılık Ltd. Şti; 2005.
17. World Health Organization. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Erişim tarihi 7 Ekim, 2022.
18. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
19. Tezcan B. Diyabet Hastalarında Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının Sosyo-Demografik Ve Klinik Özellikler İle İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2017.
20. Aydoğan B, Aydın A, İnci MB, Ekerbiçer H. Tip 2 Diyabet Hastalarının Hastalıklarıyla İlgili Bilgi, Tutum Düzeyleri ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Sakarya tıp derg*. 2020;10(Özel Sayı):11-23.
21. Akaltun H, Ersin F. Evde Bakım Hizmeti Alan Diyabetli Hastaların Diyabet Tutum ve Davranışlarının Belirlenmesi. *DEUHFED*. 2016;9(4):126-133.
22. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Turkey Society of Endocrinology and Metabolism. <https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar>. Erişim tarihi 12 Ocak, 2023.
23. Vaidya V, Partha G, Karmakar M. Gender Differences in Utilization of Preventive Care Services in the United States. *J Women's Health*. 2011;21(2):140-145.
24. Küçük E, Yapar K. Tip II diyabetli hastalarda sağlık algısı, sağlıkla ilgili davranışlar ve ilaç tedavisine uyum: Türkiye'nin Karadeniz Bölgesi'nde bir çalışma. *TAF Prev Med Bull*. 2016;15(4):285-292.
25. Hui SSC, Hui GPS, Xie YJ. Association between physical activity knowledge and levels of physical activity in chinese adults with type 2 diabetes. *PloS one*. 2014;9(12).
26. Moström P, Ahlén E, Imberg H, Hansson PO, Lind M. Adherence of self-monitoring of blood glucose in persons with type 1 diabetes in Sweden. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):1-9.
27. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. CDC's Vaccine Information for Adults with Diabetes. <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html> Erişim tarihi 13 Ocak, 2023.
28. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ*. 2016;188(14):E342-E351.
29. Feng W, Cui J, Li H. Determinants of Willingness of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus to Receive the Seasonal Influenza Vaccine in Southeast China. *International Int. J Environ Res Public Health*. 2019;16(12):2203.
30. Szöllösi GJ, Minh NC, Pataki J, et al. Influenza Vaccination Coverage and Its Predictors among Self-Reported Diabetic Patients—Findings from the Hungarian Implementation of the European Health Interview Survey. *IJERPH*. 2022;19(23):16289.
31. Bhugra P, Mszar R, Valero-Elizondo J, et al. Prevalence of and sociodemographic disparities in influenza vaccination among adults with diabetes in the United States. *J Endocr. Soc*. 2020;4(11):1-5.
32. Koul PA, Bhat MA, Ali S, et al. Influenza and Pneumococcal vaccination in patients with diabetes. *J Diabetol*. 2014;2(5):1-6.
33. Almusalim YA, Ghorab MK, Alanezi SL. Prevalence of influenza and pneumococcal vaccine uptake in Saudi type 2 diabetic individuals. *Fam Med Prim Care Rev*. 2019;8(6):2112.
34. Huang J, Ou H-Y, Lin J, et al. The Impact of Hepatitis B Vaccination Status on the Risk of Diabetes, Implicating Diabetes Risk Reduction by Successful Vaccination. *Plos One*. 2015;10(10):1-14.

Survival and Stage in Lung Cancer

Akciğer Kanserinde Sağkalım ve Evre

Kubilay İNAN¹  İlknur AYTEKİN CELİK²  Merve Şengül İNAN³ 

Özgür Ömer YILDIZ⁴  Nurettin KARAOĞLANOĞLU² 

ÖZ

Amaç: Akciğer kanseri, dünya çapında kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) için 5 yıllık sağkalım oranları %20 ile %70 arasında değişmektedir.

Bu çalışmada KHDAK nedeniyle opere edilen toplam 83 hastada erken nüks oranları araştırılmakta ve literatürdeki veriler ışığında ilgili bulgular sunulmaktadır.

Araçlar ve Yöntem: Mart 2019-Eylül 2021 tarihleri arasında malignite nedeniyle akciğer rezeksiyonu yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, ameliyat öncesi kemoterapi uygulamasının varlığı, yapılan ameliyatlara, ameliyat tarihleri, patoloji sonuçları, ameliyat sonrası evreleme, sağkalım ve nüksleri içeren hasta verileri belgelendi.

Bulgular: Mart 2019 ile Eylül 2021 arasında malignite nedeniyle akciğer rezeksiyonu yapılan toplam 83 hasta incelendi. Hastaların medyan yaşı 62 idi. Toplam 4 hastada nüks gelişti ve 79'u nüks olmadan takiplerine devam etti. Akciğer rezeksiyonu yapılan hastaların sekizi (%9.6) postoperatif ilk 2 yıllık dönemde kaybedildi. Bu sekiz hastanın ortalama sağkalım süresi 14.6 ay (7-20 ay) idi.

Sonuç: Yaş, cinsiyet, patolojik tip, tümörün yerleşim yeri gibi çeşitli parametreler incelenip karşılaştırılsa da cerrahi uygulanan hastaların uzun dönem sağkalımlarını etkileyen asıl parametrenin tümörün evresi olduğu bilinmektedir.

Anahtar Kelimeler: cerrahi; göğüs cerrahisi; kanser; malignite

ABSTRACT

Purpose: Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide. Although the 5-year survival rates of for non-small cell lung carcinoma (NSCLC) ranges from 20% to 70%. The present study investigates the rates of early recurrence in a total of 83 patients operated for NSCLC and presents the related findings in reference to the data available in the literature.

Materials and Methods: Patients who underwent lung resection for malignancy between March 2019 and September 2021 were retrospectively examined. The patient data, including age, gender, presence of preoperative chemotherapy administration, operations performed, operation dates, pathology results, postoperative staging, survival, and relapses, were documented.

Result: A total of 83 patients who underwent lung resection for malignancy between March 2019 and September 2021 were examined. The patients had a median age of 62 years. Of the total number of patients four patients developed recurrence and 79 continued their follow-up without any recurrence. Of the patients who underwent lung resection, eight (9.6%) patients died within the first postoperative 2-year period. The mean survival period of these eight patients was 14.6 months (7–20 months).

Conclusion: Although various parameters, such as age, gender, pathological type, and location of the tumor are examined and compared, according to the available data on the long-term survival of surgical patients, it is known that the only parameter that affects survival is the pathological stage of the patient.

Keywords: cancer; malignancy; surgery; thoracic surgery

Received: 03.10.2022; Accepted: 17.03.2023

¹Ankara Bilkent City Hospital, Department of Thoracic Surgery, Ankara, Türkiye.

²Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Ankara Bilkent City Hospital, Department of Thoracic Surgery, Ankara, Türkiye.

³Health Sciences University Gulhane Education And Research Hospital, Department of Thoracic Surgery, Ankara, Türkiye.

⁴Yıldırım Beyazıt University, Yenimahalle Education and Research Hospital, Department of Thoracic Surgery, Ankara, Türkiye.

Corresponding Author: Kubilay İnan, Ankara Bilkent City Hospital, Department of Thoracic Surgery, Ankara, Türkiye. e-mail: kubilay_nan@yahoo.com

How to cite: İnan K, İnan MŞ, Çelik İA, Yıldız ÖÖ, Karaoğlanoğlu N. Survival and stage in lung cancer. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):219-224.
DOI: 10.46332/aemj.1183432

INTRODUCTION

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide. The 5-year survival rate of lung cancer is 10%-20%.¹ Surgical resection is the best treatment option for non-small cell lung cancer. According to the reports available, approximately 30%–70% of patients develop recurrence despite performing curative resection.²⁻⁵

Although the 5-year survival rates of lung cancer vary in different healthcare centers, the total 5-year survival rate of the patients operated for non-small cell lung carcinoma (NSCLC) ranges from 20% to 70%.⁵⁻⁷

Surgical treatment in lung cancer is known to contribute significantly to survival. We think that surgery has a positive effect on survival in also advanced resectable lung cancers.

The present study investigates the rates of early recurrence in a total of 83 patients operated for NSCLC and presents the related findings in reference to the data available in the literature.

MATERIALS and METHODS

Approval for this study was obtained from the Ankara City Hospital No. 1 Clinical Research Ethics Committee. The approval number is E1-20-817 (25.06.2020). Patients who underwent lung resection for malignancy between March 2019 and September 2021 were retrospectively examined. The patient data, including age, gender, presence of preoperative chemotherapy administration, operations performed, operation dates, pathology results, postoperative staging, survival, and relapses, were documented.

Prior to surgical resection, the patients were preoperatively examined. For a routine preoperative examination, the patients were asked to undergo PET-CT scan and pulmonary function test, along with the hemogram and biochemical blood tests. High FDG (fluorodeoxyglucose) involvement in the mediastinal lymph nodes during PET-CT was considered to cause mediastinal lymph node metastasis (We considered lymph node involvement with a SUVmax value of 3 and above as suspected metastatic). For the cases with suspected mediastinal lymph node metastasis, mediastinoscopy was performed for mediastinal lymph node sampling.

Postoperative pathological staging was performed in accordance with the 8th edition of the TNM staging system. Patients were followed up for 1-32 months.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. The descriptive analyses were presented as medians and interquartile ranges (IQR) for the non-normally distributed and ordinal variables respectively. The Kruskal-Wallis test was used to compare the continuous data between the groups, and the Chi-square test was used to compare the categorical data. For investigating the associations between non-normally distributed and ordinal variables, the correlation coefficients and their significance were calculated using the Spearman's test. A p value of <0.05 was considered to show a statistically significant result.

RESULTS

A total of 83 patients who underwent lung resection for malignancy between March 2019 and September 2021 were retrospectively examined. The patients had a median age of 62 years (IQR: 13 [22-77]). The number of male and female patients was 71 and 12, respectively. Of the masses detected, 34 were in the left lung and 49 in the right lung. A total of seven patients received preoperative neoadjuvant chemotherapy. Systematic lymph node dissection was performed in all the patients who had undergone lung resection. Prior to the resection, mediastinoscopy was performed in three patients for lymph node sampling and frozen-section investigation. The distribution of the surgical resections performed is shown in Table 1. The postoperative stages of the patients are shown in Table 2 and 3.

In our study, based on age, the relapse and survival assessment was conducted in two groups where they were divided into groups of patients aged under and over 70. The median survival for those under 70 years was found to be 12 months (IQR=13.5), whereas it was found to be 5 months (IQR=10.5) in the group who were 70 years and over. There were no any statistically significant difference between these two groups (p=0.60). Relapse was detected

in four (5.7%) patients under the age of 70, whereas none of the patients aged 70 and over developed relapse. There

was no statistically significant difference between these two age groups in terms of relapse ($p=1.000$).

Table 1. Distribution by Resection Type.

Operation Type	Number of Patients
Right Lung Lower Lobe Wedge Resection	1
Combination of Right Lung Upper Lobe Wedge Resection and Chest Wall Resection	1
Lower Right Lobectomy	8
Combination of Lower Right Lobectomy and Chest Wall Resection	2
Bilobectomy Inferior	2
Bilobectomy Superior	3
Upper Right Bronchovascular Sleeve Lobectomy	1
Right Extended Pneumonectomy	1
Intermediate Bronchial Resection and Bronchoplasty/Reconstruction	1
Right Carinal Sleeve Pneumonectomy	2
Middle Lobectomy	1
Right Pneumonectomy	3
Upper Right Sleeve Lobectomy	2
Combination of Upper Right Sleeve Lobectomy and Middle Lobectomy	1
Upper Right Lobectomy	17
Combination of Upper Right Lobectomy and Chest Wall Resection	4
Upper Left Lobe Wedge Resection	1
Lower Left Lobectomy	9
Combination of Lower Left Lobectomy and Chest Wall Resection	1
Left Pneumonectomy	7
Upper Left Lobectomy	14
Combination of Upper Left Lobectomy and Chest Wall Resection	1
Total	83

Table 2. Distribution of patients by stage.

Stage	Number of patients	Survival rate	Median survival
1A1	5	95.7%	15 months (IQR = 18)
1A2	11		
1A3	7		
1B	9	100%	12 months (IQR = 10)
2A	6	100%	14 months (IQR = 11)
2B	24	91.7%	9.5 months (IQR = 15.75)
3A	17	82.4%	13 months (IQR = 11)
3B	4	50%	4.5 months (IQR = 6.5)
Total	83	90.36%	12 months (IQR=14)

Table 3. Distribution by T and N stage.

T stage	Number of patients	N stage	Number of Patients
T1a	5	N0	53
T1b	13		
T1c	11		
T2a	12	N1	19
T2b	17		
T3	15		
T4	10	N3	11
Total	83	Total	83

Relapse was detected in 5.6% of the male patients, whereas no relapse was detected in the female patients. There was no statistically significant difference in survival and relapse rates by gender ($p=0.595$, $p=0.999$ respectively).

Relapse was detected in four patients (5.2%) who did not receive neoadjuvant chemotherapy, whereas none of the patients receiving neoadjuvant chemotherapy were found

to relapse. However, the incidence rate of recurrence was not statistically different between these two groups ($p=0.999$). When the patients with relapse were further evaluated, it was observed that three patients were in stage 3a, whereas one in stage 1a3 (Table 4).

The recurrence ($p=0.281$) and survival ($p=0.014$) rates did not statistically differ based on the operation method. The patients undergoing pneumonectomy had a median survival of 8 months (IQR=9), the patients undergoing lobectomy had a median survival of 12 months (IQR=13.5), and those undergoing wedge resection had a median survival of 28 months. The incidence rate of recurrence ($p=0.999$) and the survival rate ($p=0.707$) also did not differ based on the operation side.

Table 4. Distribution of patients with relapse and stage and survival times of patients receiving neoadjuvant chemotherapy.

Distribution of patients with relapse	Stage	Survival Time (month)
Patient		
Patient 1	1a3	20
Patient 2	3a	14
Patient 3	3a	6
Patient 4	3a	Alive (14 months)
Stage and survival times of patients receiving neoadjuvant chemotherapy	Stage	Survival Time (month)
Patient		
Patient 1	1a2	26
Patient 2	2b	25
Patient 3	2b	24
Patient 4	3a	24

The incidence rates of recurrence did not statistically significantly differ among the stage groups ($p=0.212$). The incidence rates of recurrence did not statistically significantly differ between the group of patients who underwent mediastinoscopy and the one that did not ($p=1.000$). Survival in stage 3B was statistically significantly shorter than in other stages ($p=0.048$) (Table 2).

Among the patients included in our study, 49.39% ($n=41$) had squamous cell carcinoma, 32.53% ($n=27$) had adenocarcinoma, 1.2% ($n=1$) had small cell carcinoma, and 16.88% had other types of cancer. Statistical analyses for the survival and incidence data were then performed in these groups. The group of squamous cell carcinoma patients had a median survival of 9 months (IQR=10), whereas the adenocarcinoma group had a median survival of 16 months (IQR=12.0) and the group of other lung malignancies had a median survival of 9 months (IQR=11.25). The survival rates of these pathologically grouped patients were not statistically different ($p=0.077$).

When the pathological groups were evaluated for relapse, three (7.3%) patients with squamous cell carcinoma and one (3.7%) patient with adenocarcinoma were found to develop relapse and the group of other lung malignancies did not develop relapse. The pathological groups did not show any statistical difference in terms of incidence rates of relapse ($p=0.51$).

The median survival was 24 months (IQR=17) in patients receiving neoadjuvant chemotherapy and 12 months (IQR=13) in patients who did not receive neoadjuvant chemotherapy. There was no statistical difference between the groups in terms of survival rates ($p=0.999$).

Of the total number of patients who continued their routine postoperative follow-up, four patients developed recurrence and 79 continued their follow-up without any recurrence. Of the patients who underwent lung resection, eight (9.6%) patients died within the first postoperative 2-year period. Of these eight patients, three had relapses and one died of coronavirus infection in the postoperative 3rd week, whereas the remaining patients died due to comorbidities. The mean survival period of these eight patients was 14.6 months (7–20 months).

DISCUSSION

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide. Although tobacco use is the primary risk factor that accounts for 80%–90% of all lung cancer diagnoses, there are non-smoking risk factors as well.^{8,9} All the patients included in this study had a history of tobacco use (This is a retrospective study, it was coincidental that all patients were smokers).

The incidence rate of lung cancer is higher among men than women across the world.⁸ In the present study, the male-to-female ratio was found to be 71 to 12, which was consistent with the literature.

Although upto 20% of patients with early-stage NSCLC are considered to be medically inoperable at the time of diagnosis, surgical resection is a curative treatment method in stage I NSCLC cases.^{9,10} The patients with stage I NSCLC who receive medical or surgical treatment have an overall survival rate of 43%–73%, whereas the 5-year survival rate is 6% in the group of untreated patients.¹¹

The incidence of lung cancer remains low in the fourth

decade and peaks in the 6th–8th decade range.¹² Our patients had a median age of 62 years (IQR=13) and an age range of 22–77 years. Cough is the most common symptom in 50%–75% of the patients and is followed by hemoptysis, chest pain, and shortness of breath.¹³ Among the symptoms reported by our patients at the time of admission, cough was the most common complaint followed by chest pain.

The most common pathological type of NSCLC is adenocarcinomas, which accounts for approximately 40% of lung cancers,^{14–15} whereas squamous cell carcinomas account for 25%–30%.¹⁵ Large cell cancers constitute for approximately 5%–10% of all lung cancers.¹⁴ It was noted that the distribution of our patients is different from the ones present in the literature. This difference is attributed to the small number of patients and the fact that all our patients were smokers.

For a patient with stage I or II NSCLC, surgical resection remains the preferred treatment provided that the patient is functionally operable. Surgical resection can be performed for the treatment of patients with clinical stage IIIb and stage IV disease only if the surgery achieves R0 resection. Chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy treatments are used in cases of inoperable patients.^{16–18}

Lobectomy is considered as the optimal surgical treatment method.^{19,20} However, few studies have reported that selected patients with lung cancer who had a residue of ≤ 2 cm with no lymph node involvement have long-term survival after wedge resection or segmentectomy.^{21,22} In another study reporting 192 patients with malignancy who underwent pneumonectomy, the 5-year overall survival was 35.9%.²³ We think that the reason why upper lobe tumors are mostly seen in our series is the frequent occurrence of infective lung diseases (eg, tuberculosis, etc.) in our country and the formation of scarring.

The 5-year survival rate of lung cancer is approximately 10%–20%; however, it varies among operated patients depending on the stage of the disease and the healthcare center. Regardless of the stage, patients who are operated for NSCLC have an overall 5-year survival rate of 20%–70%.^{5–7} In our study, the operated patients were found to

have a median survival of 12 months (IQR=14). The overall survival rate was 90.36%, whereas the overall recurrence rate was 4.8%.

In a study by Ferguson et al.²⁴ the group of patients in which pneumonectomy was performed were found to have more advanced T stage, N stage, and general stage compared to those who underwent a lobectomy/bilobectomy. In the same study, the overall operative mortality, overall median and 5-year survival rates was higher in the pneumonectomy group than in the lobectomy/bilobectomy group. In a study comparing two different surgical approaches (i.e., segmentectomy and lobectomy) performed on patients with clinical T1aN0M0 NSCLC, the two approaches did not significantly differ in terms of overall survival.¹⁹

Although various parameters, such as age, gender, pathological type, and location of the tumor are examined and compared, according to the available data on the long-term survival of surgical patients, it is known that the only parameter that affects survival is the pathological stage of the patient. Based on the investigation here, it can be interpreted that the principal parameter affecting the survival times of the patients is the pathological stage.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Approval for this study was obtained from the Ankara City Hospital No. 1 Clinical Research Ethics Committee (25.06.2020 dated and E1-20-817 numbered).

Authors' Contributions

Concept/Design: Kİ, MŞİ, İAÇ, ÖÖY, NK. Data Collection and/or Processing: MŞİ, İAÇ, ÖÖY. Data analysis and interpretation: Kİ, MŞİ, NK. Literature Search: Kİ, İAÇ, NK. Drafting manuscript: Kİ, ÖÖY. Critical revision of manuscript: NK. Supervisor: NK.

REFERENCES

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H. et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25.676.887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
2. Martin J, Ginsberg RJ, Venkatraman ES. et al. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):1989-1995.
3. Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM. et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(6):1813-1821.
4. Gourcerol D, Scherpereel A, Debeugny S. et al. Relevance of an extensive follow-up after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1357-1364.
5. Endo C, Sakurada A, Notsuda H. et al. Results of long-term follow-up of patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(4):1061-1068.
6. Westeel V, Choma D, Clément F. et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(4):1185-1190.
7. Yue D, Gong L, You J et al. Survival analysis of patients with non-small cell lung cancer who underwent surgical resection following 4 lung cancer resection guidelines. *BMC Cancer*. 2014;14:422.
8. Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(10):1563-1579.
9. Mehta HJ, Ross C, Silvestri GA. et al. Evaluation and treatment of high-risk patients with early-stage lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):783-797.
10. Vest MT, Herrin J, Soulos PR. et al. Use of new treatment modalities for non-small cell lung cancer care in the Medicare population. *Chest*. 2013;143(2):429-435.
11. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S. et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2nd ed. *Chest*. 2007;132(3):234-242.
12. Kratzke R, Franklin MJ. Lung cancer epidemiology. Schwab M, ed.: *Encyclopedia of Cancer*. Berlin, Germany: Springer; 2011:2100-2104.
13. Kocher F, Hilbe W, Seeber A. et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193-200.
14. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1623-1640.
15. Travis WD, Brambilla E, Burke AP. et al. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1240-1242.
16. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-264.
17. Gilligan D, Nicolson M, Smith I. et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007;369(9577):1929-1937.
18. Felip E, Rosell R, Maestre JA. et al. Spanish Lung Cancer Group. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3138-3145.
19. Khullar OV, Liu Y, Gillespie T. et al. Survival After Sublobar Resection versus Lobectomy for Clinical Stage IA Lung Cancer: An Analysis from the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2015;10(11):1625-1633.
20. Billmeier SE, Ayanian JZ, Zaslavsky AM. et al. Predictors and outcomes of limited resection for early-stage non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(21):1621-1629.
21. Kodama K, Higashiyama M, Okami J. et al. Oncologic Outcomes of Segmentectomy Versus Lobectomy for Clinical T1a N0 M0 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):504-511.
22. Kodama K, Doi O, Higashiyama M. et al. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114(3):347-353.
23. İnan, K., İnan, M. Ş., Bıçakçıoğlu, P. et al. The surgical management in pneumonectomy cases for lung cancer treatment. *Curr Thorac Surg*. 2020;5(2):64-70.
24. Ferguson MK, Karrison T. Does pneumonectomy for lung cancer adversely influence long-term survival? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(3):440-448.

Covid-19 Vaccine Acceptance Among Parents: Are They Willing to Vaccinate Their Children?

Ebeveynlerin Covid-19 Aşı Kabulü: Çocuklarını Aşılatmaya İstekliler mi?

Ali GÜNGÖR¹  Aytac GÖKTUĞ¹  Betül ÖZTÜRK¹  Muhammed Mustafa GÜNEYLIOĞLU¹ 

Raziye Merve YARADILMIŞ¹  İlknur BODUR¹  Aysun TEKELİ¹ 

Can Demir KARACAN¹  Nilden TUYGUN¹ 

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ebeveynlerin çocuklarına COVID-19 aşısı yaptırma isteklerini ve bu kararı etkileyen faktörleri değerlendirmektir.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışma prospektif, kesitsel ve tanımlayıcı bir anket çalışması olarak yapılmıştır. Ebeveynlerle COVID-19 aşısı ile ilgili sorulardan oluşan bir anket yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 180'i (%30.4) erkek, toplam 592 ebeveyn dahil edildi ve ortalama yaş 34.14±7.42 yıldı. Çocuklarını aşılatmaya istekli 257 (%43.4) ebeveyn vardı. Anne babanın eğitim düzeyinin yüksek olması (p=0.022), ailenin aylık gelirinin yüksek olması (p=0.006) ve erkek cinsiyet (p=0.002) çocuklarına aşı yaptırma isteklerinin yüksek olması ile ilişkilendirildi. İki yüz yirmi iki ebeveyn aşının yerli veya yabancı kaynaklı olmasına göre kararlarının değişebileceğini, bu ebeveynlerden 215'i (%96.85) ise yerli aşıları tercih edeceğini belirtmişti. Aşı yaptırma konusundaki tereddüt veya reddetme nedenleri arasında en sık sebepler: olası yan etkilerden korkma ve aşının yabancı kaynaklı olmasıydı.

Sonuç: Ebeveynlerin çocuklarına COVID-19 aşısı yaptırma konusundaki tereddütleri veya reddetme durumları yüksektir. Halk sağlığı yetkilileri aşının önemi konusunda halkı bilgilendirmeli ve yerli aşı üretimi teşvik edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: aşı kararsızlığı; aşı reddi; pandemi

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to evaluate the willingness of parents to allow their children to receive a COVID-19 vaccine and the factors affecting the decision.

Materials and Methods: This study was conducted as a prospective, cross-sectional and descriptive survey study. A survey consisting of questions about the COVID-19 vaccination was conducted with parents.

Results: The study included 592 parents, 180 (30.4%) male, and the mean age was 34.14±7.42 years. There were 257 (43.4%) parents would vaccinate their children. A high level of education of parents (p=0.022), a high monthly income of the family (p=0.006), and male gender (p=0.002) were associated with high willingness to vaccinate their children. Two hundred twenty two parents stated that their decision may change depending on whether the vaccine is of domestic or foreign origin, and 215 (96.85%) of them stated that they would prefer domestic vaccines. The most frequent reasons for vaccine hesitancy or refusal to their children were: fear of possible side effects and it being a foreign vaccine.

Conclusion: The hesitancy or refusal of parents to vaccinate their children with the COVID-19 vaccine is high. Public health authorities should inform the public about the importance of vaccination and domestic vaccine production should be encouraged.

Keywords: pandemic; vaccine refusal; vaccine hesitancy

Received: 31.05.2022; Accepted: 17.02.2023

¹ Department of Pediatric Emergency Medicine, Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Türkiye.

Corresponding Author: Ali Güngör, Department of Pediatric Emergency Medicine, Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Türkiye. e-mail: gungoral19@gmail.com

How to cite: Güngör A, Göktaş A, Öztürk B, Güneylioğlu MM, Yaradılmış RM, Bodur İ, Tekeli A, Karacan CD, Tuygun N. Covid-19 vaccine acceptance among parents: are they willing to vaccinate their children?. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):225-230. DOI: 10.46332/aemj.1124018

INTRODUCTION

Affecting the whole world, the novel coronavirus disease (COVID-19) was declared a pandemic on March 11, 2020 by the World Health Organization. While appropriate treatment protocols are being developed, vaccination studies are ongoing. There are vaccines phase 3 clinical trials have been completed and a rapid community vaccination has begun in many countries.¹⁻³ The end of the pandemic may be due to the effective vaccination of a large part of the society, including children.³⁻⁵

People's decisions and willingness to vaccinate may vary. Vaccine hesitancy or refusal has been an increasingly important public health problem all over the world in recent years.^{6,7} Currently, studies that evaluate people's willingness against a COVID-19 vaccine are underway, but little is known about parents' acceptance of the COVID-19 vaccine their children.^{8,9} It has been determined that there are many socioeconomic and cultural factors that affect vaccination refusal or hesitancy. Parents' main reasons for vaccine refusal or hesitancy were cited as a lack of trust in healthcare professionals and vaccine companies, fear of complications from the vaccine, the thought that there are harmful chemicals in the vaccine, news about the harm of vaccines from social media and the internet, and insufficient knowledge about infectious diseases.¹⁰⁻¹²

The aim of this study was to evaluate the willingness of parents to allow their children to receive a COVID-19 vaccine and the factors affecting the decision.

MATERIALS and METHODS

Study Design

This study was conducted as a cross-sectional and descriptive survey study in a tertiary pediatric hospital in Ankara, Turkey between January 25 and February 10, 2021. Parents who brought their children to the pediatric emergency department were asked to answer questions in a questionnaire on a completely voluntary basis. Participants were guaranteed that participation was voluntary, that refusal would have no effect on them, the survey would not collect personal contact information or identification, and the data would be kept strictly confidential and only be used for

research purposes. The questionnaire was conducted by a pediatric emergency physician face-to-face, with the doctor and the participant wearing a face mask, following social distancing rules.

Questionnaire Features and Study Protocol

Parents' gender, age, educational status, chronic disease history, number of children, and age of the child brought to the examination were recorded. Parental age was divided into three groups as 18-30 years, 31-40 years, and 41 years and above. Parents' educational status were divided into four groups: illiterate, primary school graduate, high school graduate, and having received a university/master degree. The monthly income of the family was divided into three groups as low, mild, and high income (according to the minimum wage). Participants were asked about the state of concern that their child currently has COVID-19 disease (not worried, worried, very worried). Participants were asked if they or their immediate relatives had had COVID-19 previously.

The main questions were: "If a vaccine against the coronavirus becomes available for you, would you get vaccinated?" (yes/ not sure/ no) and "If a vaccine against the coronavirus becomes available for your child, would you vaccinate your child?" (yes/ not sure/ no). If the answer from parents were "not sure" or "no," the reasons for this decide were probed (by giving options and asking open-ended questions). Parents whose answer is 'no or not sure' about their child's vaccination; a further question asked: "Does the vaccine's country of origin (domestic / foreign) affect your decision?". It was recorded whether the parents had gotten the routine vaccinations in the national vaccination calendar for their children.

It was attempted to determine the relationships between the participants' acceptance to receive the COVID-19 vaccine for their children and their gender, age, educational status, monthly income of their family, child's and parents' chronic disease history, the level of concern about their child getting COVID-19, their and their immediate relative's history of getting COVID-19.

Approval for this study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of SBU Ankara Dr Sami Ulus

Gynecology and Childhood Health and Diseases Training and Research Hospital (21/01/2021 dated and E21/01-84 numbered).

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted with SPSS 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). For descriptive statistics, categorical variables are expressed as number (n) and percentage (%), and continuous variables are expressed as mean (\pm) standard deviation. The relationship between the acceptance to vaccinate their child and other parameters was evaluated with χ^2 tests. The value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

The study included 592 parents, 180 (30.4%) male and 412 (69.6%) female, with a mean age of 34.14 ± 7.42 years. The mean age of the men was 36.52 ± 6.69 years, while women were aged 33.11 ± 7.49 years. The mean age of the children brought in for an examination was 56.91 ± 55.3 months, and 105 (17.7%) of the 592 children had chronic diseases.

Table 1. The sociodemographic characteristics of the parents' and their answers.

Variables	n (%)
Parents' gender	
male	180 (30.4)
female	412 (69.6)
Parents' age	
18 - 30 years	208 (35.1)
31 - 40 years	275 (46.5)
≥ 41 years	109 (18.4)
Education level	
illiterate	13 (2.2)
primary school graduates	206 (34.8)
highschool graduates	199 (33.6)
university-master graduates	174 (29.4)
Parents' chronic illness (yes)	92 (15.5)
Child's Chronic illness (yes)	105 (17.7)
Monthly income level	
low	151 (25.5)
middle	396 (66.9)
high	45 (7.6)
Worry about your child currently having COVID-19	
not worried	301 (58.8)
worried	201 (34)
very worried	90 (15.2)

Of the parents, 186 (31.4%) had only one child, 174 (29.4%) were university and graduate school graduates, 92

(15.5%) had a chronic disease, and 151 (25.5%) had a low monthly income. While 113 of the parents (19.1%) had had COVID-19, there were 273 (46.1%) that had an immediate relative who had had COVID-19. Sociodemographic characteristics of the parents' and their answers are shown in Table 1.

To the question: "If a vaccine became available for you, would you get vaccinated?" 324 (54.7%) of the parents answered yes, 120 (20.3%) answered no, and 148 (25%) answered not sure. To the question: "If a vaccine becomes available for your child, would you get your child vaccinated?" 257 of the participants (43.4%) said yes, 158 (26.7%) no, and 177 (29.9%) not sure (Table 2). Of the 324 parents who were willing to vaccinate themselves, 255 (78.7%) of them would vaccinate their child, 45 (13.9%) of them were not sure, and 24 (7.4%) of them would not vaccinate their child. Three hundred thirty five participants were answer about vaccinate their children 'not sure or no'; 222 (66.3%) of them stated that their decisions may change depending on whether the vaccine is domestic or foreign. While 215 (96.85%) participants preferred domestic vaccines, 7 (3.15%) participants stated that they would prefer foreign vaccines (except Chinese-originating).

Table 2. Parents' willingness to get a COVID-19 vaccine.

If a vaccine becomes available for you, would you get vaccinated?			
Parents	Yes n (%)	No n (%)	Not sure n (%)
Father	115 (63.9)	34 (18.9)	31 (17.2)
Mother	209 (50.7)	86 (20.9)	117 (28.4)
Total	324 (54.7)	120 (20.3)	148 (25.0)
If a vaccine becomes available for your child, would you get vaccinated your child?			
Father	95 (52.8)	48 (26.7)	37 (20.6)
Mother	162 (39.3)	110 (26.7)	140 (34.0)
Total	257 (43.4)	158 (26.7)	177 (29.9)

When the factors affecting the willingness of parents to get vaccinated were evaluated, it was observed that fathers were more willing than mothers to get their children vaccinated for COVID-19. While 95 (52.8%) of the fathers stated that they would vaccinate their children for COVID-19, 162 (39.3%) of the mothers stated that they would vaccinate their children ($p=0.002$). While 54.6% of parents with a 'university-master graduate' will have their child vaccinated, this rate is 41.7% for 'high school graduate', 36.4% for 'primary school graduate' and 30.8% for 'illiterate'. Parents with a high level of education were more

willing to vaccinate their children ($p=0.022$). While 35.1% of parents with a 'low monthly income' will have their children vaccinated, 43.9% of the 'middle income' and 66.7% of the 'high monthly income' would have their children vaccinated. ($p=0.006$). There was no significant difference between other factors and parents' vaccine acceptance of their children.

While 584 (98.6%) of the parents had had the routine vaccines administered to their children, 8 (1.4%) stated that

Table 3. The reasons parents would refuse or hesitate to vaccinate their children against COVID-19.

Reason*	n (%)
Fear of side effects	223 (37.7)
Because it is a foreign vaccine	160 (27.0)
Not knowing the exact effectiveness of the vaccine	148 (25.0)
The vaccine contains components harmful to the human body	135 (22.8)
COVID-19 is mild in children and is not an illness to fear	67 (11.3)
Because I have had COVID-19	20 (3.3)
Religious reasons	9 (1.5)
Because it is a domestic vaccine	4 (0.7)
Before the government officials vaccinated, I will not get vaccinated	2 (0.3)
They will play with our genes with the vaccine	2 (0.3)
My child has a chronic illness, I do not want them to be vaccinated	1 (0.2)
My child is still breastfeeding	1 (0.2)

* Some participants gave more than one answer

DISCUSSION

Since COVID-19 began affecting the whole world, vaccination studies have accelerated. Recently, studies have been carried out to evaluate people's decisions to vaccinate in the event of a proven COVID-19 vaccine. Vaccination acceptance rates vary between countries. The acceptance rate was reported to be 80% among participants in a study in England, 80% in Denmark, 86.1-91.3% in China, 64.7% in Saudi Arabia, and 58.9-62% in France.¹³⁻¹⁵ In our study, 324 (54.7%) participants stated that they would receive the vaccine, 120 (20.3%) stated that they would not, and 148 (25%) were not sure. The relatively low rate of vaccine acceptance compared to other studies may be due to the difference in times the studies were conducted, the difference in the sustainability of the health services during the pandemic period, the variations in the main question asked (e.g., yes or no, yes/no/not sure), and the capacity of countries to produce their own vaccines.

The percentage of parents with willingness to have their children vaccinated also differ in studies. In a study conducted in China, 72.6% of parents stated that they would have their children vaccinated for COVID-19, while in a multinational study involving six countries (the United

they did not have routine vaccinations for their children. The most frequent reasons parents stated that they would refuse or hesitate to vaccinate their child against COVID-19 were: fear of possible side effects ($n=223$), because it is a foreign vaccine ($n=160$), not knowing the exact effectiveness of the vaccine ($n=148$), and the vaccine contains components harmful to the human body ($n=135$). Reasons parents would refuse or hesitate to vaccinate against COVID-19 vaccine are shown in Table 3.

States, Canada, Israel, Japan, Spain, and Switzerland) 65.2% of parents stated that they would have their children vaccinated.^{16,17} In our study, 257 (43.4%) parents stated that they would vaccinate their children, 158 (26.7%) stated that they would not, and 177 (29.9%) were undecided. Of these differences between countries, it was thought that it depends on the socioeconomic and cultural characteristics of the countries and the impact of health services during the pandemic period.

There are many factors that affect parents' vaccination decision. Studies have shown that many factors, such as the education level of the parents, the monthly income of the family, the age and gender of the parents, and whether the child has a chronic disease affects the vaccination decision.^{11,16-18} In a multinational study, a greater willingness was found to be associated with an older age of the parents, concern that the child currently has COVID-19, and the father completing the questionnaire.¹⁷ In a study conducted in China, no significant relationship was found between parental gender, education level, parental age, monthly income, and vaccination of their child.¹⁶ In our study, a high level of parental education, a high monthly income of the family, and the father completing the questionnaire were associated with significantly higher vaccine acceptance. Differences in results may be due to differences in the

number of participants, gender distribution, and socioeconomic status.

Another important factor in the decision to vaccinate is the country of origin of the vaccine. Studies have found that the rate of accepting domestically-produced vaccines is higher.¹³ Yiğit et al.¹⁹ reported that 62.6% of parents were willing to have a domestic vaccine, while only 33.9% were willing to have a foreign vaccine. In our study, 335 participants were asked about vaccinate their children 'not sure or no'; 222 (66.3%) of them stated that their decisions may change depending on whether the vaccine is domestic or foreign. While 215 (96.85%) participants preferred domestic vaccines, 7 (3.15%) participants stated that they would prefer foreign vaccines (except Chinese-originating). Accordingly, we hypothesize that domestic vaccine production will significantly increase vaccine acceptance.

Parents may have different reasons for vaccine refusal or hesitancy. Although reasons differ between countries, the most common reasons are: fear of side effects, safety, effectiveness, and thinking there are harmful substances in the vaccine.^{13,17-20} In our study, the most frequent reasons were: fear of possible side effects, because it is a foreign vaccine, and not knowing the precise effectiveness of the vaccine. Our results were generally compatible with the literature: since there is no domestic COVID-19 vaccine available from our country at the phase 3 clinical trial stage, the opposition to foreign vaccines was high.

Our study had some limitations. These included single center data, a limited number of participants, and being conducted in only one city in our country. However, we think that this study will contribute to the literature as it reflects the Turkish parents' decision to get their children vaccinated against COVID-19.

In conclusion, 54.7% of the parents were willing to be vaccinated, while 43.4% were willing to vaccinate their children. Knowing the reasons for vaccine refusal or hesitancy is extremely important in terms of ensuring herd immunity and ending the pandemic. Public health authorities should inform the public about the importance of vaccination and domestic vaccine production should be encouraged.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Acknowledgement

The authors gratefully acknowledge Scribendi (www.scribendi.com) for English language editing.

Ethics Committee Permission

Approval for this study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of SBU Ankara Dr Sami Ulus Gynecology and Childhood Health and Diseases Training and Research Hospital (21/01/2021 dated and E21/01-84 numbered).

Authors' Contributions

Concept/Design: AG, AG, CDK, NT, RMY. Data Collection and/or Processing: AG, AG, BÖ, MMG, İB, AT. Data analysis and interpretation: AG, BÖ, İB, RMY, CDK. Literature Search: AG, RMY, NT, CDK, BÖ, İB. Drafting manuscript: AG, MMG, NT. Critical revision of manuscript: AG, AG, MMG, NT.

REFERENCES

1. Forni G, Mantovani A; COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. COVID-19 vaccines: Where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ.* 2021;28(2):626-639.
2. Li DD, Li QH. SARS-CoV-2: Vaccines in the pandemic era. *Mil Med Res.* 2021;8(1):1.
3. Chen M, Yuan Y, Zhou Y, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Poverty.* 2021;10(1):1-12.
4. Anderson EJ, Campbell JD, Creech CB, et al. Warp speed for COVID-19 vaccines: Why are children stuck in neutral? *Clin Infect Dis.* 2020;73(2):336-340.
5. Bartsch SM, O'Shea KJ, Ferguson MC, et al. Vaccine efficacy needed for a COVID-19 coronavirus vaccine to prevent or stop an epidemic as the sole intervention. *Am J Prev Med.* 2020;59(4):493-503.
6. Dubé E, Gagnon D, MacDonald N, et al. Underlying factors impacting vaccine hesitancy in high income countries: A review of qualitative studies. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(11):989-1004.
7. Goldman RD, Marneni SR, Seiler M, et al. Caregivers' willingness to accept expedited vaccine research during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey. *Clin Ther.* 2020;42(11):2124-2133.
8. Kreps S, Prasad S, Brownstein JS, et al. Factors associated with us adults' likelihood of accepting COVID-19 vaccination. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2025594.

9. Harrison EA, Wu JW. Vaccine confidence in the time of COVID-19. *Eur J Epidemiol.* 2020;5(4):325-330.
10. Özceylan G, Toprak D, Esen ES. Vaccine rejection and hesitation in Turkey. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(5):1034-1039.
11. Harmsen IA, Mollema L, Ruiter RA, et al. Why parents refuse childhood vaccination: a qualitative study using online focus groups. *BMC Public Health.* 2013;13:1183.
12. Khubchandani J, Sharma S, Price JH, et al. COVID-19 Vaccination hesitancy in the United States: A rapid national assessment. *J Community Health.* 2021;46(2):270-277.
13. Lin C, Tu P, Beitsch LM. Confidence and receptivity for COVID-19 vaccines: A rapid systematic review. *Vaccines (Basel).* 2020;9(1):16.
14. Al-Mohaithef M, Padhi BK. Determinants of COVID-19 vaccine acceptance in Saudi Arabia: A web-based national survey. *J Multidiscip Healthc.* 2020;13:1657-1663.
15. Neumann-Böhme S, Varghese NE, Sabat I, et al. Once we have it, will we use it? A European survey on willingness to be vaccinated against COVID-19. *Eur J Health Econ.* 2020;21(7):977-982.
16. Zhang KC, Fang Y, Cao H, et al. Parental acceptability of COVID-19 vaccination for children under the age of 18 years: Cross-Sectional online survey. *JMIR Pediatr Parent.* 2020;3(2):e24827.
17. Goldman RD, Yan TD, Seiler M, et al. Caregiver willingness to vaccinate their children against COVID-19: Cross sectional survey. *Vaccine.* 2020;38(48):7668-7673.
18. Pogue K, Jensen JL, Stancil CK, et al. Influences on attitudes regarding potential COVID-19 vaccination in the United States. *Vaccines (Basel).* 2020;8(4):582.
19. Yigit M, Ozkaya-Parlakay A, Senel E. Evaluation of COVID-19 vaccine refusal in parents. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(4):e134-e136.
20. Wang Q, Xiu S, Zhao S, et al. Vaccine Hesitancy: COVID-19 and influenza vaccine willingness among parents in Wuxi, China-A cross-sectional study. *Vaccines (Basel).* 2021;9(4):342.

Protective Effects of Rosuvastatin on Kidney in Experimental Hypertension Rats Models

DeneySEL Hipertansiyon Oluşturulan Sıçanlarda Rosuvastatinin Böbrek Üzerine Koruyucu Etkileri

Elif ONAT¹ ID Ahmet TÜRK² ID Nevin KOCAMAN³ ID

ÖZ

Amaç: Hipertansiyon, son dönem böbrek hastalığına ulaşan hastaların yaklaşık %30'undan sorumludur. Statin tedavisinin böbrek hastalığı gelişme riskini azalttığı bilinmektedir. Bu çalışmada, L-arginin analogu N-Nitro-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) kullanılarak hipertansiyon oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusunda kaspaz-3 ve fibrillin1 (FBN1) üzerindeki değişikliklere bakılarak, hipertansiyonun bu moleküller üzerinde oluşturduğu değişiklikleri rosuvastatinin ne şekilde etkilediği araştırıldı.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmada, 200-220 g ağırlığında 18 adet Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta 6 hayvan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı (1.Kontrol, 2.Hipertansiyon, 3.Rosuvastatin). Hipertansiyon oluşturmak için sıçanlara 7 hafta boyunca nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü L-NAME içme suyuna karıştırılarak verildi. İkinci hafta sonrasında rosuvastatin (10 mg/kg/gün) 5 hafta boyunca oral gavaj ile verildi. Kan basıncı değerleri 0, 14, 28 ve 42. günlerde tail-cuff yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Deney bitiminde tüm sıçanlar dekapite edilerek böbrek dokularında kaspaz-3 ve FBN1 düzeyleri immunohistokimyasal yöntemle değerlendirildi.

Bulgular: Kan basınçları hipertansiyon grubunda kontrolle kıyaslandığında 14, 28, 42. günlerde anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.001). Rosuvastatin 28. ve 42. günde anlamlı olmayan bir azalmaya sebep oldu. Kontrol grubuyla kıyaslandığında hipertansiyon grubunda kaspaz-3 (p=0.001) ve FBN1 (p=0.001) immünreaktivitesinin istatistiksel düzeyde anlamlı bir seviyede arttığı görüldü. Hipertansiyon grubu ile kıyaslandığında rosuvastatin verilen grupta ise, kaspaz-3 (p=0.031) ve FBN1 (p=0.030) immünreaktivitesi anlamlı azaldı. Ancak, kontrol grubuna göre rosuvastatin grubunda kaspaz-3 (p=0.036) ve FBN1 (p=0.041) immünreaktivitesinin arttığı izlendi.

Sonuç: Rosuvastatin kan basınçlarını anlamlı olarak düşürmese de, hipertansif böbrekler üzerine koruyucu etkisinde kaspaz-3 ve FBN1'in aracı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: fibrillin-1; kaspaz-3; l-name; statin

ABSTRACT

Purpose: Hypertension is responsible for approximately 30% of patients who reach end-stage renal disease. Statin is known to reduce the risk of developing kidney disease. In this study, the changes in caspase-3 and fibrillin1 in the kidney tissue of rats with hypertension using L-NAME were investigated along with how rosuvastatin affected the changes caused by hypertension on these proteins.

Materials and Methods: 18 Wistar Albino male rats weighing 200-220 g were used in the study. The rats were divided into 3 groups with 6 animals in each group (1.Control, 2.Hypertension, 3.Rosuvastatin).To induce hypertension, rats were given L-NAME for 7 weeks. After the second week, rosuvastatin was given by oral gavage for 5 weeks. Blood pressure values were evaluated on days 0, 14, 28, 42. At the end of the experiment, all rats were sacrificed and caspase-3 and fibrillin1 levels were evaluated.

Results: Blood pressures were found to be higher in the hypertension group on the 14th, 28th, and 42nd days (p=0.001). Rosuvastatin caused a decrease that was found to be insignificant at 28th, 42nd days. Caspase-3 (p=0.001), fibrillin1 (p=0.001) immunoreactivity were found to be increased in the hypertension group. Compared with the hypertension group, caspase-3 (p=0.031), fibrillin1 (p=0.030) immunoreactivity were decreased in the rosuvastatin group. However, caspase-3 (p=0.036) and fibrillin1 (p=0.041) immunoreactivity was increased in the rosuvastatin group compared to the control group.

Conclusion: Although rosuvastatin didn't significantly decrease blood pressure, it is thought that caspase-3 and fibrillin1 may mediate its protective effect on hypertensive kidneys.

Keywords: caspase-3; fibrillin-1; l-name; statin

Received: 22.12.2022; Accepted: 13.03.2023

¹Department of Medical Pharmacology and Clinical Pharmacology, School of Medicine, Adıyaman University, Adıyaman, Türkiye.

²Department of Histology and Embryology, School of Medicine, Adıyaman University, Adıyaman, Türkiye.

³Department of Histology and Embryology, School of Medicine, Fırat University, Elazığ, Türkiye.

Corresponding Author: Elif Onat, Department of Medical Pharmacology and Clinical Pharmacology, School of Medicine, Adıyaman University, Adıyaman, Türkiye. e-mail: conat@adiyaman.edu.tr

How to cite: Onat E, Türk A, Kocaman N. Protective effects of rosuvastatin on kidney in experimental hypertension rats models. Ahi Evran Med J. 2023;7(2): 231-237. DOI:10.46332/aemj.1222769

INTRODUCTION

Hypertension, a cardiovascular disease, manifests itself with a continuous increase in systemic arterial blood pressure, causing irreversible changes in the heart and arteries over time, leading to important cardiovascular complications such as acute myocardial infarction, left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, stroke, progressive kidney failure, retinopathy, and dissecting aortic aneurysm.¹ It has been reported that vasoactive mediators, endocrine factors, neural reflexes, oxidative stress, and endothelial dysfunctions in the vessels may be effective in the development of hypertension, as well as functional changes in the sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system.² Despite the presence of various preventive and therapeutic approaches, hypertension is still a disease that maintains its importance worldwide.^{3,4} Studies showing that cholesterol-lowering agents can reduce cardiovascular complications have gained momentum and rosuvastatin has anti-inflammatory, antiproliferative, antithrombotic, and antiatherogenic effects, improving endothelial dysfunction by reducing reactive oxygen production and increasing eNOS expression.⁵

Complications related to hypertension are very vital and kidney disease caused by ischemia is responsible for approximately 30% of end-stage renal disease patients.⁶ Various mechanisms have been implicated in the hypertensive kidney (e.g., oxidative stress, apoptosis, inflammation, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), kidney remodeling, and fibrosis), which impair mitochondrial integrity and function.^{5,7} However, the molecular mechanism responsible for kidney damage has not been fully elucidated yet.

Fibrillin1 (FBN1) is a 350-kDa glycoprotein found in many tissues such as fibrillin microfibrils, the ciliary layer of the eye, and the kidney glomerulus. Since it is flexible, the microfibrils of the elastic lamella are also effective in the expansion of the aorta.⁸ FBN1 is thought to affect the maintenance of wall integrity of central arteries and is a candidate protein for arterial stiffness.^{9,10} Caspase-3, on the other hand, is an effective protein in the apoptotic pathway and is activated in response to

cytotoxic drugs and plays a key role in tubular epithelial damage due to renal I/R.^{11,12}

In this study, caspase-3 and FBN1 levels in kidney tissue of rats with experimental hypertension given N-Nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME) and the effects of rosuvastatin on these proteins were investigated.

MATERIALS and METHODS

Chemicals

L-NAME was purchased from Sigma Aldrich (Inc.St. Louis, MO. U.S.A). Rosuvastatin (Rosuvas 10 mg Bilim Pharmaceuticals Industry and Trade Inc.) was dissolved in distilled water.

Animals and Treatments

The study was approved by Adiyaman University Experimental Animals Ethics Committee (28.04.2022-2022/026). A total of 18 Wistar Albino male rats with 200-220 g weight were housed under constant humidity and temperature conditions. Rats were maintained on a 12-hour light/dark cycle with standard laboratory rat chow. No animal deaths occurred during the study. Experiments were done in line with the Manual for the Care and Use of Laboratory Animals (DHEW Publication (NIH) 8523, 1985).

The rats were divided into 3 groups (6 in each group). For the development of hypertension, L-NAME 40mg/kg/day was given with drinking water.^{11,13}

I) Control group: The rats were not exposed to any drug administration; **II) Hypertension group:** L-NAME was administered for 7 weeks; **III) Rosuvastatin group:** L-NAME was for 7 weeks, plus rosuvastatin was given by oral gavage once daily (10mg/kg/day) for the last 5 weeks.¹⁴⁻¹⁶

Blood Pressure Measurements

The tail-cuff method was used to measure the systolic blood pressure (SBP) (Noninvasive Blood Pressure Measurement System (May, NIBP250) on experimental days 0, 14, 28, and 42. A total of 5 measurements were

made for each rat and then the average of these measurements was taken.^{11,13}

Surgical Applications

At the end of the 7th week, the subjects were decapitated. The abdomen and thorax were opened rapidly from the midline by taking blood samples. Kidney tissues were separated for histological studies, the remaining tissues were stored at -80°C.

Immunohistochemical Analysis

According to the immunohistochemical staining method, the Avidin-Biotin-Peroxidase (ABC) complex was applied with minor changes.^{17,18} Sections of 4-6 µm thickness were taken from the tissues blocked with this method and deparaffinized.

Primary antibodies caspase-3 (Rabbit polyclonal IgG, Abcam, ab184787, London, UK) and anti-FBN1 (Rabbit polyclonal IgG, Bios, bs 157R Bio Science, Inc. USA) diluted 1/200 with the Thermo Scientific™ TP-015-HA commercial kits were used.

After AEC Chromogen was applied, staining was done with Mayer Hematoxylin and examined under a light microscope. The prepared preparations were monitored and photographed with Leica DM500 microscope (Leica DFC295).

Histoscore was established based on the prevalence (0.1: <25%, 0.4: 26-50%, 0.6: 51-75%, 0.9: 76-100%), and severity (0:no, +0.5: very little, +1: little, +2: moderate, +3:severe) of immunoreactivity in staining.

Histoscore = prevalence x severity

Table 1. Systolic blood pressure (mmHg) at days 0, 14, 28, and 42.

Groups	0th day	14th day	28th day	42nd day
Control	104.43±6.45	109.43±7.66	106.43±5.44	106±6.11
Hypertension	102.87±7.64	144.14±6.09a	147.12±4.73a	148.37±12.66a
Rosuvastatin	105±8.04	147.17±2.64a	142±3.46a	133.83±9.02a

Data are expressed as mean ± SD. a. Significant difference compared to control p<0.05.

Histological Findings

As a result of the observation of immunohistochemical staining for Caspase-3 and FBN1 immunoreactivity in kidney tissue under light microscopy;

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS software, version 25.0 (IBM Inc., Chicago, IL). Numerical data were given as median (minimum-maximum). The Shapiro-Wilk test was employed to examine whether the variables were normally distributed. The Kruskal-Wallis test was employed for overall comparison between more than two groups. Mann Whitney U test was used after Kruskal Wallis for comparison between paired groups. Statistical differences for blood pressures were calculated with the “one-way ANOVA” test in independent groups. Paired t test was used to evaluate the difference between the values of the same group at different time points. A value of p<0.05 was taken statistically significant.

Sample Size

In this study, the G power program ANOVA fixed effects procedure was used to calculate the sample sizes of the groups. When the effect size :0.950, statistical power (1 - β) : 0.90 and the significance level of 0.05 were accepted as bidirectional, the real power was determined as 0.90 and 6 subjects for each group, a total of 18 subjects.

RESULTS

Blood Pressures

SBP significantly increased on day 14 in groups given L-NAME (p=0.001). No significant differences were detected between the 14th, 28th, and 42nd-day blood pressures in these groups. SBP decreased in the rosuvastatin treatment group on days 28 and 42, although not significantly (Table 1).

Caspase-3 immunoreactivity; A statistically significant increase was found in hypertension (Figure 1b) (p=0.001) and rosuvastatin (Figure 1c) (p=0.036) groups when compared to the control (Figure 1a) group. Compared with the hypertension group, caspase-3 immunoreactivity

was statistically significantly decreased in the rosuvastatin group (p=0.031).

Caspase-3 immunoreactivity histoscores for all three groups are shown in Table 2.

Table 2. Caspase-3 and FBN1 Immunoreactivity histoscore.

Groups	Caspase-3 Immunoreactivity Median (min-max)	FBN1 Immunoreactivity Median (min-max)
Control	0.30 (0.20-0.45)	0.20 (0.20-0.40)
Hypertension	2.70 (1.80-2.70)	2.70 (1.20-2.70)
Rosuvastatin	0.80 (0.45-0.90)	0.60 (0.40-0.90)
P ^a	<0.001	<0.001

Values are given as median and min-max.

^a Compared to the control group.

^b Compared with the hypertension group (p<0.05)

*:Kruskal-Wallis Test

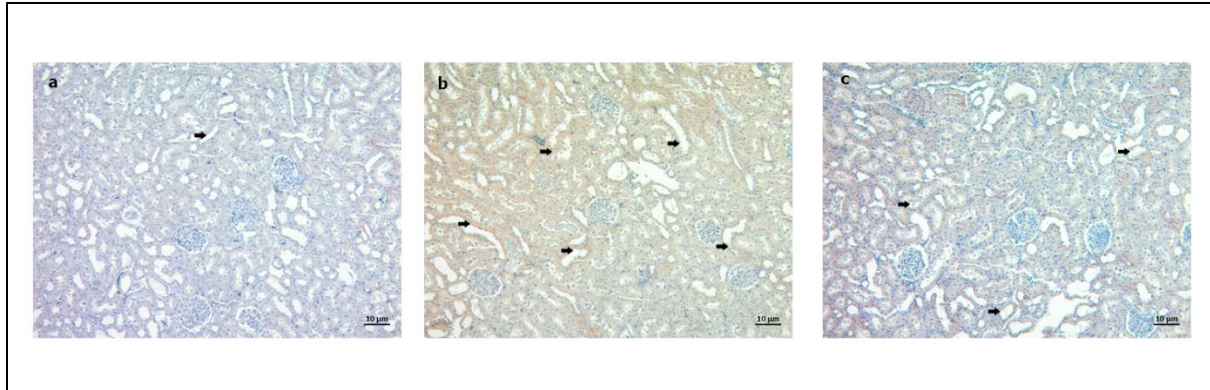


Figure 1. Immunohistochemical staining for Caspase-3 (black arrow) in kidney tissue. a- Control group b- Increased Caspase-3 immunoreactivity in the hypertension group c- Decreased Caspase-3 immunoreactivity of the rosuvastatin group

Regarding FBN1 immunoreactivity, it was found to be statistically significantly increased in hypertension (Figure 2b) (p=0.001) and rosuvastatin (Figure 2c) (p=0.041) groups when compared to the control (Figure 2a) group. FBN1 immunoreactivity was statistically

significantly decreased in the rosuvastatin group (p=0.030) compared to the hypertension group. FBN1 immunoreactivity histoscores for all three groups are shown in Table 2.

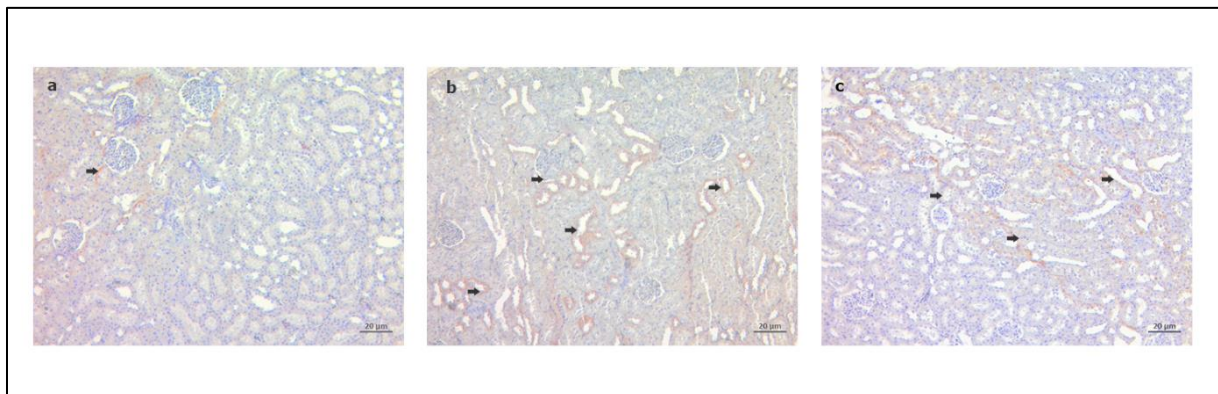


Figure 2. Immunohistochemical staining for FBN1 (black arrow) in kidney tissue. a- Control group b- Increase in FBN1 immunoreactivity of the hypertension group c- Decreased in FBN1 immunoreactivity of the rosuvastatin group

DISCUSSION

Despite the presence of various preventive and therapeutic approaches, the fact that hypertension is still a disease that maintains its importance worldwide has accelerated the studies on both the pathophysiology and

the search for treatment on this subject.^{3,4} It is known that rosuvastatin has beneficial effects in the prevention of oxidative stress, inflammation, and vascular dysfunction caused by ROS. In addition, some statins with hydrophilic properties such as rosuvastatin have been shown to prevent the pathological course of kidney

diseases. In this study, changes in caspase-3 and FBN1 and the effect of rosuvastatin on these proteins were investigated for the first time in the kidney tissue of rats with hypertension by administering L-NAME. The study findings showed that rosuvastatin slightly lowered blood pressure and that caspase-3 and FBN1 might mediate its protective effect on hypertensive kidneys.

It is quite common to use L-NAME, a NOS inhibitor, in the development of hypertension in rats. Since it has a water-soluble structure, it can be given to animals easily with drinking water. In addition to hypertension, long-term and high-dose L-NAME administration also caused vascular and renal pathologies in rats.^{19,20} In addition to hypertension due to the activation of the renin-angiotensin system via L-NAME, an increase in oxidative stress occurs as a result of NOS inhibition.²¹ In this study, it was observed that blood pressure increased significantly on the 14th, 28th, and 42nd days due to L-NAME administration and hypertension occurred.

In this study, a slight decrease in blood pressure was detected at 28 and 42 days after the administration of rosuvastatin. Consistent with our study, it was observed that blood pressure decreased slightly by giving rosuvastatin 20mg/kg/day for 5 weeks to Wistar rats with hypertension by giving 40mg/kg/day L-NAME. However, unlike our study, it was also shown in this study that rosuvastatin prevented the thickening and elastic fiber increase of the intima and media layers of the thoracic aorta.¹⁴ Blood pressures were reduced in a study using spontaneously hypertensive rats (SHR) with rosuvastatin given at doses of 1, 5, 10, and 20mg/kg/day for 12 weeks and in another study after the first week of treatment with rosuvastatin at a dose of 10mg/kg/day for 3 weeks.^{15,16} However, 20mg/kg/day rosuvastatin for 6 weeks given to Wistar rats given 15mg/kg/day L-NAME did not decrease blood pressure and it was predicted that this difference was caused by the hypertension model.¹⁵ Although rosuvastatin significantly lowered blood pressure in SHRs, no significant reduction in blood pressure was observed in the L-NAME-induced hypertension model.

Normally, caspase-3 is a member of the protease family that plays a role in the formation of the apoptotic process

and is a necessary protein for the formation of apoptotic cell morphology. Apoptosis (i.e., programmed cell death) is important in the progression to kidney disease that can be activated through extrinsic/intrinsic pathways.^{22,23} Extrinsic apoptosis is initiated by caspase-8 activation and extracellular signals that in turn promote caspase-3. Intrinsic apoptosis is a mitochondria-dependent pathway that is activated in response to intracellular injury characterized by mitochondrial membrane permeability and cytochrome-c release into the cytoplasm, triggering caspase-3 activation. This demonstrates the initial role of intrinsic apoptotic pathways in hypertension-induced renal cell loss. Kidneys of hypertensive Dahl/Rapp salt-sensitive rats show elevated apoptosis that is attributed to increased cytochrome-c release, caspase-3, and -9 activation, and severe kidney injury, underlining the role of mitochondria-dependent apoptosis in the pathogenesis of hypertensive nephrosclerosis.²⁴ In a study measuring the expression of apoptosis biomarkers (e.g., Bcl-2/Bax, cleaved caspase-3, and p-Akt/Ak) conducted to determine whether rosuvastatin has antiapoptosis effects, it was shown that treatment with rosuvastatin elevated Bcl2 expression and decreased Bax expression. As a negative regulator of cell death, the gene-activated Akt was observed to be increased by rosuvastatin, which suppressed apoptosis. In addition, rosuvastatin reduced the expression of cleaved caspase-3, a promoter of apoptosis. With TUNEL staining, these results confirmed that rosuvastatin has an anti-apoptosis effect.²⁵ Caspase-3 activation is an important step in the progression of apoptosis. Caspase-3 activation is the most important indicator showing the irreversible point in programmed cell death, and the increase in caspase-3 release in the hypertensive kidney in this study confirms the literature. At the same time, in this study, it can be evaluated that caspase-3 may affect the formation of hypertensive nephropathy, as well as that, rosuvastatin exerts its curative effects on hypertensive nephropathy by reducing caspase-3.²⁶ Studies on this subject have already shown that caspase-3 is positively associated with kidney damage and is an important component in the early phase of apoptotic death of smooth muscle cells, especially in vascular diseases such as atherosclerosis and hypertension, and plays an important role in acute renal failure after I/R.^{12,27}

FBN1 is a glycoprotein that functions as a skeleton for the accumulation of tropoelastin, which forms elastic fibers in the arterial wall, and is a protein that is effective in maintaining the wall integrity of the central arteries and on arterial tone.^{9,10} Fibrilins are the most important components of 10-12 nm-diameter microfibrils in the extracellular matrix of many elastic and inelastic connective tissues and are also abundant in the lamellae of blood vessels and elastic fibers of elastic organs such as the skin and lungs.²⁸ Mutations in the FBN1 gene have been associated with aortic stiffness, increased pulse pressure, and aortic root dilatation.⁹ In this study, a statistically significant increase in FBN1 immunoreactivity in rat kidney tissues belonging to the hypertension group was an expected finding in this sense and it was evaluated that FBN1 might be effective in the pathophysiology of hypertension. Likewise, the statistically significant decrease in FBN1 immunoreactivity in the treatment group may indicate that rosuvastatin exerts its curative effect on FBN1.

Conclusion

In this study, it was concluded that rosuvastatin did not significantly reduce blood pressure, but caspase-3 and FBN1 might mediate its protective effect on hypertensive kidneys. In this way, it contributed to the explanation of the mechanisms that link hypertension and renal mitochondrial damage and to the development of targeted therapeutic strategies to protect the hypertensive kidney.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Acknowledgments

We would like to thank Akademik Tercüme (www.tercumeakademik.com) for their contributions to this article.

Ethics Committee Permission

The study was approved by Adıyaman University Experimental Animals Ethics Committee (28.04.2022-2022/026).

Authors' Contributions

Concept/Design: EO, AT, NK. Data Collection and/or Processing: EO, AT, NK. Data analysis and interpretation: EO, AT, NK. Literature Search: EO, AT, NK. Drafting manuscript: EO, AT, NK. Critical revision of manuscript: EO, AT, NK. Supervisor: EO, AT, NK.




REFERENCES

1. Rauch U, Osende JI, Chesebro JH, et al. Statins and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid-lowering therapy by statins. *Atherosclerosis*. 2000;153(1):181-189.
2. Suh JW, Choi DJ, Chang HJ, et al. HMG-CoA reductase inhibitor improves endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats via down-regulation of caveolin-1 and activation of endothelial nitric oxide synthase. *J Korean Med Sci*. 2010;25(1):16-23.
3. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *The Honolulu-Asia Aging Study*. *Jama*. 1995;274(23):1846-1851.
4. Kotchen TA, Cowley AW Jr, Liang M. Ushering hypertension into a new era of precision medicine. *Jama*. 2016;315(4):343-344.
5. Eirin A, Lerman LO. Darkness at the end of the tunnel: Poststenotic kidney injury. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28(4):245-253.
6. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. Us renal data system annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):e1-e480.
7. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: Implications for therapy. *Hypertension*. 2004;44(5):595-601.
8. Ramirez F, Pereira L. Mutations of extracellular matrix components in vascular disease. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(6):1857-1858.
9. Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth CA. Elastic fibres. *J Cell Sci*. 2002;115(14):2817-2828.
10. Sherratt MJ, Wess TJ, Baldock C, et al. Fibrillin-rich microfibrils of the extracellular matrix: ultrastructure and assembly. *Micron*. 2001;32(2):185-200.
11. Ilhan S, Oktar S, Sahna E, Aksulu HE. Salt and nitric oxide inhibition induced hypertension: the role of prostacycline and 8-isoprostane. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(2):84-88.
12. Kunduzova OR, Escourrou G, Seguelas MH, et al. Prevention of apoptotic and necrotic cell death, caspase-3 activation, and renal dysfunction by melatonin after ischemia/reperfusion. *FASEB J*. 2003;17(8):872-874.
13. Mutlu E, Ilhan S, Onat E, Kara M, Sahna E. The effects of novokin, AT2 agonist, on blood pressure, vascular responses, levels of ADMA, NADPH Oxidase and Rho Kinase in hypertension induced by NOS inhibition and salt. *Turkish J Med Sci*. 2016;46(4):1249-1257.
14. Neto-Ferreira R, Novaes Rocha V, da Silva Torres T, Mandarim-de-Lacerda CA, de Carvalho JJ. Beneficial effects of rosuvastatin on aortic adverse remodeling in nitric oxide-deficient rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2011;63(5):473-478.
15. Susic D, Varagic J, Ahn J, Slama M, Frohlich ED. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(6):1091-1097.
16. Sicard P, Lauzier B, Oudot A, et al. A treatment with rosuvastatin induced a reduction of arterial pressure and a decrease of oxidative stress in spontaneously

- hypertensive rats. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005;98(2):804-808.
17. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem.* 1981;29(4):577-580.
 18. Gurel A, Aydin H, Yalcin A, et al. Cinnamon Protects Kidneys Against Doxorubicin-Induced Nephrotoxicity. *Anal Quant Cytopathol Histopathol.* 2022;43(5):311-319.
 19. Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension.* 1998;32(6):958-964.
 20. Gardiner SM, Kemp PA, Bennett T, Palmer RM, Moncada S. Nitric oxide synthase inhibitors cause sustained, but reversible, hypertension and hindquarters vasoconstriction in Brattleboro rats. *Eur J Pharmacol.* 1992;213(3):449-451.
 21. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation.* 2005;111(15):1985-1991.
 22. Krepela E. Cysteine proteinases in tumor cell growth and apoptosis. *Neoplasma.* 2001;48(5):332-349.
 23. Sanz AB, Santamaria B, Ruiz-Ortega M, Egido J, Ortiz A. Mechanisms of renal apoptosis in health and disease. *JASN.* 2008;19(9):1634-1642.
 24. Ying WZ, Sanders PW. Cytochrome c mediates apoptosis in hypertensive nephrosclerosis in dahl/rapp rats. *Kidney Int.* 2001;59(2):662-672.
 25. Qingbo Lv, Wang Y, Li Y, et al. Rosuvastatin Reverses Hypertension-Induced Changes in the Aorta Structure and Endothelium-Dependent Relaxation in Rats Through Suppression of Apoptosis and Inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;75(6):584-595.
 26. Arama E, Agapite J, Steller H. Caspase activity and a specific cytochrome C are required for sperm differentiation in *Drosophila*. *Dev Cell.* 2003;4(5):687-697.
 27. Walsh K, Smith RC, Kim HS. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture. *Circ Res.* 2000;87(3):184-188.
 28. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J. Cell Biol.* 1986;103:2499-2509.

The Effect of Donor Age on Recipient Kidney Graft Function

Donör Yaşının Alıcı Greft Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Mehmet Emin ŞİRİN¹  Muhammed Emin POLAT²  Mustafa KARAASLAN³ 

Esin ÖLÇÜCÜOĞLU⁴  Mehmet YILMAZ⁵  Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU² 

ÖZ

Amaç: Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) morbidite ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Böbrek nakli bu durumun hasta açısından en çok tercih edilen ve en çok fayda sağlayan tedavi yöntemidir. Yaş, transplantasyonun başarısını etkileyebilecek önemli bir faktördür. Bu çalışmada donör yaşının böbrek nakli sonuçları üzerindeki etkisini araştırdık.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışmaya canlı veya kadavradan böbrek nakli yapılmış 101 SDBH olan hasta retrospektif olarak incelendi. Vericilerin yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) ve alıcıların yaş, cinsiyet, VKİ, hastanede yatış süreleri, tahmini glomerüler filtrasyon hızları (eGFR) ve serum kreatinin ölçümleri kaydedildi. Alıcı serum kreatinin seviyeleri, nakilden sonraki 18 aya kadar aralıklarla kaydedildi.

Bulgular: Donörler yaşlarına göre (<40 yaş (n:42), 40-50 yaş (n:25) ve >50 yaş (n:34)) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Vericinin cinsiyeti, VKİ, canlı/kadavra oranı ve alıcının cinsiyeti, yaşı ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Verici <40 yaş olan alıcıların hastanede kalış süreleri diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p:0.001) 1. aydan 18. aya kadar donör yaşı arttıkça GFR'de istatistiksel olarak anlamlı azalma ve serum kreatinin değerinde artış gözlemlendi (p<0.05).

Sonuç: Donör yaşı, greft sağkalımı için önemli bir faktördür ve organ dağıtım prosedürlerinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: donör; greft sağkalımı; yaşlanma

ABSTRACT

Purpose: End-stage renal disease (ESRD) is a highly morbid and mortal condition. Renal transplantation is the most favorable and preferred solution of this disease. Age is an important factor that can effects the success of transplantation. In this study, we investigated the effect of donor age on the outcomes of kidney transplantation.

Materials and Methods: 101 ESRD patients who underwent live or cadaveric kidney transplantation were included and analyzed retrospectively in this study. We reviewed age, sex and body mass index (BMI) of the donors and age, sex, BMI, length of stay, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and serum creatinine measurements of the recipients were recorded. Recipient serum creatinine levels were determined at intervals up to 18 months after transplantation.

Results: Donors were divided into 3 groups according to age (<40 years (n:42), 40-50 years (n:25) and >50 years (n:34). There was no statistically significant difference between the groups in terms of donor's gender, BMI, living/cadaveric ratio, and recipient's gender, age, and BMI (p>0.05). Length of hospital stay of recipients whose donor <40 years old were statistically significantly lower compared to other age groups (p:0.001). From the 1st month to the 18th month, a statistically significant decrease in GFR and an increase in serum creatinine were observed as the donor age increased (p<0.05).

Conclusion: Donor age is an important factor for the graft survival and for the allocation procedures it should be kept in mind.

Keywords: ageing; donor; graft survival

Received: 03.01.2023; Accepted: 22.03.2023

¹University of Health Sciences, Diskapi Yıldırım Beyazıt Research and Training Hospital, Department of Urology, Ankara, Türkiye.

²University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Urology, Ankara, Türkiye.

³Department of Urology, Bingöl State Hospital, Bingöl, Türkiye.

⁴University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Radiology, Ankara, Türkiye.

⁵Asklepios Klinik Triberg, Urology, Triberg, Germany.

Corresponding Author: Muhammed Emin Polat, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Urology, Ankara, Türkiye.
e-mail: emnplt25@gmail.com

How to cite: Şirin ME, Polat ME, Karaaslan M, Ölçücüoğlu E, Yılmaz M, Ölçücüoğlu E. The effect of donor age on recipient kidney graft function. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):238-242. DOI: 10.46332/aemj.1228654

INTRODUCTION

End-stage renal disease (ESRD) is one of the mortal conditions around the world.¹ Hemodialysis is a temporary solution but it is not favorable for the patients' quality of life.¹ Therefore, kidney transplantation is more preferred solution by the ESRD patients and when compared to the hemodialysis.² However, shortage of donated organs is the most important problem for kidney transplantation.^{1,3} It is important to use either living or cadaveric donor organs appropriately to increase the lifespan of transplanted organ and transplant patients.^{1,3}

There are so many factors that influence the outcomes of kidney transplantation which are related to both kidney donors and the receivers such as age, sex, comorbidities, family history, immunity, and genetic factors.^{4,5} In addition, it has been shown that the number of functional units of the donated kidney has a close relationship with graft functions and survival.^{3,6} However, the functional units of the donated kidney decrease with age and the outcomes of the transplantation may worsen due to this effect.^{4,6,7} Therefore, some age-matching strategies were even suggested to improve total graft survival in the literature.^{6,8}

In the present study, we aimed to investigate the effect of donor age on the outcomes of kidney transplantation in our clinic.

MATERIALS and METHODS

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and all patients have given written informed consent. After getting approval from Ankara City Hospital No. 2 Clinical Research Ethics Committee (IRB number: E2-22-2074 Date: 06.07.2022), we retrospectively collected the data of 101 ESRD patients who underwent live or cadaveric kidney transplantation in the Urology department of Ankara City Hospital. Data of age, sex and body mass index (BMI) of the donors and age, sex, BMI, length of stay, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and serum creatinine measurements of the recipients were determined. Recipient serum creatinine levels were determined at intervals up to 18 months after transplantation. BMI was calculated by height and weight

measurements and waist circumference. The eGFR was calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation.⁹

All living donors underwent laparoscopic transperitoneal donor nephrectomy. The left kidney was the first choice. The donated kidney was placed in the right iliac fossa of the recipient. Vascular anastomosis was performed to the external iliac artery and vein. Ureteroneocystostomy was performed with a double-J ureteral catheter using the antireflux Lich-Gregoir technique. The mean time for ureteral double-j stent removal was 3 weeks.

For the induction treatment, methylprednisolone and basiliximab/anti-thymocyte globulin-ATG were used as immunosuppression in the recipients.

Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) computer package program was used for statistical analysis of the research data. Distribution of data was tested with the Shapiro-Wilk test. In the descriptive statistics section, categorical variables were presented as numbers, percentages. Data are presented as mean±SD. Kruskal–Wallis were used for comparison of data among groups. The relationship between recipient serum creatinine, eGFR and Donor age was evaluated by Spearman's correlation method. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

In Table 1, the comparison of donor-recipient characteristics and recipients' graft functions according to donors' age is presented. Donors were divided into 3 groups according to age (<40 years (n:42), 40-50 years (n:25) and >50 years (n:34). There was no statistically significant difference between the groups in terms of donor's gender, BMI, living/cadaveric ratio, and recipient's gender, age, and BMI ($p > 0.05$). Length of hospital stay of recipients whose donor <40 years old were statistically significantly lower compared to other age groups ($p:0.001$). From the 1st month to the 18th month, a statistically significant decrease in GFR and an increase in serum creatinine were observed as the donor age increased

($p < 0.05$) (Table 1).

Table 1. Donor-recipient characteristics and graft functions according to donor age.

Donor-recipient character	Donor Age			p
	<40 years (N=42)	40-50 years (N=25)	>50 years (N=34)	
Donor				
Sex, M/F	22/19	10/14	22/12	0.22
Age, yr	29.57±6.71	44.28±2.79	55.76±4.56	<0.001
BMI(kg/m ²)	25.37±3.86	25.84±2.33	25.65±2.7	0.82
Living/cadaveric	32/10	22/3	22/12	0.12
Recipient				
Sex, M/F	27/15	21/4	20/14	0.1
Age, yr	42.41±15.63	37.58±14.35	39.31±12.94	0.44
BMI(kg/m ²)	24.14±4.66	23.64±4.65	23.06±5.5	0.48
Hospital stay, day	18.2±9.61	27.04±17.98	27.06±14.44	0.001
1 Months sCreatinine(mg/dL)	1.19±0.6	1.51±1.03	1.92±1.5	0.001
1 Months eGFR (ml/min/1.73 m ²)	79.92±30.86	71.58±35.76	53.67±24.33	0.001
6 Months sCreatinine(mg/dL)	1.05±0.3	1.47±0.52	1.77±1.43	0.001
6 Months eGFR (ml/min/1.73 m ²)	81.63±24.4	64.13±25.84	58.75±26.44	0.001
12 Months sCreatinine(mg/dL)	0.98±0.24	1.35±0.37	1.92±1.37	<0.001
12 Months eGFR (ml/min/1.73 m ²)	81.41±20.33	64.82±15.76	50.69±22.59	<0.001
18 Months sCreatinine(mg/dL)	0.99±0.29	1.41±0.35	1.60±0.55	0.001
18 Months eGFR (ml/min/1.73 m ²)	81.02±19.67	61.42±13.72	51.17±15.17	0.001

BMI: body mass index, eGFR: estimated glomerular filtration rate

Table 2. Spearman's correlation analysis between graft functions and donor age.

Donor age	Spearman's correlation coefficient	p
1 Months sCreatinine(mg/dL)	0.441	<0.001
1 Months eGFR (ml/min/1.73 m ²)	-0.431	<0.001
6 Months sCreatinine(mg/dL)	0.424	<0.001
6 Months eGFR (ml/min/1.73 m ²)	-0.474	<0.001
12 Months sCreatinine(mg/dL)	0.572	<0.001
12 Months eGFR (ml/min/1.73 m ²)	-0.595	<0.001
18 Months sCreatinine(mg/dL)	0.653	<0.001
18 Months eGFR (ml/min/1.73 m ²)	-0.684	<0.001

eGFR: estimated glomerular filtration rate

The relationship between recipients' graft functions and donor age were presented in Table 2. A statistically significant positive correlation was found between donors' ages and recipients' creatinine levels at 1., 6., 12. And 18. month follow-up ($p < 0.001$). There was significant negative correlation between donor ages and the recipient eGFR levels at 1., 6., 12. And 18. month follow up ($p < 0.001$).

DISCUSSION

Despite the decrease in the functions of transplanted kidneys with the age, transplantation still has an advantageous position when compared to hemodialysis, because the risk of death of hemodialysis patients is approximately 2 fold higher than old-age kidney transplanted recipients.^{10,11} Especially for cadaveric donors, when the age increased over a level, histologic evaluation becomes important for protecting the recipient from age-related side effects.^{11,12} However, this is still

controversial because of the unjustified exclusion of kidneys with insufficiently validated histopathological scoring systems.¹³ In our study, the outcomes of the transplantation in 18 months-long period, got worsened with the increased age of donors. Ultimately, we found that, the creatinine levels increased and eGFR values decreased in older donor's recipients.

Sekito et al. analyzed 45 living kidney transplant patients whose donors were classified as <60 and >60 years old. They found that the older donor kidneys had a lower rate of eGFR and creatinine levels but the decline in 2 years was similar to young ones.⁶ In our study, we analyzed only laboratory findings and found nearly similar results, but we also included the cadaveric donors. It should be noted that this difference may also be due to the inclusion of cadaveric donors. Furthermore, Shahani et al. analyzed donors according to the age of donors and recipients as young to young, young to old, old to young or old to old in their study of kidney transplantation with 500 living donors.³ They found the best creatinine levels and graft survival in the young donor to old recipients group.³ Although we did not perform an age-related matching between donors and recipients in our study, we obtained similar functional results in transplantation with younger donors and older donors. We showed that the younger donor showed better function in the recipient.

Since transplantation is much more advantageous for the patient's life, criteria have been proposed to solve the problem of discarding marginal kidneys in order not to abandon transplantation in cases of high donor age.^{10,11} Both clinical criteria and histological criteria have been investigated but their validity is still debated.¹²⁻¹⁴ A careful preliminary evaluation of donor, and patient selection procedures are crucial for the prognosis of transplanted patient.^{11,12}

Besides the selection criteria, the knowledge about the risk of increased age, makes scientists think about allocating the organs according to adjusted years. Shifting the priority of transplanted young organs to young patients and old organs to old patients is also suggested to improve results and protect both older and younger age groups from age-related factors.¹⁵

The old-for-old program has been used to save marginal donor organs.¹⁶ Single or dual transplantation decision based on donor and recipients characteristics and preimplantation histologic investigations could decrease the graft rejection rate and also contribute to the low donor pool reserve.¹⁶ Despite the Shahani et al reported that transplantation from young donors to older recipients yielded advantageous outcomes,³ some studies have considered transplantation of young kidneys to older recipients as wasted graft years for the whole organ waiting list.¹⁷ Although the results are worse in the old for old transplantation than young for young one, this allocation method may decrease the waiting time of the old recipients and increases the lifetime of that patients compared to hemodialysis.^{10,17}

In conclusion, donor age is an important parameter that influence the results of transplantation. For the allocation procedures, the distribution of the kidneys must be decided after a careful evaluation. Age-matching procedures, preimplantation biopsies, and multiple organ transplantations can be performed to increase the lifespan of the grafts and transplanted patients.

Study Limitations

The limitations of our study include retrospective analysis of the patients, not analyzing patients by dividing

cadaveric or living donors separately, and not being matched the age of donors and recipients each other.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Approval was obtained from Ankara City Hospital No. 2 Clinical Research Ethics Committee (IRB number: E2-22-2074 Date: 06.07.2022).

Authors' Contributions

Concept/Design: MEŞ, MEP, MY. Data Collection and/or Processing: MEP, MK, EO. Data analysis and interpretation: MEŞ, MK, EO, MY. Literature Search: MEŞ, MEP, EO, MY. Drafting manuscript: MEP, MY, EO. Critical revision of manuscript: MK, EO, MY, EO.

REFERENCES

1. Jeon HJ, Bae HJ, Ham YR, et al. Outcomes of end-stage renal disease patients on the waiting list for deceased donor kidney transplantation: A single-center study. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;38(1):116-123.
2. Gander JC, Zhang X, Ross K, et al. Association Between Dialysis Facility Ownership and Access to Kidney Transplantation. *JAMA.* 2019;322(10):957-973.
3. Shahani MM, Iqbal T, Idrees MK. Impact of age and gender matching on long-term graft function and actual graft survival in live-related renal transplantation: Retrospective study from Sindh Institute of Urology and transplantation, Pakistan. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(2):365-375.
4. Lin J, Zheng X, Xie ZL, et al. Factors potentially affecting the function of kidney grafts. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(9):1738-1742.
5. Augliene R, Dalinkeviciene E, Kuzminskis V, et al. Factors influencing renal graft survival: 7-Year experience of a single center. *Medicina (Kaunas).* 2017; 53(4):224-232.
6. Sekito S, Nishikawa K, Masui S, et al. Effect of Donor Age on Graft Function and Pathologic Findings in Living Donor Transplantation. *Transplant Proc.* 2018;50(8):2431-2435.
7. Xin Z, Wu L, Zhou J, et al. Analysis of Factors Influencing Kidney Function of Recipients After Renal Transplantation in Southwestern China: A Retrospective Study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:519582.
8. Waiser J, Schreiber M, Budde K, et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(5):696-700.
9. Ali A, Asif N, Rais Z. Estimation of GFR by MDRD Formula and Its Correlation to Cockcroft-Gault Equation in Five Stages of Chronic Kidney Disease. *Open J. Nephrol.* 2013;3(1):4.

10. Cabrera J, Fernandez-Ruiz M, Trujillo H, et al. Kidney transplantation in the extremely elderly from extremely aged deceased donors: a kidney for each age. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(4):687-696.
11. Jozwik A, Domagala P, Kieszek R, et al. Renal Transplantation Using Kidneys Procured From Elderly Donors Older Than 70 Years. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1477-1481.
12. Ruggenenti P, Silvestre C, Boschiero L, et al. Long-term outcome of renal transplantation from octogenarian donors: A multicenter controlled study. *Am J Transplant.* 2017;17(12):3159-3171.
13. Foss A, Heldal K, Scott H, et al. Kidneys from deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation. *Transplantation.* 2009;87(10):1437-1441.
14. Filiopoulos V, Boletis JN. Renal transplantation with expanded criteria donors: Which is the optimal immunosuppression? *World J Transplant.* 2016;6(1): 103-114.
15. Lonning K, Midtvedt K, Leivestad T, et al. Are Octogenarians With End-Stage Renal Disease Candidates for Renal Transplantation? *Transplantation.* 2016; 100(12):2705-2709.
16. Fernandez-Lorente L, Riera L, Bestard O, et al. Long-term results of biopsy-guided selection and allocation of kidneys from older donors in older recipients. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2781-2788.
17. Lim WH, Chang S, Chadban S, et al. Donor-recipient age matching improves years of graft function in deceased-donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):3082-3089.

Endometriyal Kalınlık ile IVF Başarısı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Endometrial Thickness and IVF Success

Özlem KARA¹  Dilara ARUN KAÇMAZ¹ 

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı embriyo transfer gününde ölçülen endometrium kalınlığı ile in vitro fertilizasyon-intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF-ICSI) sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Araçlar ve Yöntem: Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Kliniği'ne infertilite nedeniyle başvuran 740 kadın çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, infertilite süresi, bazal follikül stimulan hormon (FSH) düzeyi, basal estradiol (E2) düzeyi ve vücut kitle indeksi, fertilizasyon ve gebelik oranları değerlendirildi. Hastalara embriyo transfer gününde transvaginal USG (TV USG) ile endometrial kalınlık ölçümü yapıldı. Toplam 4 grup oluşturuldu. Grup 1'de endometrium kalınlığı 7 mm'nin altında olan hastalar yer aldı. Grup 2 endometrium kalınlığı 7-11 mm arasında olan hastaları kapsamaktaydı. Grup 3 endometrium kalınlığı 11-14 mm arasında olan, grup 4 ise endometrium kalınlığı 14 mm'den büyük olan hastaları içermektedir.

Bulgular: Yaş, infertilite süresi, bazal FSH düzeyi, bazal E2 düzeyi, anti müllerian hormon (AMH) düzeyi ve vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Grup 1'deki klinik gebelik oranları diğer gruplardan anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0.05$). Toplanan oosit sayısı ya da fertilizasyon oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Transfer günündeki endometrial kalınlığın 7 mm'nin altında olması gebelik oranlarını anlamlı şekilde azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: gebelik; endometrial kalınlık; in vitro fertilizasyon

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to evaluate the relationship between endometrial thickness measured on the day of embryo transfer and the results of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection (IVF-ICSI).

Materials and Methods: 740 women who applied to Maltepe University Medical Faculty Training and Research Hospital IVF Clinic due to infertility were included in the study. The patients' age, infertility duration, basal follicle stimulating hormone (FSH) level, basal estradiol (E2) level and body mass index, fertilization and pregnancy rates were evaluated. Endometrial thickness was measured by transvaginal USG (TV USG) on the day of embryo transfer. A total of 4 groups were created. Group 1 included patients with endometrial thickness less than 7 mm. Group 2 included patients with endometrial thickness between 7-11 mm. Group 3 included patients with endometrial thickness between 11-14 mm and group 4 patients with endometrial thickness greater than 14 mm.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of age, infertility duration, basal FSH level, basal E2 level, anti müllerian hormon (AMH) and body mass index. The clinical pregnancy rates in group 1 were significantly lower than the other groups ($p<0.05$). There was no significant difference between the groups in terms of the number of oocytes retrieved or fertilization rates.

Conclusion: Having an endometrial thickness of less than 7 mm on the day of transfer significantly reduces pregnancy rates.

Keywords: endometrial thickness; in vitro fertilization; pregnancy

Gönderilme tarihi: 21.02.2023; Kabul edilme tarihi: 23.03.2023

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Kırşehir, Türkiye.

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Özlem Kara, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Kırşehir, Türkiye.

e-posta: ozlemozturk34@hotmail.com

Makaleye atf için: Kara Ö, Arun Kaçmaz D. Endometriyal kalınlık ile ivf başarısı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):243-247. DOI: 10.46332/aemj.1254381

GİRİŞ

In vitro fertilizasyon (IVF) tüm dünyada 40 yıldan uzun bir süredir başarıyla uygulanmaktadır. IVF sikluslarının başarısında endometriyal reseptivitenin çok önemli bir yeri vardır. Normal bir endometriyal reseptivite embriyonun tutunmasına, implantasyona, plasentanın invazyonuna ve gelişimine izin verir.¹ Endometriyal reseptivite yetersiz olduğunda bu basamaklar bozulur ve tekrarlayan gebelik kaybı ya da açıklanamayan infertilite meydana gelir.² Endometriyal reseptiviteyi yansıtan en iyi belirteçlerden birisi endometriyal kalınlıktır. Üreme çağındaki bir kadının endometrium kalınlığı ovulasyon döneminde oluşan embriyoyu tutabilmek için 8 -12 mm civarında olmalıdır.³ Liao ve ark. embriyonun tutunabilmesi için endometrium kalınlığının en az 7 mm, en fazla da 14 mm olması gerektiğini ifade etmişlerdir.⁴ IVF sırasında embriyo transferi için endometrium kalınlığının bu değerler arasında olup olmadığına bakılır, bu olgunluğa erişmesi beklenir. Ancak uzmanlara göre endometrium kalınlığının gebelik için en uygun olduğu değerler 9 -10 mm arasındadır. Endometrium kalınlığı 6 mm'nin altındayken yapılan embriyo transferinde işlemin başarısızlıkla sonuçlanma riskinin çok yüksek olduğu bilinir.^{5,6}

IVF başarısını belirlemede endometriyal kalınlığın alt sınırının ne olması gerektiği ile ilgili bir görüş birliği yoktur. Böyle bir eşik değerinin ne olduğunu bilmek tedaviye yanıtı öngörmede faydalı olabilir. İşte bu nedenlerden hareketle planlanan bu çalışmanın amacı transfer günü ölçülen endometriyal kalınlık ile IVF başarısı arasındaki ilişkiyi saptamak ve eğer mümkün olursa bir eşik değeri belirlemektir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Kliniği'ne 2018-2022 yılları arasında başvuran infertil kadınların dosya bilgilerini retrospektif olarak tarayarak embriyo transfer günü yapılan endometrium kalınlığına göre başarının hangi aralıkta daha anlamlı olabileceğini araştırmayı hedefledik. Çalışmanın etik kurul belgesi Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Başvuru belgesi onay tarihi ve numarası 09.08.2022 ve 2022-15/135'dir.

Hastalara klinisyenin tercihine göre agonist ya da antagonist protokol tedavileri uygulandı.⁷ Embriyo transfer gününde transvaginal ultrasonografi (TV USG) ile midsagittal planda endometrium kalınlığı ölçülerek 4 grup oluşturuldu. Transfer günü endometrium kalınlığı 7 mm'nin altında olan kadınlar grup 1 (n=56), 7-11 mm arasında olanlar grup 2 (n=268), 11-14 mm arası grup 3 (n=303) ve 14 mm'nin üzerinde olanlar grup 4 (n=113) olarak adlandırıldı. Hastaların yaş, infertilite süresi, bazal follikül stimulan hormon (FSH) düzeyi, bazal estradiol (E2) düzeyi, anti müllerian hormon (AMH) düzeyi ve vücut kitle indeksi, fertilizasyon ve gebelik oranları değerlendirildi.

Foliküler gelişim izlendi ve E2 düzeyi ve ultrasonografik ölçümlere göre doz ayarlaması yapıldı. Endometrial kalınlık aynı klinisyen tarafından TVUSG kullanılarak ölçüldü. 1 veya 2 folikül 17 mm boyutuna ulaştığında son maturasyon için human koriyonik gonadotropin (hCG) (Pregnyl® 5000 IU×2, Schering-Plough, ABD) uygulandı. hCG uygulamasından 35-36 saat sonra foliküler sıvının TV- USG kılavuzluğunda iğne aspirasyonu yapıldı. Tüm olgulara intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) uygulandı. Bölünme evresindeki embriyolar 3. veya 5. günde transfer edildi. Transabdominal ultrason rehberliğinde en fazla iki embriyo transfer edildi.⁷ Luteal faz, oosit toplama gününde transvajinal progesteron (Crinone 8% Vaginal Gel®, Merck-Serono, İsviçre) verilerek desteklendi ve 12 gün boyunca (serum gebelik testine kadar) devam edildi. Klinik gebelik, gebelik testinden iki hafta sonra ultrason muayenesinde fetal kese veya fetal kardiyak aktivitenin varlığı ile doğrulandı. Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) uygulanan hastalar ve VKİ > 30 olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Sadece 1 siklus tedavi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (versiyon 17.00, SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Veriler nonparametrik analiz ile karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlılık Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar Mann-Whitney U ve ki kare testleri kullanılarak yapıldı. <0.05 p değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları 20 ile 42 arasında değişen toplam 740 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, infertilite süresi, basal FSH düzeyi, basal E2 düzeyi, anti müllerian hormon (AMH) düzeyi ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerle-

ri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). Gruplar bu parametreler açısından homojen dağılıyordu. Fertilizasyon oranları da benzerdi. Gebelik oranlarına bakıldığında grup 2'deki oran diğer gruplardan daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup 1 (n=56) Ort±sd	Grup 2 (n=268) Ort±sd	Grup 3 (n=303) Ort±sd	Grup 4 (n=113) Ort±sd	p değeri*
Yaş (yıl)	31.6±7.3	29.4±5.8	30.6±6.2	28.9±6.7	0.28
İnfertilite süresi (yıl)	4.8±0.9	5.6±1.3	5.1±1.1	6.2±1.4	0.12
Basal FSH (IU/l)	9.1±2.8	8.7±2.1	7.7±1.6	8.0±2.2	0.35
Basal E2 (pg/ml)	61.5±12.4	67.2±14.1	63.6±13.7	68.4±15.3	0.21
VKİ (kg/m ²)	26.2±6.4	24.5±5.1	25.6±6.0	26.3±7.5	0.15

VKİ: Vücut kitle indeksi, basal E2: basal estradiol, basal FSH: basal follikül stimülant hormon

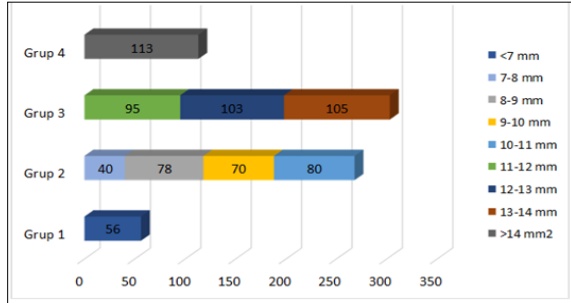
Grup 1; Endometrial kalınlık <7 mm, Grup 2; Endometrial kalınlık 7-11 mm, Grup 3; Endometrial kalınlık 11-14 mm and Grup 4; Endometrial kalınlık >14 mm. * Kruskal-Wallis testi

Tablo 2. IVF sonuçlarının endometrial kalınlığa göre dağılımı.

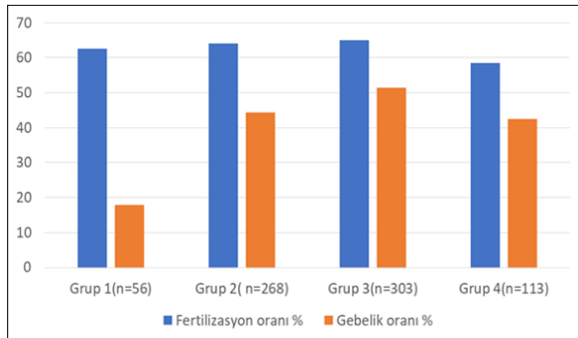
IVF sonuçları	Grup 1 (n=56)	Grup 2 (n=268)	Grup 3 (n=303)	Grup 4 (n=113)
Fertilizasyon oranı (%)	62.5(35/56)	64.1(172/268)	65.0(197/303)	58.4(66/113)
Gebelik oranı (%)	17.8 (10/56)*	44.4 (119/268)*	51.4(156/303)*	42.4(48/113)*

Grup 1; Endometrial kalınlık <7 mm, Grup 2; Endometrial kalınlık 7-11 mm, Grup 3; Endometrial kalınlık 11-14 mm and Grup 4; Endometrial kalınlık >14 mm.; * $p < 0.05$, Ki-Kare testi

Endometriyum kalınlığı açısından gebelik oranlarının çok azaldığı bir eşik değer saptanamadı ancak; endometrial kalınlığın 7 mm'nin altına düştüğü olgularda gebelik oranlarının çok azaldığı belirlendi (Şekil 1). Gruplar arasında fertilizasyon oranları açısından anlamlı bir fark olmasa da gebelik oranlarının özellikle 7 mm'nin altında azaldığı tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 1. Endometrial kalınlığa göre hasta sayıları



Şekil 2. Endometrial kalınlığa göre fertilizasyon ve gebelik oranları

TARTIŞMA

IVF sikluslarının başarısını tayin eden faktörlerin başında endometrial reseptivite gelir. Her ne kadar endometrial kalınlık endometrial reseptiviteyi doğru bir şekilde yansıtırsa da endometrial kalınlık ile IVF-ICSI arasındaki ilişkiyi kanıtlamayı amaçlayan çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir.^{8,9} Weissman ve ark. endometrial kalınlık ile gebelik oranları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını öne sürmektedir.¹⁰ Tam tersine, Kovacs ve ark. artmış endometrial kalınlığın daha yüksek gebelik oranları ile birlikte olduğunu ama; sadece endometrial kalınlık ile gebelik sonuçlarının tahmin edilemeyeceğini iddia etmişlerdir.¹¹

Bu çalışmada endometrium kalınlığı ile IVF başarısı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda endometrial kalınlık ile klinik gebelik oranları arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur.¹² Başarılı bir gebelik için endometrial kalınlığın en az ne olması gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. Oliviera ve ark. endometrial kalınlık 7 mm'nin altında olduğunda klinik gebelik oluşmadığını rapor etmişlerdir.¹³ Aksine, 7 mm'nin altındaki endometrial kalınlık ile dahi gebelik oluştuğunu bildiren çalışmalar da vardır.¹⁴

Bu çalışmada grup 1'de toplam klinik gebelik sayısı 10 (% 17.8) ve gebeliğin izlendiği en küçük endometriyal kalınlık 5.8 mm idi. Grup 1'deki gebelik oranları diğer gruplardan anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0.05$). Ancak grup 2, 3 ve 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Chen ve ark. endometriyal kalınlık 7 mm'nin altında olanlarda gebelik oranlarını % 23 (12/52) olarak bildirmişlerdir. Bu çalışma da buna paralellik göstermektedir.

Tüm bu bulguların ışığında, embriyo transfer gününde endometriyal kalınlık ölçümü önemini korumaktadır. Geçmişte yapılan birçok çalışma endometriyal kalınlık arttıkça gebelik oranlarının arttığını ifade etmektedir.¹⁵ Bizim bulgularımız bu çalışmalarla örtüşmektedir. Ancak, endometrium kalınlığı >14 mm olanlarda (grup 4) gebelik oranlarının artmadığı gözlemlendi.

Sonuç

Çalışma sonuçlarına göre endometriyal kalınlık ölçümü ve yakın takibinin IVF başarısında önemli olduğunu göstermektedir. Başarılı bir gebelik elde etmek için minimum endometrium kalınlığının ne olduğu konusunda bir fikir birliği olmasa da kalınlık <7 mm olan vakalarda gebelik oranları düşmektedir.

Çıkar Beyanamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Teşekkür

Çalışmanın planlanması ve hazırlanmasındaki destekleri için Prof. Dr. Ümit Özekici'ye çok teşekkür ederiz.

Etik Kurul İzni

Çalışmanın etik kurul belgesi Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Başvuru belgesi onay tarihi ve numarası 09.08.2022 ve 2022-15/135'dir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: ÖK. Veri toplama/İşleme: ÖK, DAK. Veri analizi ve yorumlama: ÖK. Literatür taraması: ÖK, DAK. Yazım: ÖK. Gözden geçirme ve düzeltme: ÖK, DAK. Danışmanlık: ÖK, DAK.

KAYNAKÇA

1. Gursu T, Goksever Celik H, Eraslan A, et al. Impact of endometrial thickness change in response to progesterone on live birth rates embryo transfers with fresh oocyte donation cycles. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(7):3260-3267.
2. Cagli F, Dolanbay M, Gülseren V, Disli Gurler A, Aygen EM. Does endometrial thickness affect pregnancy outcomes in isolated male infertility IVF cycles? A retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(7):3199-3203.
3. Buyalos RP, Hubert GD and Shamonki MI. The mystery of optimal endometrial thickness never too thick, but when is thin too thin? *Fertil Steril.* 2022;117(4):801-802.
4. Liao Z, Liu C, Cai L, et al. The Effect of Endometrial Thickness on Pregnancy, Maternal, and Perinatal Outcomes of Women in Fresh Cycles After IVF/ICSI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol-Lausanne.* 2021;12:814648.
5. Aydin T, Kara M, Nurettin T. Relationship between Endometrial Thickness and In Vitro Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome. *Int J Fertil Steril.* 2013;7(1):29-34.
6. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(4):530-541.
7. Kara M, Kutlu T, Sofuoğlu K. Highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-uFSH) in the polycystic ovary syndrome patients who had antagonist cycle with in vitro fertilization embryo transfer. *Turk Clin J Med Sci.* 2011;31:775-779.
8. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1186 infertile women. *Fertil Steril.* 2000;73(1):106-113.
9. Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2002;77(4):781-786.
10. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 1999;71(1):147-149.
11. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003;18(11):2337-2341.
12. Zhang X, Chen CH, Confino E, Barnes R, Milad M, Kazer RR. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2005;83(2):336-340.
13. Oliveira JBA, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Borges MC, Franco JG. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin releasing hormone and gonadotrophins. *Hum Reprod.* 1997;12(11):2515-2518.

14. Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of on more than 4 mm. Hum Reprod. 1998;13(6):1550-1552.
15. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, and Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. Reprod Biol Endocrinol.2008;6(37):1-5.

Splinting Rheumatoid Hand Deformities: A Case Report

Romatoid El Deformitelerinde Splintleme: Olgu Sunumu

İsmail CEYLAN¹  Mehmet CANLI¹ 

ÖZ

Romatoid artrit (RA), eklem, kıkırdak ve kemiğin sinovyal dokusunda ve daha az sıklıkla eklem dışı bölgelerde inflamatuvar değişikliklerle karakterize, kökeni bilinmeyen bir hastalıktır. RA'lı hastaların ellerindeki karakteristik deformiteleri tanımlamak için kullanılan terim olan romatoid el, tipik olarak değişen derecelerde başparmak deformitesi, parmak deformiteleri ve ulnar deviasyonu içerir. RA el deformitelerinde bir çok tedavi yaklaşımından birisi de splintleme yaklaşımıdır. Bu vakamızda, RA'lı bir hastada meydana gelen el deformitelerine uygulanan splintleme sonuçları verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: boutonniere splint; düzeltici splint; eklem hareket açıklığı

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease of unknown origin characterized by inflammatory changes in the synovial tissue of joints, cartilage, and bone, and less frequently in extra-articular sites. The rheumatoid hand term used to describe the characteristic deformities of the hands of patients with RA typically includes varying degrees of thumb deformity, finger deformities, and ulnar deviation. One of the treatment approaches in RA hand deformities is the splinting approach. In this case, the results of splinting applied to hand deformities in a patient with RA are presented.

Keywords: boutonniere splint; corrective splint; joint range of motion

Received: 09.08.2022; Accepted: 09.12.2022

¹School of Physical Therapy and Rehabilitation, Ahi Evran University, Kırşehir, Türkiye.

Corresponding Author: Mehmet Canlı, School of Physical Therapy and Rehabilitation, Ahi Evran University, Kırşehir, Türkiye.

E-mail: canlimehmet600@gmail.com

How to cite: Ceylan İ, Canlı M. Splinting rheumatoid hand deformities: a case report. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):256-259. DOI: 10.46332/aemj.1159785

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic disease that results in synovial inflammation affecting the joints, tendons, and bursae. Since the disease causes joint involvement in different periods, it appears as a primary joint disease. Arthritis in RA is common in joints such as the hand, wrist, foot, and ankle but also affects the shoulder, knee, and hip joints.¹

Approximately 90% of individuals with RA develop hand deformities during the course of their disease.² RA may cause cartilage destruction, ligamentous laxity, subchondral erosion, and deterioration of the anatomical alignment of the joint due to inflammatory synovitis, thereby upsetting this delicate balance.³ Classic RA deformities involving the digits are the ulnar deviation, boutonniere, swan neck and Z-thumb deformities. These changes result from damage to the tendons and joint capsule.¹

Various therapeutic options are available for the treatment of RA, such as exercise, orthotics, splints, physiotherapy, and surgical treatments.^{4,5} Although these therapeutic interventions play an important role in the treatment of RA, more studies are needed on the effectiveness of these interventions. Tijhius et al. suggested the use of orthoses in the conservative treatment of RA.⁶ It is known that orthotic treatment provides anatomical alignment, reduces pain and inflammation; also it is non-invasive and low-cost.

This patient here complained of activity pain and functional disability that had been going on for 6 years and was having difficulty in doing his job as a bus driver. Therefore, it was aimed to apply the corrective finger orthosis for finger deformities, which is known for its rapid functional improvement effect in the literature.²

CASE REPORT

A 42-year-old male patient diagnosed with RA was admitted to our hand rehabilitation clinic with a complaint of functional loss and activity pain in both hands. After a physical examination, a Boutonniere deformity (BD) in the index finger and Z-thumb

deformity in the thumb of the right hand were noted. In addition, a hyperabduction deformity of the fifth finger on the left hand was observed. The joint range of motion of the case was evaluated with a manual goniometer, activity pain was measured with the Visual Analog Scale (VAS), and the functionality of the hand was evaluated with the Disability Arm, Shoulder and Hand Problems Questionnaire (DASH). Deformity postures and joint angles before splinting are shown in Table 1 and Figures 1, 2, and 3.

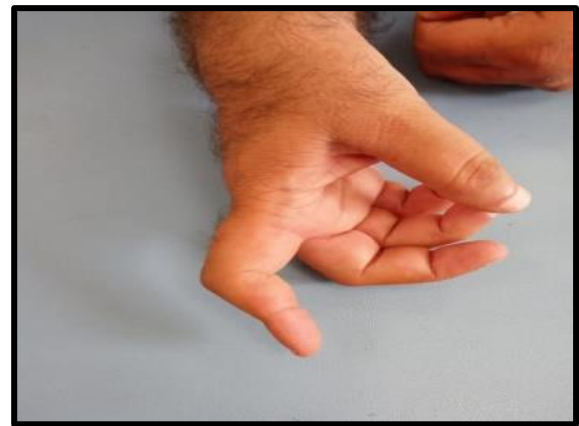


Figure 1. Boutonniere deformity.



Figure 2. Z-thumb deformity.



Figure 3. Fifth finger hyperabduction deformity.

To correct BD, a three-point splint is fabricated from thermoplastic material. This splint aims to decrease the risk of proximal interphalangeal joint (PIPJ) flexion contracture by positioning the PIPJ in 0° extension. This reduces stress on the central slip and prevents tightening of the lateral bands, and retinacular ligaments (Figure 4).⁷ To correct Z-thumb deformity, a thumb abduction splint applying volar pressure to the metacarpophalangeal joint (MCPJ) was performed (Figure 5).⁸ For repositioning for the fifth finger hyperabduction, a buddy splint around the fourth and fifth fingers was performed (Figure 6).⁹



Figure 4. Boutonniere splint.



Figure 5. Z-thumb splint.



Figure 6. Buddy splint.

After all splints were performed, the patient was advised to wear them continuously for 4 weeks. At the end of the fourth week, measurements were reperformed.

When the DASH score and VAS score (pre-splint, 4 weeks after) results were reexamined, it was seen that the VAS score decreased from 6.4 cm to 2.5 cm, and the DASH score decreased from 23.5 to 7 with splint use, respectively (Table 1).

Table 1. Finger joint angles before and after splint application.

	Before splinting	After splinting
Thumb MCPJ hyperextension (°)	40°	10°
Thumb IPJ flexion (°)	30°	10°
Index finger MCPJ hyperextension (°)	30°	10°
Index finger PIPJ flexion	50°	20°
Index finger DIP hyperextension (°)	20°	10°
Fifth finger MCP hyperabduction (°)	30°	0°
DASH (score)	23.5	7
VAS (cm)	6.4	2.5

MCPJ: metacarpophalangeal joint, IPJ: interphalangeal joint, PIPJ: proximal interphalangeal joint, DIPJ: distal interphalangeal joint, DASH: Disability Arm, Shoulder and Hand Problems Questionnaire, VAS: Visual Analogue Scale

DISCUSSION

Although the hand region is open to cumulative traumas, non-traumatic deformities due to the pathogenesis of the disease are also observed in rheumatic diseases. RA is a progressive inflammatory disease that often causes severe joint destruction and disability. It has no curative treatment, although it currently has good results with disease-modifying antirheumatic drugs and biological therapies. In a patient with RA, hand and wrist deformities may occur that limit activities of daily living, reduce quality of life, and limit hand grip strength. Management of RA hand deformities is undeniably complex.¹⁰

The patient had the most common 3 types of rheumatoid hand deformities. These conditions result in weakness, pain, and disability. While multiple studies of patients with RA have shown that splints can decrease hand and digit pain and increase grip strength, splinting alone is not efficient in persistently stabilizing joints.^{2,11} Early recognition and timely intervention are critical as flexible deformities benefit from splinting. Although the splints designed in this study partially correct the deformity, they are not flexible enough to provide maximal functional

movement. Deformities in patients with RA are progressive. Therefore, the corrective splints used in such patients should be more dynamic and produced from a softer material.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Informed consent was obtained from the patient.

Authors' Contributions

Concept/Design: İC, MC. Data Collection and/or Processing: İC, MC. Data analysis and interpretation: İC. Literature Search: MC. Drafting manuscript: İC. Critical revision of manuscript: MC.

REFERENCES

1. Colquhoun M, Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2022;50(3): 138-142.
2. Porter BJ, Brittain A. Splinting and hand exercise for three common hand deformities in rheumatoid arthritis: a clinical perspective. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2012;24(2):215-221.
3. Saunders R, Astifidis R, Burke SL, Higgins JP, McClinton MA. *Hand and upper extremity rehabilitation: a practical guide*. USA:Elsevier Health Sciences; 2015.
4. Ramaji RY, Daryabor A, Bani MA. The effect of ulnar deviation orthosis in patients with zigzag deformity due to rheumatoid hand. *JPO: J Prosthet Orthot*. 2021;33(3):203-207.
5. Bergstra SA, Murgia A, Te Velde AF, Caljouw SR. A systematic review into the effectiveness of hand exercise therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1539-1548.
6. Tjihuis GJ, Vliet Vlieland TP, Zwiderman AH, Hazes JM. A comparison of the Futuro wrist orthosis with a synthetic ThermoLyn orthosis: utility and clinical effectiveness. *Arthritis Care Res*. 1998;11(3):217-222.
7. Shields M, Felber A, Cassidy C. Disorders of the Fingers. Mostoufi SA, George TK, Tria AJ. *Clinical Guide to Musculoskeletal Medicine*. Germany:Springer; 2022:323-333.
8. Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2018;46(4):211-215.
9. Keller M, Barnes R, Brandt C, Hepworth L. Splints and immobilisation approaches used for second to fifth metacarpal fractures: a systematic review. *SA Orthop J*. 2022;21(2):82-88.
10. Johnsson PM, Eberhardt K. Hand deformities are important signs of disease severity in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2009;48(11):1398-1401.
11. Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, Van Schaardenburg D, van Kuyk MAH, Van Den Ende CH. Occupational therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2002;47(6):672-685.

İnmeli Hastada Omuz Ağrısına Yaklaşım

Shoulder Pain in Patients With Stroke

Başak ÇİĞDEM KARAÇAY¹ 

ÖZ

İnme yetişkinlerdeki uzun dönem dizabilitenin en sık nedenlerindedir. Hemiplejik omuz ağrısı prevalansı; inme geçiren genel popülasyonda yaklaşık %22-23'tür. Rehabilitate edilen inme hastalarında ise yaklaşık %54-55 olarak değerlendirilmiştir. İnme hastalarının yönetiminde omuz ağrısı etyolojisinin belirlenmesi, doğru tanı ve etkili müdahale ile fonksiyonelliğin artırılması ve ağrı kontrolü rehabilitasyonun amaçlarındandır. Hemiplejik omuz ağrısının yönetimi ile ilgili literatürde son zamanda enjeksiyonlar, tamamlayıcı tıp yöntemleri ile ilgili yayınlar hızla artmaktadır. Güncel metanalizlerde akut dönem hemiplejik omuz ağrısı yönetimi ve eklem hareket açıklığının artırılmasında supraskapular sinir enjeksiyonları önerilmektedir. Botulinum toksin enjeksiyonları ile ağrı ve eklem hareket açıklığının iyileştiği ve bu etkinin uzun dönemde de sürdüğü bildirilmiştir. Hemiplejik omuz ağrılı hastalarda tamamlayıcı tıp yöntemlerinden akupunktur, kuru iğneleme, nöromüsküler bantlama uygulaması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu derleme güncel literatür eşliğinde inmeli hastada omuz ağrısı epidemiyolojisi ve tanı yöntemleri ve hemiplejik omuz ağrısına yaklaşımı konu almaktadır.

Anahtar Kelimeler: ağrı; derleme; hemiplejik omuz ağrısı; inme; rehabilitasyon

ABSTRACT

Stroke is one of the most common causes of long-term disability in adults. Prevalence of hemiplegic shoulder pain; it is approximately 22-23% in the general population who have had a stroke. It has been evaluated as approximately 54-55% in rehabilitated stroke patients. One of the aims of rehabilitation in the management of stroke patients is to determine the etiology of shoulder pain, to increase functionality and pain control with correct diagnosis and effective intervention. In the literature on the management of hemiplegic shoulder pain, publications on injections and complementary medicine methods have been increasing rapidly. In current meta-analyses, suprascapular nerve injections are recommended for the management of acute hemiplegic shoulder pain and increasing the range of motion of the joint. It has been reported that pain and joint range of motion improve with botulinum toxin injections and this effect persists in the long term. Studies on acupuncture, dry needling, and neuromuscular taping, which are complementary medicine methods, have been conducted in patients with hemiplegic shoulder pain. This review covers the epidemiology and diagnostic methods of shoulder pain in stroke patients and the approach to hemiplegic shoulder pain in the light of current literature.

Keywords: hemiplegic shoulder pain; rehabilitation; review; pain; stroke

Gönderilme tarihi: 05.10.2022; Kabul edilme tarihi: 30.01.2023

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Kırşehir, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Başak Çiğdem Karaçay, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Kırşehir, Türkiye.
e-posta: basakcigdem@hotmail.com

Makaleye atf için: Çiğdem Karaçay B. İnmeli hastada omuz ağrısına yaklaşım. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):248-255. DOI: 10.46332/aemj.1184921

İNME Lİ HASTADA OMUZ AĞRISINA YAKLAŞIM

İnme veya serebrovasküler olay ABD'de üçüncü en sık ölüm nedeni ve yetişkinlerdeki uzun dönem dizabilitenin en önemli nedenlerindedir. İnme sonrasında üst ekstremiteyi ilgilendiren ve fonksiyonel durumu etkileyen çok sayıda komplikasyon ortaya çıkabilir. Omuz fonksiyonu transferlerin yapılabilmesi, ambulasyon, dengenin sağlanabilmesi, kendine bakım ve efektif el fonksiyonlarının sağlanabilmesi için gereklidir. Hemiplejik omuz ağrısının oluşumu santral veya periferik nedenlerle ilişkilidir.

OMUZ ANATOMİSİ

Glenohumeral eklem bütün diarthrodial eklemler içinde en büyük hareket açıklığına sahip olanıdır ve instabilite gelişimine yatkındır. Glenohumeral eklemin stabilizasyonuna katkıda bulunan statik stabilizatörler kemik ve eklem pasif stabilizatörleri şeklinde incelenebilir. Kemik stabilizatörler; glenoid, humerus baş, proksimal humerustan oluşurken eklem pasif stabilizatörleri ise glenoid labrum, glenohumeral ligamentler ve glenohumeral eklem kapsülünü kapsar. Glenoid labrumun da artiküler stabiliteye katkısı vardır. Glenoid labrum; glenoid kavitenin derinliğini ve alanını artırır. Labrumla birlikte glenoidin alanı humeral artiküler yüzeyin yaklaşık 1/3'ünü oluşturur; labrumsuz ise bu oran %25'dir. Yaşla birlikte labrum alanı azalır fakat osseöz glenoid alan değişmez. Aktif stabilizatörler ise rotator kılıf, biceps, deltoid, pektoralis major ve latissimus dorsi kaslarıdır. Omuz kuşağının aktif veya pasif kas aktivitesinin stabilizan fonksiyonu, istirahat durumunda şaşırtıcı şekilde minimaldir. Bu nedenle negatif basınç ve ligamantöz yapılar daha önemlidir.¹

EPİDEMİYOLOJİ

İnme sonrası yeni bozuklukların yanı sıra, semptomatik olsun ya da olmasın omuz ağrısına katkıda bulunabilecek önceden var olan bir anormali olasılığını göz önünde bulundurmak gereklidir. Hemiplejik omuz ağrısı prevalansı; inme geçiren genel popülasyonda yaklaşık %22-23'tür. Rehabilitasyon edilen inme hastalarında ise yaklaşık %54 -55 olarak değerlendirilmiştir. Hemiplejik omuz ağrısında yaşam kalitesindeki azalma; fonksiyonel iyi-

leşmenin kötü olması, depresyon, uyku bozuklukları ve uzun süreli hastane yatışları ile birlikte dir.²

İnme sonrası hemiplejik omuz ağrısının yaşam kalitesine etkisinin incelendiği bir çalışmada, hemiplejik omuz ağrısı; depresyon, artan bağımlılık düzeyi, inme şiddeti ve ilk rehabilitasyon yokluğu yaşam kalitesinde azalma ile ilişkili bulunmuş; yaş, cinsiyet ve inme tipinin ise yaşam kalitesine etki etmediği bildirilmiştir.³

Hemiplejik omuz ağrısının rehabilitasyon sırasında ve sonrasında fonksiyon üzerinde etkisi önemlidir. 58 çalışmayı içeren metaanalizde bozulmuş istemli motor kontrol, propriosepsiyonun azalması, dirsek fleksörlerinin spastisitesi, omuz abduksiyonu ve omuz dış rotasyonunda kısıtlılık ve tip 2 diabetes mellitus varlığı omuz ağrısı gelişimi için risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Yaş ise kendi başına bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.⁴ Hemiplejik omuz ağrısının patofizyolojisi kas-iskelet faktörlerinin katkısı tartışmalıdır. Tendinit, subakromiyal bursada efüzyon ve rotator manşet yırtığı prevelansı hemiplejik omuz ağrısı olan hastalarda ve olmayan kontrol hastalarında benzerdir.^{5,6} Hemiplejik omuz ağrısına katkıda bulunabilecek nörolojik faktörlerin incelendiği 2 çalışmada Gamble ve ark. büyük bir klinik değerlendirmeyi içeren kohort çalışmasında omuz ağrısı olan hemiplejik hastalarda, soğuk ve hafif dokunma duyusuna karşı hassasiyetin azaldığını bildirmişlerdir.⁷ Roosink ve ark. tarafından ise se omuz ağrısı olan hemiplejik hastalarda dokunma duyusu ve elektrik stimülasyonuna karşı eşğin yükseldiği gösterilmiştir.⁸

HEMİPLEJİK AĞRI SENDROMU MEKANİZMASI

Hemiplejik omuz ağrısı için çok sayıda mekanizma önerülmesine karşın hastalarda, bireysel olarak nedenin saptanması zor olabilir. İnme kaynaklı kas güçsüzlüğü, spastisite ve duyu bozuklukları nedeniyle omuzun biyomekanik dengesinin de bozulması etkili olabileceği düşünülmektedir.

Hemiplejik omuz ağrısı oluşumunu nörolojik ve mekanik faktörler olarak değerlendirmek mümkündür. Nörolojik faktörlerden üst motor nöron kaynaklı durumlar; paralizisi, spastisite, santral poststroke ağrı, santral sensitiyasyonu içerirken alt motor nöron kaynaklı durumlar ise

periferik nöropati, brakial pleksus yaralanması, kompleks bölgesel ağrı sendromu olarak derlendirilebilir. Mekanik faktörler ise omuz sublüksasyonu, rotator manşet yaralanması, glenohumeral eklem hastalıkları, adeziv kapsülit, miyofasyal ağrı, direkt travma durumlarıdır.

Omuz eklemine destekleyen kasların zayıflığı inmeden sonra sıklıkla görülür ve genellikle kronik olarak bu güçsüzlük devam etmektedir. Güçsüzlük omuz eklemine stabilizatörlerini etkiler ve spastisitenin gelişiminden önce görülür. Ayrıca gövdeyi ve başı stabilize eden kasların zayıflığı da inme sonrası sık görülür ve postürü olumsuz etkiler. Tüm bu durumlar omuzun anterior sublüksasyonuna, subakromial sıkışma sendromuna ve eklem kapsülünün gerilmesine yol açar.¹

Spastisite agonist-antagonist kas çiftleri arasındaki bir dengesizlik yaratır. Hemiplejik hastada sıklıkla üst ekstremiteelerde fleksör tonus baskındır. Pektoral ve subskapular kasların aşırı aktivitesi humerusta aşırı fleksiyon, adduksiyon ve iç rotasyona sebep olur. Teres major ve latissimus dorsi aktivite artışının da eklenmesi ile omuz aktif ve pasif abduksiyon, ekstansiyon ve dış rotasyonu engellenir. Tüm bunların sonucu mekanik yaralanmalar artar.¹

Brakial pleksus hasarı da hemiplejik omuz ağrısına eden olan faktörlerdendir. Brakial pleksus hasarının hemiplejik hastalardaki en büyük nedeni transferler ve yeniden pozisyonlanma sırasında sırasında kolun çekilmesi sarkık olan hemiplejik ekstremitenin yanlış kullanımının yol açtığı bir traksiyon yaralanmasıdır. Pleksusta üst trunkus hasara en duyarlı kısımdır. Hemiplejik omuz ağrısı olan hastalarda en yaygın izole periferik sinir hasarı omuz sublüksasyonu sonucu humerus başının aşağıya doğru yer değiştirmesi ile olduğu düşünülen aksiller nöropatidir. Üst ekstremite iyileşmesinde atipik bir gelişim izleniyorsa brakial pleksus hasarı araştırılmalıdır. Ayrıca trunkus dağılımını ilgilendiren tarzda duyu kaybı, alt motor nöron lezyonuna ait bulgular, atrofi, fokal kuvvet kaybı ve motor fonksiyonlarda düzelmenin distalden başlaması saptanmışsa brakial pleksus hasarından şüphelenilmelidir.¹

Hemiplejik hastalarda kompleks bölgesel ağrı sendromu insidansının %23 oranında olduğu bildirilmiştir. Omuz-el

sendromu ile spastisite, konfüzyon ve duyu kaybı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır. Hemiplejik omuz çevreleyen yumuşak dokudaki hasar bir neden olarak öne sürülmüştür. Ancak tüm bunlarla birlikte hemiplejik omuz ağrısı ile kompleks bölgesel ağrı sendromu arasında kesin bir nedensellik tespiti açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.⁹

Duyu bozukluğu ve ihmal hastanın proprioepsiyonu ve ağrı algısını değiştirerek omuz yaralanmasına zemin hazırlayabilir. Parietal lob lezyonları, kapsüla internanın posterior bölümü ve talamusun tutulduğu lezyonlarda talamik ağrı gözlenebilir. Talamik ağrı tutulan ekstremitede, yüzde, dilde, toraksta yanıcı tipte şiddetli ağrılar şeklinde olabilir. Genellikle belirgin proprioseptif kayıp vardır. Ağrı devamlı olabilir. Emosyonel durum, görsel, işitsel uyarılar, ısı ve ciltte oluşturulan uyarı ile şiddetlenir. Hemiplejik omuz ağrısının nöropatik temellerinin incelendiği bir çalışmada, hemiplejik omuz ağrısı olanlarda omuz ve bacak her ikisinde de ağrı ve ısı eşikleri yüksek bulunmuş ve bu bölgelerde daha fazla hiperpati gözlenmiştir. Ayrıca daha fazla kronik ağrı olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Omuz sublüksasyonu ve hemiplejik omuz ağrısı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Hemiplejik omuz ağrısında omuz sublüksasyonun bir faktör olabileceğini konusunda yeterli kanıt yoktur. Ağrının çoğu zaman periartiküler dokulardaki gerginlik, kapsül ve ligamanlardaki ağrı reseptörlerinin uyarılması ve supraspinatus ve biceps tendonlarında iskemi gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Omuz sublüksasyonunun ağrı ve diğer komplikasyonlarla ilişkisi ve üst ekstremite fonksiyonel iyileşmeye etkileri net olarak bilinmese de bu komplikasyonun önlenmesi ve tedavisi inme rehabilitasyonunda temel yaklaşımlarından birisidir.¹¹

Hemiplejik hastalarda rotator manşon yırtığı insidansı %33-40 arasındadır. Hemiplejide dış rotatorlarda kuvvetsizlik ya da iç rotatorlarda tonus artışında bağlı olarak abduksiyon sırasında dış rotasyon gerçekleşmez. Kolun abduksiyonunda, humerusun akromiyon altında sürtünmesi ile rotator kaslarda sıkışma, iskemi ve yırtık meydana gelebilir. Bunu önlemek için; abduksiyon dış rotasyon ile fleksiyon iç rotasyon ile birlikte yapılmalıdır. Özellikle 90°nin üzerindeki fleksiyon ve abduksiyon egzersizle-

rinde dikkatli olunmalıdır. Hemiplejinin erken dönemlerinde hatalı pozisyonlama, transferler sırasındaki zorlama ve düşmelerden kaynaklanan travmalar da rotator manşon yaralanmalarının bir başka nedenidir. Hemiplejik tarafın ihmali (neglect) de rotator manşet yaralanması riskini artırabilir. Plejik veya paretik kolda rotator manşon yaralanmalarının tedavisinde genellikle konservatif ve destekleyici kalır.^{1,11}

Adeziv kapsülit artrografik serilerde sıklık %25-77 olarak bildirilmektedir. Paralizi, subluksasyon, yumuşak doku sıkışması, subskapularis bursiti, bisipital tendon kılıfında adezyon gibi faktörlerle tetiklenir. Eklem kapsülünde kronik irritasyon, zedelenme, inflamasyon ve hareket kısıtlılığı kapsülit gelişiminden sorumludur. Adeziv kapsülitin prognozu iyi olmakla birlikte, mevcut eklem hareket açıklığı ve kas gücünü korumak için gayret gerektirir. Spastisite ile eklem hareketinin azalması adeziv kapsülit gelişme riskini artırır.¹¹

TANI YÖNTEMLERİ

Hemiplejik omuz ağrısı tanısında; hikaye, fizik muayene, özel testler veya manevralar, radyografi manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri, elektrodyagnoz ve tanıya yönelik yapılan sinir blokları ya da enjeksiyonlardan yararlanılır

Endişe testinde, hasta yatağın kenarına yakın bir şekilde supin pozisyonda yatarken, uygulayıcı kolu eksternal rotasyon, abduksiyon ve hafif ekstansiyona alır. Manevra sırasında daha fazla harekete karşı endişe duyulması %63 duyarlılık ile anterior omuz instabilite göstermektedir.

Sulcus testi hastanın etkilenen kolu tarafından ile oturuz pozisyonda yapılır. Muayenede akromiyon ve humerus başının arasına fizyolojik ayrımı ölçmek için inferiora çekilir. Evreleme ölçüm mesafesine göre yapılır. Aradaki mesafe 1 cm ise evre 1; 1-2 cm ise evre 2; mesafe >2 cm ise evre 3 olarak değerlendirilir ve bu durumda çok yönlü glenohumeral instabiliteden söz edilir. Manevra sadece %28 duyarlılığa sahiptir.

Near testi skapula stabilize edilerek kolun pasif elevasyonu ile gerçekleştirilir. Testin bir farklı modifikasyonunda ise teste humerus iç rotasyonu eklenir böylece akromion

ve humerusun büyük tüberkülu birbirine yaklaşır. Bu manevra ile ağrı duyulması %88 duyarlılık ile subakromiyal sıkışmayı düşündürür.

Omuz değerlendirmesinde el sırta (hand-behind-back (HBB)), el boyun arkasına (hand-behind-neck (HBN)) manevraları bakılabilir. HBB manevrasında ç rotasyon ve ekstansiyon değerlendirilirken HBN manevrasında ise dış rotasyon ve abduksiyon değerlendirilir. Omuz pasif veya aktif dış rotasyon farklılıklar veya ağrı hemiplejik omuz ağrısının başlangıcını işaret edebilir.

Hemiplejik omuz ağrısı tanısı klinik ile konur ve tanısal görüntüleme gerektirmez. Ancak, görüntüleme yöntemleri öykü ve muayeneye katkıda bulunmak amacıyla ve altta yatan travmatik ya da yapısal anormalliklerin şüphesi durumunda kullanılabilir.

AP grafi kırığı ekarte etmek ve subluksasyonu değerlendirmek için kullanılır. Dış rotasyonda iken çekilen AP grafide, büyük tuberositas aşılarak yumuşak doku ve kalsifik rotator kılıf tendinopatileri daha rahat görüntülenebilir. İç rotasyonda iken çekilen AP grafide Hill-Sachs lezyonu görüntülenebilir. Skapula Y grafi humerus başı Y harfinin bifurkasyonunda olmalıdır. Ayrıca akromiyon tarafından rotator manşon sıkışması da değerlendirilebilir. Aksiller grafi rutin değildir. Omuz instabilitesi için endişe varsa, glenoid ile humerus ilişkisini değerlendirmek için kullanılabilir.

Konvansiyonel X-Ray Artrografi adeziv kapsülit ve rotator kılıf yaralanmaları teşhisinde yardımcı olabilir. Normal bir eklem 10 ml'yi aşan hacimde, pürüzsüz glenohumeral kapsül marjı, aksiller girinti hatları gözüktür. Adeziv kapsülitte 10 ml'den az hacimde, düzensiz kapsül marjları ve azalmış aksiller girinti görülebilir. Rotator manşon yaralanmasında glenohumeral eklem kontrast kaçağı gösterilebilir. Artrografi %99 gibi yüksek hassasiyete sahiptir ve yırtıkların tespiti için altın standarttır. Ancak, yumuşak dokular bu yöntem kullanılarak görüntülenemez.

Ultrasonografinin avantajları yumuşak dokuyu çok iyi görüntülemesi, dinamik değerlendirmeye izin vermesi, iyonize radyasyon maruziyetinin olmamasıdır. Hemiplejik omuz ağrısı olan hastalarda USG uygulamada eklem

hareketlerinin kısıtlı olması ve uygulama sırasında optimum konumlandırılmada zorluklar olabilir.

MR görüntüleme yöntemi kas ve tendonların ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlar. Elektrodiagnostik test sinir hasarı için mükemmel hassasiyet ve özgüllüğe sahip olmakla birlikte hemiplejik hastada spastisite ve santral güçsüzlük nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bununla birlikte, brakial plexus sinir hasarı, periferik mononöropati veya servikal radikülopati olasılığı gibi eşlik eden durumlarda yararlı olabilir.

Sempatik ganglion bloğu; kompleks bölgesel ağrı sendromundan şüphelenilen hastalarda tanı için bir seçenek olarak düşünülebilir. Sempatik blok, sempatik sinir sisteminin aracılık ettiği deri rengi ve sıcaklık değişiklikleri içeren semptomları azaltmaya yardımcı olabilir. Ancak bu bloklar genellikle geçici Horner sendromuna neden olabilir.

HEMİPLEJİK OMUZ AĞRISINA YAKLAŞIM

Hemiplejik omuz ağrısı tedavisinde doğru pozisyonlama üst ekstremité bakımının temelini oluşturur. Omuzun doğru pozisyonlanması ile omuz subluksasyonu minimize edilir, kontraktür gelişimi engellenir. Kötü postür simetriyi, dengeyi ve vücut imajını bozar. Gilmore ve ark. tarafından omuz ağrısını önlemek için önerilen pozisyon üst ekstremité abduksiyonda, eksternal rotasyonda ve omuz fleksiyonda tutulmasıdır. Ancak tüm bu görüşlere rağmen uygun pozisyon konusunda oluşmuş bir fikir birliği yoktur. Pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri en kısa sürede hasta tıbben stabil hale geldiğinde başlanmalıdır. Agresif eklem hareket açıklığı egzersiz programları ve baş üstü kasnakların kullanımından yaralanma riskini artırdığı için kaçınılmalıdır. Yüksek yoğunluklu programlar da yaralanma riskini artırabilir. Orta şiddette eklem hareket açıklığı çalıştırılmaya teşvik edilmeli, yaralanma riskini azaltmak için biyomekanik iyileşme döneminde mümkün olduğu kadar aktif eğitim kullanılmalıdır.^{12,13}

Omuz askıları yer çekiminin glenohumeral eklem üzerindeki etkisini azaltır. Genellikle, inme sonrası erken aşamada kullanılırlar. Omuzu fleksiyonda tutup, omuz hareketini engelledikleri kontraktür gelişimine sebep olabilmeleri, etkilenen kol kullanımını azaltmaları

nedeniyle omuz askılarının kullanımı tartışmalıdır.¹² Ancak, hasta ayaktaiken veya hareket ederken paretik ekstremitéyi desteklemek için en iyi cihazlar olarak kabul edilirler. Ada ve ark. tarafından yapılan bir sistematik derlemede, bu cihazların serebrovasküler olay sonrası omuz subluksasyonu önlemek için yeterli olmadığı sonucuna varılmış. Hangi omuz askı tipinin en iyi omuz desteğini sağladığı henüz belli olmadığı bildirilmiştir. Son yıllarda, eklem anatomik yapısının uyum sağlayan farklı askı türleri dizayn edilmiştir.¹⁴

Hemiplejik omuz bantlama, omuz subluksasyonunu önlemek veya azaltmak için bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Belirli bir düzeyde duyuşal stimülasyon sağlayabilir. Genellikle subluksasyon ve omuz ağrısını tedavi etmek için başka teknikler ile kombine olarak kullanılır. Bantlama deneyimli bir profesyonel tarafından uygulanmalıdır. Bantlamanın hemiplejik omuz ağrısını azaltıp azaltmadığı açık değildir.¹² Hemiplejik hastalarda robot destekli rehabilitasyonla ilgili yayınlarda ise Hemiplejik omuz ağrısında adjuvan tedavi olarak uygulandığında omuzla ilgili engelliliği iyileştirdiği bildirilmiştir.^{15,16}

Elektriksel nöromüsküler stimülasyon ile yüzeysel elektrik akımının uygulanması, kas kasılmasına neden olur. En yaygın kullanılan iki yöntem, fonksiyonel elektriksel stimülasyon (FES) ve transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunu (TENS) içerir. TENS, FES'e göre daha düşük yoğunlukta ve daha yüksek frekansta kullanılır. Çeşitli çalışmalarda, fonksiyonel elektriksel stimülasyonun (FES) hemiplejik omuz ağrısını ve omuz subluksasyonu azalttığı, fonksiyonel gücü ve yeteneği geliştirdiği gösterilmiştir. FES dinamik omuz stabilitesini sağlanmasındaki rolleri nedeniyle en sık supraspinatus ve posterior deltoid kaslarına uygulanır.¹ Bir Cochrane derlemesinde; FES ve ağrısız pasif eksternal rotasyon eklem hareket açıklığı uygulamalarının subluksasyonu azalttığı, ancak omuz ağrısı veya motor bozukluk üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.¹⁷ Suriya-amarit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada interferansiyel akım stimülasyonunun eklem hareketi sırasında ağrının giderilmesi için etkili olduğu, hemiplejik omuz ağrısı olan kişilerde ağrısız omuz pasif eklem hareket artışı sağladığını gösterilmiştir.¹⁸

BTX-A (Botulinum Toksin-A) etkilerinin incelendiği çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında hemiplejik hastalarda omuz ağrısını azalttığı ve eklem hareket açıklığını iyileştirdiği gösterilmiştir.¹⁹⁻²¹ Güncel bir metanalizde, BTX-A enjeksiyonunun steroid enjeksiyonun kıyasla daha fazla analjezik etki ve omuz abduksiyon ve eksternal rotasyon eklem hareket açıklığında artış etkisi olduğu bildirilmiştir.²¹ Marciniak ve ark. çalışmasında ise hemiplejik omuz ağrısında BTX-A enjeksiyonunun; dizabiltide bir miktar iyileşmeye neden olurken, ağrıyı azaltmada etkisi plasebodan daha fazla olmadığı sonucuna varılmıştır.²²

Sıklıkla omuz ağrısı olan hemipleji hastalarında fiziksel tedavi yöntemlerine ek olarak farmakoterapi de gerekir. Basit analjezikler ve anti-inflamatuvar ilaçlar ilk olarak denenmelidir. Ancak, inme popülasyonunda, çok sayıda hasta antiplatelet tedavi almakta ve sık sık koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı ya da peptik ülser hastalığı gibi komorbiditelere de sahip olmaktadır. Topikal NSAİİ sistemik emilimi sınırlı olduğundan tercih edilebilir. Antiepileptik ajanlar inme sonrası santral omuz ağrısı veya omuz-el sendromu gibi nörojenik karakterli ağrılarda yardımcı olabilir. Trisiklik antidepresanlar (TSA) analjezik etkinliğe sahiptir ve aynı zamanda uykuya yardımcı olabilir. SSRI, SNRI gibi diğer antidepresanlar, nöropatik ağrıya yararlı olabilir. Oral antispastik ajanlar fizik tedavide katılımı kolaylaştırır ancak sedasyon yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlı olabilir. Gece dozu genellikle iyi tolere edilir.

Hemiplejik omuz ağrılı hastalarda glenohumeral ekleme veya subakromiyal bursaya kortikosteroid enjeksiyonları ağrıyı azaltabilir. Rotator kılıf yırtığı, bisipital tendinit, subakromiyal bursit veya adeziv kapsulitte inflamasyonu azaltmak için uygulanabilir. Hemiplejik omuz ağrısı tanısı ile eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu uygulanan iki çalışmada da spastisitede önemli bir düşüş olmadan ağrıya azalma ve fonksiyonlarda artış gözlenmiştir.^{23,24} Tekrarlanan enjeksiyonların yumuşak dokuları zayıflaması ve omuz kapsülünde atrofik değişikliklere neden olabileceği unutulmamalıdır. Tao ve ark. tarafından sistematik derlemede; hemiplejik omuz ağrısında steroid enjeksiyonu ile kontrol grubuna göre Ağrı skoru (VAS) azaldığı ve pasif dış rotasyon derecesi arttığı gösterilmiştir.

Ultrasonografi eşliğinde kortikosteroid enjeksiyonları, inme sonrası omuz ağrısı olan erişkinlerde potansiyel kör enjeksiyonlara göre önemli ölçüde daha büyük klinik iyileşme olduğu yönünde kanıt sağladığı bildirilmiştir.²⁵

Supraskapular sinir bloğu kullanımı mekanik omuz ağrısı için genel popülasyonda çalışılmıştır. Son zamanlarda ise hemiplejik omuz ağrısı olanlarda çalışılmıştır. Supraskapular bloğun amacı ağrıyı azaltmak, daha fazla ağrısız eklem hareket açıklığına izin vermek, anestezi ilaçlara ya da kortikosteroid ihtiyacı azaltmaktır. Allen ve ark. inmeli hastalarda supraskapular bloğun hemiplejik omuz ağrısında semptomları azalttığı ve üst ekstremitte fonksiyonlarını iyileştirdiğini bildirmişler.²⁶ Hemiplejik omuz ağrılı hastalarda supraskapular sinir bloğu ile intraartiküler steroid enjeksiyonun karşılaştırıldığı Yaşar ve ark. çalışmasında ise her iki enjeksiyon tekniğinin birbirine üstünlüğü olmadığı; her iki enjeksiyon prosedürünün de güvenli olduğu ve hemiplejik omuz ağrısı olan inme hastalarında benzer etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.²⁷

Etkinlik süresi açısından enjeksiyonların karşılaştırıldığı güncel bir metanalizde supraskapular sinir bloğu tedavinin tedavi sonraki dördüncü haftada ağrıyı kontrolünde BTX-A enjeksiyonuna göre daha iyi sonuçlar verdiği. Ancak 24. Haftada BTX-A enjeksiyonunun tedavi etkinliği açısından daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir.²⁸ Güncel bir metanalize göre; hemiplejik omuz ağrılı hastaların tedavisinde uygulanan konvansiyonel rehabilitasyon programına supraskapular sinir bloğu veya BTX-A enjeksiyonu eklemenin daha klinik açıdan daha etkilidir.²⁹

Hemiplejik omuz ağrılı hastalarda tamamlayıcı tıp yöntemlerinden akupunktur, kuru iğneleme, nöromüsküler bantlama uygulaması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Güncel bir metanalizde konvansiyonel rehabilitasyon programına supraskapular sinir pulse radyofrekans ve kuru iğneleme gibi yöntemlerle hemiplejik omuz ağrısında tek başına konvansiyonel rehabilitasyon programıyla kıyaslandığında önemli etkileri olduğu bildirilmiştir.²⁹ Hemiplejik omuz ağrısında akupunkturun etkilerinin incelendiği Lee ve ark. çalışmasında akupunkturun inme sonrası omuz ağrısı için etkili bir tedavi olduğunu bildirilmiştir. Akupunktur omuz ağrısı olan inme hastalarının rehabilitasyonu için egzersiz ile birlikte bir adjuvan tedavi olarak kabul edilebileceği ancak bu konuyla ilgili

yüksek metodolojik standartlara göre yapılmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.³⁰

İnme rehabilitasyonunda son yıllarda robotik rehabilitasyon kullanımı giderek artmaktadır. Hemiplejik omuz ağrılı hastalarda rehabilitasyon programına robot eklemenin ağrı ve dizabilite üzerine etkili olduğu, eklem hareket açıklığını arttırdığı, spastisitede iyileşmeye neden olduğu güncel çalışmalarda bildirilmiştir.^{31,32}

Cerrahi işlemler sadece ciddi omuz ağrısı veya kısıtlılık için uygulanabilir. Hiçbir konservatif yöntemle iyileşmeyen adeziv kapsülitte cerrahi gerekebilir. İnme sonrası cerrahi en az 6 ay kadar ertelenmelidir. Operasyon ile kontraktürlerin açılması, rotator manşet yırtığı onarımı ve skapuler mobilizasyon uygulanır. Rotator kılıf hasarı inme öncesinde gelişmiş olabilir. Genellikle hemiplejik omuz ağrılı hastalarda özel olarak rotator kılıf tamiri uygulanmaz. Söz konusu onarım inme sonrası ciddi travmatik rüptür için düşünülebilir, fakat hemiplejilerde diğer popülasyona göre prosedürel riskler ve kalıcı ağrı olasılığını hesaba katmak gerekir.¹

Çıkar Beyannameesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Çalışma Derleme olmasından dolayı etik kurul izni gerekmemektedir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: BÇK. Literatür taraması: BÇK. Yazım: BÇK. Gözden geçirme ve düzeltme: BÇK. Danışmanlık: BÇK.

KAYNAKÇA

1. Vasudevan JM, Browne BJ. Hemiplegic shoulder pain: an approach to diagnosis and management. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014;25(2):411-437.
2. Kalichman L, Ratmanský M. Underlying pathology and associated factors of hemiplegic shoulder pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(9):768-780.
3. Adey-Wakeling Z, Liu E, Crotty M, et al. Hemiplegic Shoulder Pain Reduces Quality of Life After Acute Stroke: A Prospective Population-Based Study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016;95(10):758-763.

4. Coupar F, Pollock A, Rowe P, Weir C, Langhorne P. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2012;26(4):291-313.
5. Tavora DG, Gama RL, Bomfim RC, Nakayama M, Silva CE. MRI findings in the painful hemiplegic shoulder. *Clin Radiol.* 2010;65(10):789-794.
6. Moosmayer S, Smith HJ, Tariq R, Larmo A. Prevalence and characteristics of asymptomatic tears of the rotator cuff: an ultrasonographic and clinical study. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(2):196-200.
7. Gamble GE, Barberan E, Laasch HU, Bowsher D, Tyrrell PJ, Jones AK. Poststroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 152 patients from a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke. *Eur J Pain.* 2002;6(6):467-474.
8. Roosink M, Renzenbrink GJ, Buitenweg JR, Van Dongen RT, Geurts AC, Ijzerman MJ. Somatosensory symptoms and signs and conditioned pain modulation in chronic post-stroke shoulder pain. *J Pain.* 2011;12(4):476-485.
9. Chae J. Poststroke complex regional pain syndrome. *Top Stroke Rehabil.* 2010;17(3):151-162.
10. Zeilig G, Rivel M, Weingarden H, Gaidoukov E, Defrin R. Hemiplegic shoulder pain: evidence of a neuropathic origin. *Pain.* 2013;154(2):263-271.
11. Wilson RD, Chae J. Hemiplegic Shoulder Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015;26(4):641-655.
12. Murie-Fernandez M, Carmona Iragui M, Gnana-kumar V, Meyer M, Foley N, Teasell R. Painful hemiplegic shoulder in stroke patients: causes and management. *Neurologia.* 2012;27(4):234-244.
13. Gilmore PE, Spaulding SJ, Vandervoort AA. Hemiplegic shoulder pain: implications for occupational therapy treatment. *Can J Occup Ther.* 2004;71(1):36-46.
14. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C. Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD003863.
15. Kim MS, Kim SH, Noh SE, Bang HJ, Lee KM. Robotic-Assisted Shoulder Rehabilitation Therapy Effectively Improved Poststroke Hemiplegic Shoulder Pain: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100(6):1015-1022.
16. Takebayashi T, Takahashi K, Amano S, et al. Robot-Assisted Training as Self-Training for Upper-Limb Hemiplegia in Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Stroke.* 2022;53(7):2182-2191.
17. Price CI, Pandyan AD. Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil.* 2001;15(1):5-19.
18. Suriya-amarit D, Gaogasigam C, Siriphorn A, Boon-yong S. Effect of interferential current stimulation in management of hemiplegic shoulder pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(8):1441-1446.
19. Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Vicaut E. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(8): 845-848.
20. Kong KH, Neo JJ, Chua KS. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. *Clin Rehabil.* 2007;21(1):28-35.
21. Xie HM, Guo TT, Sun X, et al. Effectiveness of Botulinum Toxin A in Treatment of Hemiplegic Shoulder Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;102(9):1775-1787.
22. Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, et al. Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind,

- placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91(12):1007-1019.
23. Dekker JH, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, de Jong BA. The painful hemiplegic shoulder: effects of intra-articular triamcinolone acetonide. *Am J Phys Med Rehabil.* 1997;76(1):43-48.
 24. Snels IA, Beckerman H, Twisk JW, et al. Effect of triamcinolone acetonide injections on hemiplegic shoulder pain: A randomized clinical trial. *Stroke.* 2000;31(10):2396-2401.
 25. Tao W, Fu Y, Hai-Xin S, Yan D, Jian-Hua L. The application of sonography in shoulder pain evaluation and injection treatment after stroke: a systematic review. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(9):3007-3010.
 26. Allen ZA, Shanahan EM, Crotty M. Does suprascapular nerve block reduce shoulder pain following stroke: a double-blind randomised controlled trial with masked outcome assessment. *BMC Neurol.* 2010;10(1):1-5.
 27. Yasar E, Vural D, Safaz I, et al. Which treatment approach is better for hemiplegic shoulder pain in stroke patients: intra-articular steroid or suprascapular nerve block? A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2011;25(1):60-68.
 28. Chiu YH, Chang KV, Wu WT, Hsu PC, Özçakar L. Comparative Effectiveness of Injection Therapies for Hemiplegic Shoulder Pain in Stroke: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(8):788.
 29. De Sire A, Moggio L, Demeco A, et al. Efficacy of rehabilitative techniques in reducing hemiplegic shoulder pain in stroke: Systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2022;65(5):101602.
 30. Lee JA, Park SW, Hwang PW, et al. Acupuncture for shoulder pain after stroke: a systematic review. *J Altern Complement Med.* 2012;18(9):818-823.
 31. Serrezuela RR, Quezada MT, Zayas MH, Pedrón AM, Hermosilla DM, Zamora RS. Robotic therapy for the hemiplegic shoulder pain: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil.* 2020;17(1):54.
 32. Kim MS, Kim SH, Noh SE, Bang HJ, Lee KM. Robotic-Assisted Shoulder Rehabilitation Therapy Effectively Improved Poststroke Hemiplegic Shoulder Pain: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100(6):1015-1022.