



**KAHRAMANMARAŞ
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

Cilt / Volume: 18
Sayı / Number: 2
e-ISSN: 2547-9598

2023

KSU MEDICAL JOURNAL



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

Dergi Sahibi
Prof. Dr. Alptekin YASIM

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

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

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

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

Sekreter
Mustafa TÜRKER

Yazışma Adresi
KSÜ Tıp Fakültesi
Dekanlık Dergi Editörlüğü
46100 Kahramanmaraş

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

DERGİ DANIŞMA

Kurulu

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

AMAÇ

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

KAPSAM

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

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

AIM

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

SCOPE

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

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

YAYIN KURALLARI

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

BİLİMSEL SORUMLULUK

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

ETİK SORUMLULUK

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

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

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

PUBLICATION GUIDELINES

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

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

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

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

ETHICAL RESPONSIBILITY

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

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board. If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

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

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

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

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

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

YAYIN HAKKI

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

STATISTICAL EVALUATION

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

EVALUATION OF THE WRITING LANGUAGE

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

FOR SUBMITTING AN ARTICLE

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

COPYRIGHT STATEMENT

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

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

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

Yapısı:

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

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

Derleme:

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

Yapısı:

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

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

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

Yapısı:

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

Giriş

Olgu Sunumu

Tartışma

Kaynaklar

CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

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

Content:

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

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

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

Content:

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

Titles on related topics

References

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

Content:

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

Introduction

Case report

Discussion

References

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşığıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlar da Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

KISALTMALAR

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

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

ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiğı yerler ilgili cümle nin sonunda belirtilmelidir.

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

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

Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir

Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

MANUSCRIPT PREPARATION

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

ABBREVIATIONS

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

FIGURES, PICTURES, TABLES AND GRAPHICS

All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.

Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.

Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.

For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.

Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast.

BAŞLIK SAYFASI

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

ÖZETLER

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

ANAHTAR KELİMELER

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

TEŞEKKÜR

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

KAYNAKLAR

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

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

Makale için;

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

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

TITLE PAGE

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

ABSTRACT

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

KEYWORDS

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

ACKNOWLEDGEMENTS

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

REFERENCES

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, doublespaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

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

Kitap için;

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

Türkçe kitaplar için;

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

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

Türkçe kitaplar için;

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

İletişim:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

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

Tel: 0 344 300 34 08

Format for books;

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

Example;

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

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

Example;

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

Communication:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

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

Tel: 0 344 300 34 08

İÇİNDEKİLER

Contents

Yıl / Year: 2023
Cilt / Volume: 18
Sayı / Number: 2

Araştırma Makaleleri (Research Articles)

- 1.** **Yoğun Bakım Hemşirelerinde Ölüm Algısı**
Perception of Death in Intensive Care Nurses
Şeyma YURTSEVEN, Sevban ARSLAN, Sevgi Deniz DOĞAN, Derya GEZER, Pınar KAYA, Muzaffer Sencer ÖZSEZER
- 10.** **Evaluation of the Cases With Pre-Diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Two District Hospitals in Tokat Province**
Tokat ilinde İki İlçe Hastanesinde Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Ön tanısı ile Takipli Olguların Değerlendirilmesi
Emine TURKKOGLU YILMAZ, Duygu CERCIOGLU OZDEMİR
- 16.** **Koronavirüs-19 Enfeksiyonu Olan ve Olmayan Olguların Hepatit A Virüsüne Karşı Kazanılmış İmmün Yanıt Açısından Karşılaştırılması: Retrospektif Bir Çalışma**
Comparison of Patients with and without Coronavirus-19 Infection in Terms of Acquired Immune Response to Hepatitis A: A Retrospective Study
Tayibe BAL, Hasibullah YAQOOBİ, Yusuf ÖNLEN, Mehmet ÇABALAK, Serdar DOĞAN
- 22.** **Kimyasal Sistit Modelinde Dekspantenol'ün Koruyucu Etkisinin Klinik Pratikte Kullanılan Kondroitin Sülfat ve Hyaluronik Asit ile Karşılaştırılması**
Comparison of the Protective Effect of Dekspanthenol in a Model of Chemical Cystitis with Chondroitin Sulfate and Hyaluronic Acid Used in Clinical Practice
Caner ÖLMEZ, Mehmet KUTLU DEMİRKOL, Muhammet SEYİTHANOĞLU, Sezen KOÇARSLAN, Faruk KÜÇÜKDURMAZ, Sefa RESİM
- 29.** **Üriner Sistem Taşlarının Kimyasal Bileşiminin Yaş ve Cinsiyete Göre İncelenmesi**
Investigation of the Chemical Composition of Urinary System Stones According to Age and Gender
Eda GANİYUSUFOĞLU, Metin KILINÇ, Sefa RESİM, Buket ŞEN, Hatice SAĞER
- 35.** **Konjenital Diyafragma Hernisi Tanılı Hastalar; 10 Yıllık Tek Merkez Deneyimi**
Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia: 10-Year Single Center Experience
Mehmet Fatih DEVECİ, Meral ALAGÖZ, İsmail Kürşat GÖKÇE, Ramazan ÖZDEMİR

39.

Sayfa

Hematological and Inflammatory Parameters Effective on Inflammation and Insulin Resistance in Obesity

Obezitede İnflamasyon ve İnsülin Direncine Etkili Hematolojik ve İnflamatuar Parametreler

Orkun SARICAM

45.

Sayfa

Learning Experiences of Nursing Students with Case-Based Learning Technique: A Qualitative Study

Hemşirelik Öğrencilerinin Vakaya Dayalı Öğrenmeye İlişkin Deneyimleri: Nitel Bir Çalışma

Yasemin ALTINBAS, Emine DERYA İSTER

53.

Sayfa

Inflammation in Chronic Psychiatric Patients: Neutrophil/Lymphocyte Ratios, Platelet/Lymphocyte Ratios, and Mean Platelet Volume

Kronik Psikiyatrik Hastalarda Enflamasyon: Nötrofil/Lenfosit Oranları, Trombosit/Lenfosit Oranları ve Ortalama Trombosit Hacmi

Figen Unal DEMİR, Filiz OZSOY, Esmâ Akpınar ASLAN

60.

Sayfa

Eating Attitude in Multiple Sclerosis

Multipl Sklerozda Yeme Tutumu

Yılmaz INANC, Celaleddin TURGUT, Tugba KAYA

65.

Sayfa

İlkokul Öğretmenlerinin Obeziteye Karşı Önyargı Durumları ve İlişkili Faktörler

Prejudices of Primary School Teachers Against Obesity and Related Factors

Eray GÖLBAŞI, Arda BORLU

75.

Sayfa

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalları Tarafından Hematoloji Konusunda Yapılan Uzmanlık Tezlerinin Yayınlanma Durumu

Publication Status of Speciality Theses on Hematology by Internal Medicine Departments

Muhammed ÇİFTÇİOĞLU

79.

Sayfa

Burnout in Medical Oncology Staff: Confronting National Facts

Tıbbi Onkoloji Çalışanlarında Tükenmişlik: Ulusal Gerçeklerle Yüzleşmek

Ozge KAMA BASCI, Ferhat EKINCI, Atike Pınar ERDOĞAN, Erhan ESER

87.

Sayfa

Evaluation of Hematological Indices in Acromegalic Patients

Akromegali Hastalarında Hematolojik İndekslerin Değerlendirilmesi

Emek TOPUZ, Dilek TUZUN, Umit Nur OZBAY, Murat SAHİN

93.

Sayfa

The Impact of Coronavirus-19 Lockdowns on The Number of Cranial and Spinal Trauma Cases in Geriatric Patients

Koronavirüs-19 Pandemi Dönemi Kısıtlamalarının Geriatrik Hasta Grubunda Kafa ve Spinal Travma Sayıları Üzerine Etkisi

Emrullah Cem KESİLMEZ, Kasım Zafer YUKSEL

99.

Sayfa

Clinical Significance of CRP/Albumin Value on Hospitalization and Length of Hospital Stay of Patients with Coronavirus-19: A Prospective Study

CRP/Albumin Değerinin Koronavirüs-19 Hastalarının Hastanede Yatış Süresi ve Hastanede Kalış Süresi Üzerindeki Klinik Önemi: Prospektif Çalışma Çalışma

Uğur LOK, Umut GULACTI, Huseyin KAFADAR, Hakan KAYA

106.

Sayfa

Hipertansiyon Rozasea Hastaları İçin Risk Mi?

Is Hypertension a Risk for Rosacea Patients?

Ünal ÖZTÜRK, Savaş ÖZTÜRK, Emin ÇEÇEN

110.

Sayfa

Acil Servise Epilepsi Nöbeti ile Başvuran Hastalarda Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Hematological and Biochemical Parameters in Patients Presenting to the Emergency Department with Epileptic Seizure

Muhammed Semih GEDİK,
Ali İhsan KILCI, Hakan HAKKOYMAZ,
Ömer Faruk KÜÇÜK,
Nuri Mehmet BASAN,
Muhammed Ali GÜLER, Caner AKUFUK

Derleme (Review)

117.

Sayfa

Hayvan Deneylerinde Örneklem Büyüklüğünün Kaynak Eşitlik Yöntemi ile Belirlenmesi ve Güç Analizi

Determination of Sample Size in Animal Experiments with Resource Equation Method and Power Analysis

Ömer AKBULUT

126.

Sayfa

Evre 4 ve 5 Kronik Böbrek Hastaları Metformin Kullanmamalı mı?

Shouldn't Stage 4 And 5 Chronic Kidney Disease Patients Use Metformin?

Muhammed ÇİFTÇİOĞLU

133.

Sayfa

Hashimoto Tiroidit'i ile Papiller Tiroid Karsinom Birlikteliği ve Prognoza Etkileri

Coexistence of Hashimoto's Thyroiditis With Papillary Thyroid Carcinoma and Its Effects on Prognosis

Ayşe Bahar CEYRAN

Olgu Sunumu (Case Report)

137.

Sayfa

Endoftalmi Gelişen Salmonella Artritli Olgu Sebebiyle Endojen Endoftalmi ve Etkenlerine Kısa Bir Bakış

A Brief Overview of Endogenous Endophthalmitis and Its Factors Caused By Salmonella Arthritis Developing Endophthalmitis

Hacer KANDILCIK, Mete GÜLER,
Selma URFALIOĞLU, Fatma GÜMÜŞER,
Selçuk NAZİK, Selma ATEŞ

141.

Sayfa

Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in a Pediatric Patient with COVID-19

Kovid-19 Tanılı Bir Pediatrik Hastada Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisi

Asiye ARICI GURBUZ, Hatice ALTUN

Yoğun Bakım Hemşirelerinde Ölüm Algısı

Perception of Death in Intensive Care Nurses

Şeyma YURTSEVEN¹, Sevban ARSLAN², Sevgi Deniz DOĞAN³, Derya GEZER⁴, Pınar KAYA⁵, Muzaffer Sencer ÖZSEZER⁶

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

³ Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Uluborlu Selahattin Karasoy Meslek Yüksek Okulu, Sağlık Hizmetleri Bölümü, Isparta, Türkiye

⁴ Tarsus Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Mersin, Türkiye

⁵ Süleyman Demirel Üniversitesi, Eğirdir Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Isparta, Türkiye

⁶ Çukurova Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Bu araştırma yoğun bakım ünitelerinde ölümü yaklaşan hastalara bakmanın stresli deneyimini yaşayan hemşirelerin, ölüm ile ilgili görüşlerinin neler olduğunu, bu hastalara bakmanın ölüm algılarını nasıl etkilediğini, benzetmeler ve çizimler aracılığıyla nitel olarak incelenmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırmaya toplam 40 yoğun bakım hemşiresi dâhil edilmiştir. Araştırma verileri nitel veri toplama yöntemlerinden görüşme yöntemi kullanılarak toplanmış ve görüşmelerden elde edilen verilerin analizinde içerik analizi yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmada hastaların ölümü karşısında yoğun bakım hemşirelerinin algıları; bedensel, duygusal, ruhsal, bilişsel ve davranışsal; ölümü yaklaşan hastaya verilen bakımın amacı, fiziksel, psikolojik ve manevi; hemşirelerin kendi ölümlerini algılamaları ise kabullenme, kaçış ve korku temaları altında sunulmuştur.

Sonuç: Çalışmada hemşirelerin ölüm ve ölümü yaklaşan birey ile karşılaştıklarında ölüm karşısında üzüntü ve korku hissettikleri, bakım esnasında ise en çok yetersizlik ve çaresizlik yaşadıkları saptanmıştır. Tüm bu bulgular sonucunda ölüm ile sık karşılaşılan yoğun bakım hemşirelerinin kendi duygularını fark ederek uygun bireysel baş etme mekanizmaları geliştirebilmesi ve ölüme ilişkin olumlu tutum sergilenmesi için hizmet içi eğitimler planlanması önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Hemşire, Nitel araştırma, Ölüm, Yoğun bakım

Abstract

Objective: This research aims to analyze the views of nurses, who have the stressful experience of caring for near-death patients in intensive care units, about death, how caring for these patients affects their perceptions of death, through analogies and drawings.

Materials and Methods: A total of 40 intensive care nurses were included in the study. The research data were collected using the interview method, one of the qualitative data collection methods, and the content analysis method was used in the analysis of the data obtained from the interviews.

Results: Perceptions of intensive care nurses in the face of the death of patients; physical, emotional, spiritual, cognitive, and behavioral; the purpose of the care given to the near-death patient, physical, psychological, and spiritual; nurses' perception of their own death was presented under the themes of acceptance, escape and fear.

Conclusion: In the study, it was determined that the nurses felt sadness and fear in the face of death when they encountered death and the person approaching death, and they experienced inadequacy and helplessness the most during care. As a result of all these findings, it can be recommended to plan in-service training so that intensive care nurses, who are frequently faced with death, can develop appropriate individual coping mechanisms by realizing their own feelings and displaying a positive attitude towards death.

Keywords: Death, Intensive care, Nurse, Qualitative research

Yazışma Adresi: Şeyma YURTSEVEN, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Telefon: 050776062545 **e-mail:** ssumer01@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-2378-682X, 0000-0002-8893-9391, 0000-0003-0311-2123, 0000-0003-4576-2204, 0000-0002-8185-175X, 0000-0002-8963-010X

Geliş tarihi: 27.03.2022

Kabul tarihi: 17.09.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1093065

GİRİŞ

Canlıların yaşamsal faaliyetlerinin sona erdiği hayatın bitişi ifade eden ölüm, varoluşu tehdit eden, zorunlu ve hayatı sınırlayan tüm insanlığın varacağı son noktadır (1-3). Bilinmezlik korkusu, anksiyete ve depresyona yol açabilen, insanoğlunun yüzyıllardır ilgilendiği aynı zamanda korktuğu ve kaçınmaya çalıştığı çok boyutlu bir kavram olan ölüme, herkesin yüklediği anlam farklılık gösterebilmektedir (1,4,5).

Günümüzde hastaneye ulaşımın kolaylaşması, hastanede ölümlerin artmasının nedenlerindedir. Hastanede yaşanan ölümlerin en yakın tanıkları ise hemşireler olmaktadır (6). Yoğun bakım gibi ölüm ile iç içe olan birimlerde hastalarla sürekli vakit geçiren hemşirelerin, bakım verdikleri hastaların “ölmek zorunda olan bir varlık” olduğunu düşünmeleri onları derinden etkilemektedir (2,7,8). Hemşireler ölmekte olan hastalara bakım verirken, ölümü yakından yaşamakta, hissetmekte ve aynı zamanda kendi ölüm gerçekleri ile de yüzleşmektedirler (9). İnsanı derinden etkileyen ve sarsan bu kavramları yaşarken hemşirelerin duygularını yönetebilmeleri ve profesyonelliklerini sürdürebilmeleri ancak kendi duygu ve düşüncelerinin farkında olmaları ile mümkündür (10,11).

Ölmekte olan hastaların bakımı sırasında hemşireler, hasta ve ailesi ile olumlu iletişim kurma, semptom kontrolünü sağlama, yaşam kalitelerini artırma ayrıca psikolojik ve sosyal destek verme sorumluluklarına sahip olduklarını unutmamalıdır (3,12). Hemşirelerin, hastaların duygusal ve fiziksel bakım gereksinimlerini karşılayıp sorumluluklarını yerine getirebilmeleri ise kendi duygularını tanımlarıyla mümkündür (13). Çünkü hemşirelerin kendi duygularını tanımları ve bunlarla başa çıkabilmeleri hem kendi biyo-psikososyal yaşamlarını hem de hastaya verdikleri sağlık hizmetlerinin kalitesini olumlu yönde etkileyecektir. Ölüm kavramı ile yeterli baş edememe ve bu kavram karşısında kendini yetersiz hissetme düşüncesi hemşirelerde inkâr, öfke, suçluluk, depresyon, ümitsizlik, korku, anksiyete ve kaygıya neden olduğu araştırmalar ile ortaya konmuştur (2,7,8). Hemşireler, genellikle ölüm ile sık karşı karşıya geldikleri yoğun bakım ünitelerinde çalışmak istememektedir. Bu durum ölümü yaklaşan hastaya bakım veren hemşirelerin kendini yetersiz ve başarısız hissetmesinden kaynaklanabilmektedir (5,14,15). Menekli ve Fadiloğlu'nun ölüm algısını ve bunu etkileyen faktörleri belirlemek için yaptıkları çalışmada, hemşirelerin %59.6'sı ölümü yaklaşan hastaya bakım vermektan korktuklarını ifade etmişlerdir (16). Özdemir'in yoğun bakım hemşirelerinde görülen ölüm kaygısını değerlendirdiği çalışma sonucunda da karşılaşılan ölüm olgu sayısı ile ölüm kaygısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (17).

Bu araştırma, mesleklerinin gereği olarak hasta ile uzun vakit geçiren ve ölümü yaklaşan bireye bakım veren yoğun bakım hemşirelerinin ölüm algılarını benzetmeler ve çizimler aracılığı ile nitel olarak incelemeyi amaçlamıştır. Bu doğrultuda hemşirelerin ölüm hakkındaki görüşleri, davranışları ve algılarının değerlendirilmesi hemşireler açısından farkındalık yaratarak ortaya çıkan sorunların kaynaklarının saptanmasına yardımcı olacak ve uygun çözüm yollarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma nitel araştırma yöntemlerinden görüşme yöntemi ile yapılmıştır. Araştırmada derinlemesine bilgi toplamak amaçlandığından olasılık temelli olmayan amaçlı örnekleme tekniklerinden uygun örnekleme yöntemi kullanılmıştır.

Araştırmanın katılımcıları, görüşme yapmayı kabul eden ve katılmaya istekli olan yoğun bakım hemşireleri arasından seçilmiştir. Katılımcı sayısı, veri doygunluğuna göre belirlenmiş olup, araştırma yetişkin cerrahi yoğun bakımlar olan genel cerrahi, beyin cerrahi, reanimasyon ve anesteziyoloji yoğun bakımlarda toplam 40 hemşire ile sonlandırılmıştır. Araştırma kapsamında görüşme, bir üniversite hastanesinin yoğun bakım ünitesinde en az 1 yıldır görev yapan, araştırmaya katılmaya gönüllü ve bakımını yaptığı hastalarda ölüm ile karşılaşmış olan hemşireler ile yapılmıştır. Katılımcılara görüşme öncesinde araştırmanın amacı hakkında bilgi verilmiş ve sözlü onamları alınmıştır.

Veri Toplama Süreci

Bu araştırmanın verileri nitel veri toplama yöntemlerinden birebir derinlemesine yapılandırılmış görüşme yöntemiyle toplanmıştır. Görüşmeler için araştırmacı tarafından hemşirelerin uygun oldukları zaman için randevu alınarak yapılmıştır. Görüşmeler toplantı salonunda araştırmacı tarafından sessiz bir ortam oluşturularak, yarı yapılandırılmış görüşme formu ile yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak yapılmış olup görüşmeler 20-25 dakika sürmüştür. Yapılan görüşmeler ses kaydına alınmış olup katılımcılara buna yönelik açıklama yapılmıştır. Araştırmacı görüşmeler sırasında yargılayıcı, onaylayıcı veya reddedici tutum veya ifadeler kullanmaktan kaçınmıştır.

Veri toplama için araştırmanın amaç ve kapsamına uygun hazırlanan görüşme formu; önceden belirlenen başlıklara ilişkin sorulardan oluşmuştur. Kapsam geçerliliği için ilk olarak soruların içeriği, sırası ve ifadelerin anlaşılabilirliği açısından uzman (eğitim bilimlerinden bir öğretim üyesi ve hemşirelik bölümünden bir öğretim üyesi) görüşüne başvurulmuştur. Uzman görüşü

sonrasında görüşme soruları tekrar düzenlenmiştir. Görüşmede yoğun bakımda çalışan hemşirelerin ölüm karşısında hissettikleri, ölümü yaklaşan hastaya bakım verirken düşünceleri, kendi ölümlerini hangi sıklıkla düşündükleri, neler hissettikleri ve bu konuda baş etme mekanizmaları üzerinde durulmuştur.

Görüşmeler bazı katılımcıların ses kaydının alınmasına izin vermemesi üzerine, yazılarak kaydedilmiştir. Daha sonra bu kayıtlar bilgisayar ortamında yazılı metin haline dönüştürülmüştür. Katılımcıların görüşme süresince söyledikleri, aynen yazılı metin haline getirilerek 40 sayfalık ham veri elde edilmiştir.

Verilerin Analizi

Görüşmelerden elde edilen nitel verilerin analizinde içerik analizi yöntemi kullanılmıştır. İçerik analizinde, araştırmacı tarafından transkript edilen veriler dikkatli bir şekilde tekrar tekrar okunarak aynı, benzer ve farklı ifadeler karşılaştırılarak kodlanmıştır. Bu kodlar alan uzmanı olan ikinci bir araştırmacı tarafından kontrol edilerek raporlanmıştır. Kodlanan veriler anlamlı bir şekilde birleştirilmiştir. Bir sonraki aşamada temalar düşünülmüş ve elde edilen bu temaların listesi oluşturulmuştur. Böylece bulgular betimlemeye hazır hale getirilmiştir. Bulguların sunumunda katılımcıların görüşlerini yansıtmak için doğrudan katılımcı hemşirelerin ifadelerine yer verilmiştir. Katılımcılardan alıntı yaparken "Hemşire" olarak ifade edilmiş ve katılımcılara verilen numaralar (örneğin H1) alıntılarının sonlarına yazılmıştır.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışmanın yürütülebilmesi için; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan etik kurul onayı (Karar No 34/99) ve araştırmanın yapıldığı hastaneden kurum izni alınmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul eden yoğun bakım hemşirelerine araştırma ile ilgili detaylı bilgi verilerek sözlü onamları alınmıştır. Ayrıca çalışma Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan hemşirelerin %75'i kadın, %57.5'i bekar ve yaş ortalaması 30.62 ± 7.44 yıl olarak saptanmıştır. Hemşirelerin %85'i üniversite mezunu olup meslekte çalışma süreleri ortalama 7.35 ± 7.46 yıldır. Katılımcıların bireysel özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Araştırmanın verileri çözümlendiğinde, hemşirelerin ölüm karşısında verdikleri tepkiler, ölümü yaklaşan hastaya verdikleri bakımın amacı ve ölüm algularının

içerik analizi sonucunda öne çıkan bağlam, tema, alt temalar ve frekans sayıları **Tablo 2**'de verilmiştir. Ayrıca bu bölümde bağlam, tema ve alt temalara ilişkin hemşirelerin ifadelerine yer verilmiştir.

Tema 1. Ölüm Karşısında Verdikleri Tepkiler

Hemşirelerin her birinin ölüm karşısında verdikleri tepkiler bireysel görüşlerini içerse de yapılan içerik analizi sonucu bu bağlam altında; bedensel, duygusal, ruhsal, bilişsel, davranışsal tepkileri içeren alt temalardan oluştuğu görülmüştür. **Bedensel tepkiler** alt teması altında; "baş ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, halsizlik, yorgunluk" kodları, **duygusal tepkiler** alt teması altında; "üzüntü, anksiyete, umutsuzluk, duygusal küntlük, çaresizlik, başarısızlık, suçluluk, ağlama, kurtuluş" kodları, **ruhsal tepkiler** alt teması altında; "hastanın öldüğüne inanmama, hayatı ve ölümü düşünme" kodları, **bilişsel tepkiler** alt teması altında; "kendini suçlama, ölüm anını sık sık hatırlama, dikkat dağınıklığı ve bellek sorunları" kodları, **davranışsal tepkiler** alt teması altında; "diğer insanlarla iletişim kurmak istememe ve içe kapanıklık" kodları elde edilmiştir. Bu bağlam ile ilgili yoğun bakım hemşirelerin görüşlerine aşağıda yer verilmiştir.

"...Gün boyu başıma ağrılar giriyor. İşlerimi yapacak gücüm bile kalmıyor sanki ruhum bedenimden çekiliyor gibi oluyor. Sonra yeni bir gün ve yeni kayıplar ekleniyor bu duruma, artık yoğun bakımda çalışmayı kaldıramadığımı düşünmeye başladım son günlerde..." (H39)

"...Tek kelimeyle çaresizlik, hiçbir şey yapamıyoruz, çok uğraşıyoruz ama olmayınca olmuyor. Bizler tüm ekip savaşıyoruz adeta ölümlerle. Fakat savaşı kaybetmek çok acı... Öylece elimizden kayıp gidiyor fakat biz kaldığımız yerden devam ediyoruz sanki bunlar yaşanmamış gibi ..." (H10). Katılımcı 10'un, çizdiği resme **Resim 1**'de yer verilmiştir.

"...Maçı kaybettiğimi düşünüyorum ve her kayıp yaşama dair umutlarımı tüketiyorum..." (H13)

"...İlk karşılaştığım zamanlarda istemsizce gözümünden yaş akıyordu ama gittikçe tepkilerim azalıyor. Yoğun bakımda geçen yıllar duygularımı da tepkilerimi de azalttı. Bilemiyorum aslında bu durum profesyonelleşmektir belki de..." (H33)

"...Çaresizliğin kendisi ölüm, o kadar güçsüzüz ki, her ölümdede bunu bir daha görüyoruz..." (H2)

"...Gözümün önünde sürekli birileri ölüyor. Kapıda çaresizce bekleyen yakınları yıkılıyor. Peki neden böyle olmak zorunda hiç anlamıyorum. Her şeye olan inancım sarsılıyor..." (H27)

"...İçime kapanıp konuşmak istemiyorum, sanki kötü bir rüyadan uyanıyorum ve hatırladıkça üzülüyorum..." (H6)

Tablo 1. Katılımcıların bireysel özellikleri

Katılımcı	Cinsiyet	Yaş	Eğitim Düzeyi	Medeni Durumu	Yoğun Bakımda Çalışma Yılı
Hemşire 1	Kadın	26	Lisans	Evli	8
Hemşire 2	Kadın	35	Lisans	Bekâr	8
Hemşire 3	Kadın	35	Lisans	Evli	8
Hemşire 4	Kadın	37	Lisans	Evli	8
Hemşire 5	Kadın	46	Lisans	Evli	23
Hemşire 6	Kadın	25	Lisans	Evli	1
Hemşire 7	Kadın	23	Lisans	Bekâr	1
Hemşire 8	Kadın	49	Lisans	Evli	32
Hemşire 9	Erkek	36	Lisans	Evli	11
Hemşire 10	Kadın	27	Lisans	Evli	2
Hemşire 11	Kadın	26	Lise	Evli	8
Hemşire 12	Kadın	38	Yüksek Lisans	Evli	13
Hemşire 13	Kadın	52	Yüksek Lisans	Bekâr	35
Hemşire 14	Erkek	30	Lisans	Evli	9
Hemşire 15	Kadın	31	Lisans	Evli	8
Hemşire 16	Erkek	27	Lisans	Bekâr	2
Hemşire 17	Kadın	28	Lisans	Evli	6
Hemşire 18	Kadın	22	Lisans	Bekâr	2
Hemşire 19	Kadın	25	Lise	Bekâr	7
Hemşire 20	Erkek	26	Lisans	Bekâr	2
Hemşire 21	Erkek	30	Lisans	Bekâr	1
Hemşire 22	Erkek	23	Lise	Bekâr	4
Hemşire 23	Erkek	25	Lisans	Bekâr	2
Hemşire 24	Erkek	26	Lisans	Bekâr	4
Hemşire 25	Erkek	27	Lisans	Bekâr	5
Hemşire 26	Kadın	25	Ön Lisans	Bekâr	5
Hemşire 27	Erkek	25	Lisans	Bekâr	1
Hemşire 28	Kadın	37	Lisans	Evli	9
Hemşire 29	Kadın	25	Lise	Bekâr	7
Hemşire 30	Kadın	25	Lisans	Bekâr	1
Hemşire 31	Kadın	27	Yüksek Lisans	Evli	5
Hemşire 32	Kadın	36	Lisans	Bekâr	6
Hemşire 33	Kadın	41	Lisans	Evli	10
Hemşire 34	Kadın	32	Lisans	Evli	8
Hemşire 35	Kadın	26	Lisans	Bekâr	2
Hemşire 36	Kadın	31	Lisans	Bekâr	2
Hemşire 37	Kadın	24	Lise	Bekâr	6
Hemşire 38	Kadın	22	Lise	Bekâr	2
Hemşire 39	Kadın	35	Lisans	Bekâr	8
Hemşire 40	Kadın	39	Lisans	Bekâr	12

Tablo 2. Yoğun bakımda çalışan hemşirelerin ölüm algıları

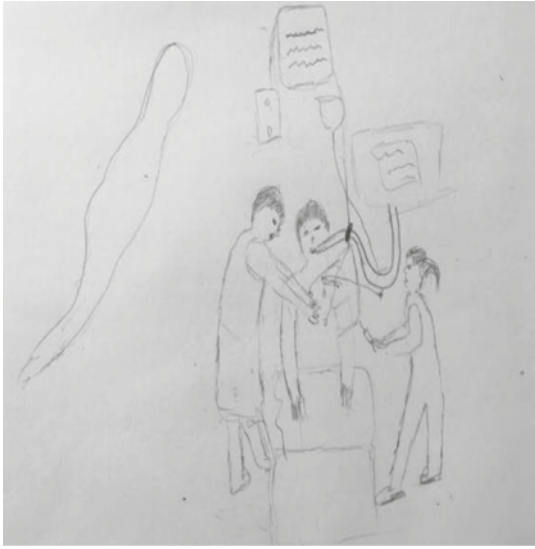
Temalar	Alt Temalar	Kodlar	Frekans (f)
Ölüm Karşısında Verdikleri Tepkiler	Bedensel Tepkiler	<ul style="list-style-type: none"> • Yorgunluk • Ağlama • Baş ağrısı • Halsizlik • Nefes darlığı • Çarpıntı 	5 3 2 2 1 1
	Duygusal Tepkiler	<ul style="list-style-type: none"> • Üzüntü • Çaresizlik • Anksiyete • Duygusal küntlük • Başarısızlık • Suçluluk • Umutsuzluk 	10 3 2 2 2 2 1
	Ruhsal Tepkiler	<ul style="list-style-type: none"> • Hayatı ve ölümü düşünme • Hastanın öldüğüne inanmama 	2 1
	Bilişsel Tepkiler	<ul style="list-style-type: none"> • Kendini suçlama • Hastanın ölüm anını sık sık hatırlama • Dikkat dağınıklığı ve bellek sorunları 	2 1 1
	Davranışsal Tepkiler	<ul style="list-style-type: none"> • Diğer insanlarla iletişim kurmak istememe, içe kapanıklık 	2
Ölümü Yaklaşan Hastaya Verilen Bakımın Amacı	Fiziksel	<ul style="list-style-type: none"> • Ağrının giderilmesi • Fiziksel ihtiyaçların giderilmesi • Konforun sağlanması 	20 10 1
	Psikolojik	<ul style="list-style-type: none"> • Sosyal ve ailevi destek • Psikiyatrist ya da psikolog desteği 	10 2
	Manevi	<ul style="list-style-type: none"> • Dini istekleri varsa yerine getirilmesini sağlamak • Manevi destek sunmak 	5 1
Ölüm Algıları	Kabullenme	<ul style="list-style-type: none"> • Kaçınılmaz bir olay • Yaşamın doğal sonucu • Yeni ve sonsuz bir yaşamın başlangıcı • Kutsal bir yere gidiş 	15 10 3 1
	Kaçış	<ul style="list-style-type: none"> • Bütün dertlerin bitmesi • Bu kötü dünyadan kurtuluş 	1 1
	Korku	<ul style="list-style-type: none"> • Korkunç bir kavram • Düşünmek bile strese sokuyor • Ölümden sonraki hayatı düşünmek korkutuyor 	4 4 2

“...Aklımda hep aynı soru bir şeyleri daha iyi yapsam da ölü müydü? Monitöre daha iyi baksam daha erken fark edip, müdahale etsek yaşar mıydı? ...” (H4). Katılımcı 4’ün, çizdiği resme **Resim 2**’de yer verilmiştir.

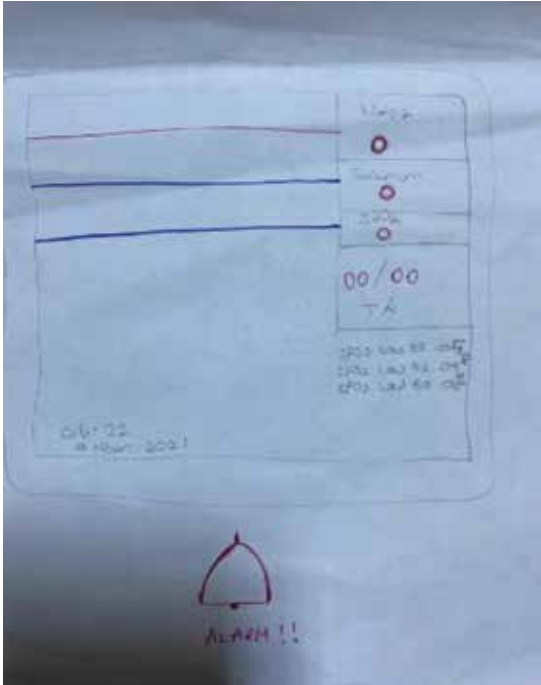
Tema 2. Ölümü Yaklaşan Hastaya Verilen Bakımın Amacı

Yoğun bakım hemşirelerine ölümü yaklaşan hasta ile ilgili düşüncelerini belirlemek amacıyla bu hastalara

verilen bakımın amacı sorulmuş, bu soruya verdikleri cevapların analizi doğrultusunda tema ve alt temalar oluşturulmuştur. Yapılan içerik analizi sonucu bu bağlam altında; fiziksel, psikolojik ve manevi temalar ortaya çıkmıştır. **Fiziksel** alt tema altında; “ağrının giderilmesi, fiziksel ihtiyaçların giderilmesi, konforun sağlanması” kodları, **psikolojik** alt tema altında; “sosyal ve ailevi destek sağlanması, psikiyatrist ya da psikolog desteği sağlanması” kodları, **manevi** alt tema altında; “manevi



Resim 1. Katılımcı 10'un çizdiği resim



Resim 2. Katılımcı 4'ün çizdiği resim.

destek sunmak ve dini isteklerinin yerine getirilmesini sağlamak” kodları yer almaktadır. Hemşirelerin ölümü yaklaşan hastaya verilen bakımın amacı ile ilgili görüşlerine aşağıda yer verilmiştir.

“...Gördüğüm pek çok insan günlerce acı çektikten sonra öldü, biz bunu önlemeliyiz bu süreçte. Ölürken ağrı çekmeden rahat ölmelerini sağlayabilmek gerek...” (H19)

“...Özellikle terminal dönemde olan hastalar sürekli uyutulmak zorunda kalıyor. Bazen bu hastaların seçim hakları olsaydı acaba hastanede bizlerle olmayı mı yoksa evlerinde sevdikleriyle olmayı mı isterlerdi diye düşün-

mekten kendimi alamıyorum. Acaba konuşabilseler ne söylerlerdi? İhtiyaçları olan şey sevdiklerinin elini tutarak bu hayattan gitmek gibi geliyor. O yüzden bu hastalar son anlarında ailelerinden mahrum bırakılmamalı. Ama bizim olanaklarımız kısıtlı ve yetersiz...” (H13)

“... Ölüm anlarında onları rahatlatarak dini inançlarına uygun destek sağlanmalı diye düşünüyorum bizim ülkemizde bunlar çok önemliken hastaneler bu konuda oldukça yetersiz oysa son anlarında yaptığımız antibiyotikten daha iyi gelecek belki de...” (H40)

Tema 3. Ölüm Algıları

Ölmek üzere olan hastalarla karşılaşma beklentisinin yüksek olduğu yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin ölümü algılayışı kabullenme, kaçış ve korku temalarını içermektedir. **Kabullenme** alt teması altında; “kaçınılmaz bir olay, yaşamın doğal sonucu, yeni ve sonsuz bir yaşamın başlangıcı ve kutsal bir yere gidiş” kodları, **kaçış** alt teması altında; “bütün dertlerin bitmesi ve bu kötü dünyadan kurtuluş”, **korku** alt teması altında; “korkunç bir kavram, düşünmek bile strese sokuyor, ölümden sonraki hayatı düşünmek korkutuyor” kodları yer almaktadır. Hemşirelerin ölüm algıları ile ilgili görüşlerine aşağıda yer verilmiştir.

“...Üzücü ama kaçamadığımız gerçek...” (H13)

“...Size garip gelecek belki ama gerçek yaşama gidip bu yalan dünyadan ve kötülüklerinden, hırslarından kurtulmak bence...” (H7). Katılımcı 7'nin, çizdiği resme **Resim 3**'te yer verilmiştir.



Resim 3. Katılımcı 7'nin çizdiği resim.



Resim 4. Katılımcı 7'nin çizdiği resim.

“...Kimsenin benim nöbetimde ölmesini istemiyorum, bu olacaksa bile ben ona bakarken ölmesin diye düşünüyorum... Her seferinde hasta yakınlarının çaresizce ağlamalarını duymak, onları görmek ağır geliyor...” (H38). Katılımcı 7'nin, çizdiği resme **Resim 4**'te yer verilmiştir.

“... Üzücü olan şey, beni eskisi kadar rahatsız etmesi. Genelde bir rahatlama hatta kurtuluş olarak görüyorum artık ölümü. Eskiden bambaşka düşünüyordum...” (H5)

“...Bu korkunç bir şey sevdiklerini bir daha göremek onlara dokunamamak hatta duymamak tek başına bir mezarda çürümek... Düşününce bile içim ürperdi...” (H22)

TARTIŞMA

Ölüm, yaşanan ancak nasıl ve ne zaman olacağı bilinmeyen bir gerçektir. Tanımlaması kolay olmayan ölüm kavramına her birey farklı anlamlar yüklemektedir (18). Tüm canlıların nihai sonu olarak kabul edilen ve yaşamın her alanında tekrarlayan ölüm olgusu, bünyesinde barındırdığı bilinmezlik nedeniyle ne kadar tekrar etmiş olsa da korku/kaygı sebebidir. Yaptığımız araştırmada, hastaların ölümü ile yüz yüze kalan yoğun bakım hemşirelerinin algılarının; bedensel, duygusal, ruhsal, bilişsel ve davranışsal; ölümü yaklaşan hastaya verdikleri bakımın amacının, fiziksel, psikolojik ve manevi; hemşirelerin kendi ölümlerini algılamalarının ise kabullenme, kaçış ve korku temalarını belirgin şekilde içerdiği saptanmıştır.

Mesleğinin doğası gereği ölüm gerçeği ile sık karşılaşan yoğun bakım hemşirelerinin ölüme yüklediği anlamlar, ölümü yaklaşan hastaya verdikleri bakımın kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle de yoğun bakım hemşirelerinin ölüm kavramından nasıl etkilendiği, bakıma nasıl yansıtıkları ve sıklıkla karşılaştıkları bu zor kavramla nasıl baş ettikleri oldukça önemlidir.

Ölümün algılanması ve anlamlandırılması bireyden bireye farklılık gösterdiği gibi ölüme verilen tepkilerde farklılık göstermektedir (19). Çalışmada yoğun bakım hemşirelerinin ölüm karşısında verdikleri tepkilere ilişkin göze çarpan ilk bulgular; üzüntü, çaresizlik, anksiyete gibi duygusal tepkiler ile yorgunluk gibi fiziksel tepkiler olmuştur. Bu bulgular literatür ile paralellik göstermiştir. Yapılan bir çalışmada Bal sağlık profesyonellerinin %68.2'sinin klinikte yaşanan ölümler karşısında üzüntü hissettiğini belirtmiştir (20). Farklı bir çalışmada ise hemşirelerin neredeyse yarısının beyin ölümü gerçekleşen hastalara bakım verirken üzüntü hissettikleri saptanmıştır (21). Üzen Cura ve Ateş ölümü yaklaşan hastaya bakım verirken hemşirelerin yaşadıkları zorlukların bedensel ve ruhsal olarak yorgunluk yaşamalarına yol açtığını bildirmişlerdir (22).

Araştırmada yoğun bakım hemşirelerinin ölümü yaklaşan hastaya verdiği bakımın amacını fiziksel, psikolojik ve manevi olmak üzere üç ana tema altında toplamak mümkündür. Bu bulgular hemşirelerin ölümü yaklaşan hastaya bütüncül olarak yaklaştıklarını ve bakım gereksinimlerinin farkında olduklarını göstermektedir. Gültekin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hemşirelik öğrencileri ölümü yaklaşan hastaya verilen palyatif bakımın amacını %61.7'si ağrı yönetimi, %58.3'ü semptom yönetimi, %74.2'si spiritüel bakım ve %75.8'i de hastaların yakınlarına duygusal ve ruhsal destek olarak tanımlamıştır (23). Sağlık çalışanları ile yapılan farklı bir çalışmada evde bakım profesyonellerinin %49'u yaşamının son döneminde olan bir hastanın psikolojik rahatlama ihtiyacı olduğunu, %46'sı hastanın hissettiği güçlü fizyolojik acının giderilmesi gerektiğini, %32'si hastanın ihtiyaçlarının doğru tespit edilmesi gerektiğini ve bu ihtiyaçların dikkate alınması gerektiğini, %9'u ise hastaların inancıyla ilgili taleplerinin yerine getirilmesi gerektiğini (dini ihtiyaçlar) bildirmişlerdir (24).

Yoğun bakım hemşirelerinin ölüm algularına ilişkin bulguları kabullenme, kaçış ve korku olmak üzere üç ana tema altında toplamak mümkündür. Ölüm algısı kişinin yaşı, deneyimleri, kendi kişilik özellikleri ve yaşadığı kültür gibi pek çok faktörden etkilenen bir kavramdır (25). Her ne kadar yoğun bakım hemşireleri ölüm ile sık karşı karşıya kalsa da ölüm algılarının farklı kişilik özellikleri, yoğun bakım deneyimleri gibi nedenlerden ötürü farklılık göstermesi beklendik bir durumdur. Yılmaz ve Vermişli'nin çalışmasında, çalışma süresi 10 yıldan fazla olan hemşirelerin ölüm algısını kabul edici yaklaşım puanları daha yüksek olarak bulunmuştur (26). Ancak Anderson ve ark.'nın çalışmasında hemşirelerin öğrencilik veya yeni mezuniyeti sırasında karşılaştığı ölüm olayını unutamadıkları saptanmıştır (27). Bu bağlamda mesleki tecrübe ile hemşirelerin ölüm iyileşebilmektedir. Ölüm oranının yüksek olduğu yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin

ölüm deneyimi daha fazladır. Bu durum ölüme karşı olumlu tutumlar sergilemelerini sağlamakta ve baş etme becerilerini geliştirmelerine yardımcı olmaktadır (Ceyhan 2018). Çalışmada ölüm algılarına ilişkin olarak çoğu hemşire ölümü kaçınılmaz bir olay ve yaşamın doğal sonucu olarak gördüklerini ifade etmiştir. Bu sonuçların kültürümüzde ölümle birlikte biyolojik varlık sonlansa bile ölümün bir yok oluş olmadığı, ölümün başlangıç olarak tanımlanması, ölümden sonra da yaşamın varlığına inanılmasıyla ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Hemşirelik öğrencilerinin ölüme ilişkin algılarını belirlemek amacı ile yapılan bir çalışmada da Teskereci ve arkadaşları öğrencilerin en çok ürettiği metaforların “yeni bir başlangıç”, “kurtuluş” olduğunu ve öğrencilerin üçte birinin ölümü bir başlangıç olarak gördüğünü ortaya koymuşlardır (18).

SONUÇ

Çalışmada meslekleri gereği ölümlerle yüzleşmenin net etkilerinin görüldüğü hemşirelerin,

- Ölüm ve ölümü yaklaşan birey ile karşılaştıklarında algılarının bedensel, duygusal, ruhsal, bilişsel ve davranışsal açıdan etkilendiği için bu durum karşısında da üzüntü ve korku hissettikleri,
- Bakım esnasında fiziksel, psikolojik ve manevi yetersizlik ve çaresizlik yaşadıkları,
- Hemşirelerin kendi ölümlerini algılamalarını ise kabullenme, kaçış ve korku gibi farklı boyutlarda yaşadıkları sonuca ulaşılmıştır.

Tüm bu bulgular doğrultusunda ölüm ile sık karşılaşılan yoğun bakım hemşirelerinin kendi duygularını fark ederek uygun baş etme mekanizmaları geliştirebilmeleri ve ölüme ilişkin olumlu tutum sergileyebilmeleri için hizmet içi eğitimlerin faydalı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca hemşirelerin ölüme karşı tutumlarının daha iyi anlaşılması ve ölüme karşı tutumlarını etkileyen faktörlerin belirlenmesi açısından ölüm kavramı ile ilgili daha derin bilgilerin ortaya çıkarılmasına olanak sağlayacak farklı çalışmaların yapılması önerilebilir.

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

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

Etik Onam: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan etik kurul onayı (Karar No 34/99) ve araştırmanın yapıldığı hastaneden kurum izni alınmıştır. Araştırmaya

katılmayı kabul eden yoğun bakım hemşirelerine araştırma ile ilgili detaylı bilgi verilerek sözlü onamları alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ay F, Gençtürk N. Ebe öğrencilerin ölüm, terminal dönem ve palyatif bakım ile ilgili görüşleri: Odak grup çalışması. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*. 2013;21(3):164-171.
2. Şahin M, Demirkıran F, Adana F. Hemşirelik öğrencilerinde ölüm kaygısı, ölmekte olan bireye bakım verme isteği ve etkileyen faktörler. *Journal of Psychiatric Nursing/Psikiyatri Hemşireleri Derneği*. 2016;7(3):135-141.
3. Gurdogan EP, Kınıcı E, Aksoy B. The relationship between death anxiety and attitudes toward the care of dying patient in nursing students. *Psychology, Health & Medicine*. 2019;24(7):843-852.
4. Harding Y, Ishibashi Y, Mori M, Yano M, Ando M. Relationship between Death Conference Experiences and Nurses' Terminal Care. *Open Journal of Nursing*. 2020;10(04):381.
5. Beiermann M, Kalowes P, Dyo M, Mondor A. Family members' and intensive care unit nurses' response to the ECG Memento during the bereavement period. *Dimensions of Critical Care Nursing*. 2017;36(6):317-326.
6. Kayalı S, Çiftlik EE, Durmuş MK, Tan YM, Akça Ö, Yiğit Ö. Yoğun bakımda çalışan hemşirelerin ölüme ilişkin tutumları ve kaygı düzeyleri. *Performans ve Kalite*. 2017:65.
7. Yalçın D. Kanser hastaları yakınları ve hemşirelerin ölüme ve iyi ölüme ilişkin görüşleri. Yüksek lisans tezi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara. 2019.
8. Göriş S, Taşı S, Özkan B, Ceyhan Ö, Kartın PT, Çelikkoy A ve ark. Effect of terminal patient care training on the nurses' attitudes toward death in an oncology hospital in Turkey. *Journal of Cancer Education*. 2017;32(1):65-71.
9. Puente-Fernández D, Lozano-Romero MM, Montoya-Juárez R, Martí-García C, Campos-Calderón C, Hueso-Montoro C. Nursing professionals' attitudes, strategies, and care practices towards death: A systematic review of qualitative studies. *Journal of Nursing Scholarship*. 2020;52(3):301-310.
10. Nicol J, Pocock M. Memento Mori: Can art assist student nurses to explore death and dying? A qualitative study. *Nurse education today*. 2020;89:104404.
11. Zheng RS, Guo QH, Dong FQ, Owens RG. Chinese oncology nurses' experience on caring for dying patients who are on their final days: A qualitative study. *International journal of nursing studies*. 2015;52(1):288-296.
12. Nia HS, Lehto RH, Ebadi A, Peyrovi H. Death anxiety among nurses and health care professionals: A review article. *International journal of community based nursing and midwifery*. 2016;4(1):2.
13. Frommelt KHM. Attitudes toward care of the terminally ill: An educational intervention. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2003; 20(1): 13-22.
14. Sancar B, Yalcin AS, Acikgoz I. An examination of anxiety levels of nursing students caring for patients in terminal period. *Pakistan journal of medical sciences*, 2018;34(1):94.
15. İnci F, Öz F. Ölüm eğitiminin hemşirelerin ölüm kaygısı, ölüme ilişkin depresyon ve ölümcül hastaya tutumlarına etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2009;10(4):253-260.
16. Menekli T. Hemşirelerin ölüm algısının ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014;17(4):222-228.
17. Özdemir K. Yoğun Bakım Hemşirelerinde Görülen Ölüm Kaygısı. Doktora tezi. 2014.

18. Teskereci G, Sümen A, Esirgenler A, Abdullah Ş. Son ile başlangıç arasında kalmış bir durum: Ölüm algısı. *International Journal of Social Sciences and Education Research*. 2020;6(1):1-10.
19. Zafer C. Ölüm olgusu ve ölümün sosyolojik etkileri. *Munzur Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi (MÜSBİD)*. 2019;8(15):64-82.
20. Bal Yüksek T. Sağlık Profesyonellerinin ve Bakım Vericilerin Ölüm Algıları ve Saygın Ölüme İlişkin Tutumları. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2018.
21. Kıra Özhan T. Üçüncü basamak yoğun bakımda çalışan hemşirelerin ölüme karşı tutumları ve beyin ölümü gerçekleşen hastalara bakım verirken yaşadıkları güçlükler, Yüksek lisans tezi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Bursa. 2019.
22. Üzen Cura Ş, Elif A. Palyatif bakım kliniğinde çalışan hemşirelerin ölmekte olan hastaya bakım vermede yaşadıkları zorluklar. *JAREN*. 2020;6(3):483-490.
23. Gültekin A, Özdemir A, Kavak F. Hemşirelik öğrencilerinin palyatif bakımla ilgili görüşleri, Uluslararası evde sağlık ve sosyal hizmetler kongresi "Uzun Dönem Bakım" Bildiri Kitapçığı, 2018:61-68.
24. Güner AE, Şahin E, Çetin M. Terminal dönemdeki hastaların ihtiyaçlarının evde bakım profesyonelleri açısından değerlendirilmesi. Uluslararası evde sağlık ve sosyal hizmetler kongresi "Uzun Dönem Bakım" Bildiri Kitapçığı. 2018:66-69.
25. Dadfar M, Lester D. Death concern and death obsession in iranian nurses. *psychological reports*. 2015;116:704-709.
26. Yılmaz E, Vermişli S. Yoğun bakımda çalışan hemşirelerin ölüme ve ölmekte olan bireye bakım vermeye ilişkin tutumları. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2015;2(2):41-46.
27. Anderson NE, Kent B, Owens RG. Experiencing patient death in clinical practice: Nurses' recollections of their earliest memorable patient death. *International journal of nursing studies*, 2015;52(3):695-704.
28. Ceyhan Ö, Özen B, Zincir H, Şimşek N, Başaran M. How intensive care nurses perceive good death. *Death Studies*. 2018;42(10):667-672.

Evaluation of the Cases With Pre-Diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Two District Hospitals in Tokat Province

Tokat ilinde İki İlçe Hastanesinde Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Ön tanısı ile Takipli Olguların Değerlendirilmesi

Emine TURKKOĞLU YILMAZ¹, Duygu CERCIOĞLU OZDEMİR²

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

² Ministry of Health Kayseri City Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri, Turkey

Özet

Amaç: Tokat, Türkiye’de Kırım-Kongo kanamalı ateşinin (KKKA) endemik görüldüğü illerden biridir. KKKA ölümcül ve bulaşıcı olduğu için, hastalar hospitalize edilip izole takip edilmelidir. Bu çalışma ile Tokat ili iki ilçe hastanesinde takip edilen konfirme KKKA vakaları ile KKKA’nın ekarte edildiği olgular arasındaki epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu vaka kontrol çalışmasına, Ocak 2018-Aralık 2019 yılları arasında, Turhal ve Zile Devlet Hastaneleri’nde, KKKA ön tanısı ile takip edilen vakalar dâhil edildi. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, tedavi ve prognoz bulguları kaydedildi. “KKKA ön tanısı” en az iki semptomla birlikte lökopeni ya da trombositopeni varlığı olarak tanımlandı. KKKA antikor pozitifliği ya da polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği saptanan olgular “KKKA-pozitif grup” olarak kabul edilirken, diğerleri “KKKA-negatif grup” olarak belirlendi. Hospitalize edilmeyen ve 18 yaş altı olgular dışlandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki kare ve Fisher’s testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi.

Bulgular: KKKA-pozitif grupta, negatif gruba kıyasla, baş ağrısı (20 vs. 18), bulantı-kusma (20 vs. 16), myalji (18 vs. 16) ve ishal (11 vs. 5) semptomları daha sıkı. Ayrıca, lökopeni, trombositopeni, aspartat aminotransaminaz (AST), alanin aminotransaminaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ile protrombin zamanı (PTZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama daha sıkı. AST yüksekliği ve PTZ uzaması istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p=0.01$ ve $p=0.003$). KKKA-pozitif grupta mortalite hızı %3.8’di.

Sonuç: Endemik bölgede yaşayıp baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlarla başvuran olgularda, kene ısırığı öyküsü olmasa bile, lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği (KCFT) ve LDH yüksekliği, PTZ ve aPTT uzaması saptandığında KKKA olasılığı yüksektir. Bu yakınmalar ve laboratuvar bulguları ile başvuran hastalarda KKKA mutlaka akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, Kırım-Kongo kanamalı ateşi, Lökopeni, Tokat, Trombositopeni

Abstract

Objective: Tokat is one of the cities in Turkey where Crimean–Congo hemorrhagic fever (CCHF) is endemic. Given that CCHF is fatal and contagious, patients should be isolated and hospitalized. This study aimed to compare the epidemiological, clinical, and laboratory findings of CCHF-positive and CCHF-negative cases in two district hospitals in Tokat.

Materials and Methods: Patients applied to Turhal and Zile State Hospitals between January 2018 and December 2019 and had a pre-diagnosis of CCHF were included in this case–control study. The patients’ demographic data, symptoms, treatment, and prognosis were recorded. “Pre-diagnosis for CCHF” was defined as the presence of leukopenia or thrombocytopenia, in addition to the presence of at least two symptoms. Cases had antibodies to CCHF virus or CCHF virus-RNA were defined as “CCHF-positive group” and the others were “CCHF-negative group”. Pearson’s chi-square test and Fisher’s test were used to compare the categorical variables. P values that are less than 0.05 were considered statistically significant.

Results: Symptoms of headache (20 vs. 18), nausea and vomiting (20 vs. 16), myalgia (18 vs. 16), and diarrhea (11 vs. 5) were more common in the CCHF-positive group than CCHF-negative group. Leukopenia, thrombocytopenia, elevated aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and lactate dehydrogenase (LDH) levels, and prolonged prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) levels were also more common. AST elevation and PT prolongation were statistically significant ($p=0.01$ and $p=0.003$, respectively). The mortality rate in the CCHF-positive group was 3.8%.

Conclusion: Even if there is no history of tick bite in patients living in the endemic region and presenting with headache and gastrointestinal symptoms, CCHF probability is high in the presence of leukopenia, thrombocytopenia, elevated liver enzymes and LDH levels, prolonged PT and aPTT. CCHF should always be considered in patients with these symptoms and laboratory findings.

Keywords: Epidemiology, Crimean-Congo hemorrhagic fever, Leukopenia, Tokat, Thrombocytopenia

Yazışma Adresi: Emine TÜRKKOĞLU YILMAZ, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Tokat, Türkiye

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

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-4418-4692, 0000-0003-1792-515X

Geliş tarihi: 12.04.2022

Kabul tarihi: 14.06.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1102450

INTRODUCTION

Crimean–Congo hemorrhagic fever (CCHF) was first seen among Soviet soldiers who helped farmers in Crimea in 1944 during World War II. CCHF is among those diseases generally named viral hemorrhagic fever (1). It is endemic in more than 30 countries, especially in Africa, Asia, South East Europe, and Middle East. In Turkey, it was first reported in Tokat province in 2002, and it is endemic in the north regions of Central Anatolia and Central Black Sea and in Eastern Anatolia (2).

CCHF is a zoonotic disease that is transmitted via ticks. Fever and bleeding are the common clinical features of CCHF. The causative microorganism is a RNA virus belonging to the genus *Nairovirus* in the family *Bunyaviridae* (3). Although the virus is transmitted by various ticks, the primary vector is *Hyalomma marginatum marginatum*. The life cycle of the CCHF virus involves vector ticks and wild and domestic vertebrates. Through a tick bite, the virus infects wild and domestic animals, and a tick–vertebrate cycle occurs. The virus is transmitted to humans through tick bites, by crushing ticks with bare hands, or through contact with the blood/tissues of viremic animals. Infections in humans may also result from direct contact with infected blood/tissues and through mother-to-infant vertical transmission (1-3).

This study evaluated cases with suspected CCHF in two district hospitals in Tokat, where CCHF is endemic. This study aimed to compare the epidemiological, clinical, and laboratory findings of the confirmed CCHF cases and the ruled out cases.

MATERIALS AND METHODS

Study Place and Design

This case–control study included patients who presented to the Turhal and Zile State Hospitals between January 2018 and December 2019 and who had a pre-diagnosis of CCHF. The patients were divided into two groups, namely, CCHF-positive group and CCHF-negative group. The socio-demographic characteristics, symptoms, and laboratory findings of the patients were compared.

Patients and Data Collection

This study included 52 patients who presented to the Turhal and Zile State Hospitals with a pre-diagnosis of CCHF and were hospitalized between January 2018 and December 2019. “Pre-diagnosis for CCHF” was defined as having a positive result for at least one of the laboratory parameters, leukopenia or thrombocytopenia, along with the presence of at least two of the following: sudden onset of fever, headache, general body pain, arthralgia, weakness, diarrhea, and bleeding. Leukopenia was

described as reduced white blood cell count ($<4.000/mm^3$), and thrombocytopenia was described as reduced thrombocyte count ($<150.000/mm^3$).

Serum samples were obtained upon admission and were sent to the Public Health Institution of Turkey, National Virology Reference Laboratory to determine the presence of CCHF immunoglobulin (Ig) M antibodies and CCHF virus ribonucleic acid (RNA). If a positive result was obtained in at least one of these tests, the case was included in CCHF-positive group. If all tests were negative, the case was included in CCHF-negative group.

Information on the demographic characteristics, symptoms, laboratory findings, treatment, and prognosis of the patients were obtained by examining the hospital automation system, files, and epicrisis.

Patients under 18 years of age and patients not hospitalized were excluded from this study.

A hemogram test was performed using a Sysmex XE 2100 analyzer (Sysmex Europe GmbH, Norderstedt, Germany); biochemical measurements were performed using a Beckman Coulter AU680 chemistry analyzer (Beckman Coulter, Inc., California, USA); and coagulation measurements were performed using a Succeeder SF-8100 coagulation analyzer (Beijing Succeeder Technology Development Co., Ltd., Beijing, China). The viral genome (CCHF virus RNA) was obtained using the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) method, and IgM antibody was investigated using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Determination of Sample Size

With the G-power 3.1 program, when the effect size was 0.80, the α error level was 0.05, the power was 0.80, and the degree of freedom (df) was 5. The sample size was calculated as 40, and by adding 5% of the calculated value, the minimum sample size was 42.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS software version 22. Data normality was tested using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov–Smirnov/Shapiro–Wilk tests). Descriptive statistics are presented as numbers and percentages for categorical variables, as means \pm standard deviation (SD) for normally distributed continuous variables, and as median (minimum–maximum) for non-normally distributed continuous variables. Pearson’s chi-square test and Fisher’s test were used to compare categorical variables. Significance of Difference between Two Means and One-Way Analysis of Variance were used for comparing the means of quantitative variables between groups. P values of less than 0.05 were considered statistically significant.

Ethic Statement

The study was approved by Tokat Gaziosmanpaşa University, Non-Invasive Clinical Research Ethical Board (date: April 26, 2021, No: 2020/04 and Project No: 20-KAEK-063). Study procedures were performed likewise Helsinki Declaration. All participants signed a written informed form.

RESULTS

Fifty two patients who were applied between January 2018 and December 2019 and who were followed up with a pre-diagnosis of CCHF were included in the study. Twenty six (50%) of the patients were diagnosed with CCHF by PCR and/or IgM positivity. There was no difference detected between CCHF positive and negative groups in terms of gender and mean age ($p=0.76$, $p=0.26$). A history of interaction with agriculture and livestock was higher in the CCHF positive group and it was statistically significant ($p=0.05$, $p=0.01$). History of tick contact was higher in CCHF positive group but it was not statistically significant ($p=0.15$) (Table 1). Symptoms including headache, myalgia, nausea and vomiting, and diarrhea were

more common in CCHF-positive group, but these findings were not statistically significant ($p=0.53$, $p=0.56$, $p=0.22$, $p=0.07$) (Table 2). Among laboratory parameters, leukopenia, thrombocytopenia, elevated aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH) levels and prolonged prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin (aPTT) levels were higher in CCHF positive group. However, only AST elevation and PT prolongation were statistically significant ($p=0.01$, $p=0.003$) (Table 3).

It was determined that the most patients applied to hospital in June, but the most CCHF cases were in May (Figure 1). Empirical ribavirin was started in 23 (44.2%) of the cases hospitalized with suspicion of CCHF. CCHF was ruled out, and ribavirin was stopped because CCHF antibodies or the presence of CCHFV (confirmed with PCR) was not detected in four of these 23 patients. Ribavirin was started in seven patients who were not initially given ribavirin but whose CCHF test results were positive, although their symptoms lasted no more than four days. Eighteen patients with CCHF positivity were referred to Faculty of Medicine due to complications such as deterioration in their general condition or the need for blood product replacement.

Table 1. Demographic and epidemiological data of the patients

	CCHF positive (n=26)	CCHF negative (n=26)	p-value
Male gender (n, %)	18 (69.2)	19 (73.1)	0.76
Age, mean (SD)	46.11 (16.26)	52±18.89	0.26
Agricultural occupation (n, %)	25 (96.2)	17 (65.4)	0.05
Livestock engagement (n, %)	21 (80.8)	12 (46.2)	0.01
Tick bite (n, %)	19 (73)	14 (53.9)	0.15
Removal the tick at home (n, %)	12 (85.7)	9 (90)	1

CCHF: Crimean–Congo hemorrhagic fever, SD: standard deviation

Table 2. Symptoms of the patients

	CCHF positive (n=26)	CCHF negative (n=26)	p-value
Fever (n, %)	23 (88.5)	24 (92.3)	1
Headache (n, %)	20 (76.9)	18 (69.2)	0.53
Myalgia (n, %)	18 (69.2)	16 (61.5)	0.56
Weakness (n, %)	23 (88.5)	22 (84.6)	1
Abdominal pain (n, %)	5 (19.2)	7 (26.9)	0.51
Nausea-vomiting (n, %)	20 (76.9)	16 (61.5)	0.22
Diarrhea (n, %)	11 (42.3)	5 (19.2)	0.07
Rash (n, %)	-	1 (3.8)	1
Bleeding (n, %)	1 (3.8)	1 (3.8)	1

CCHF: Crimean–Congo hemorrhagic fever

Table 3. Laboratory parameters of the patients

	CCHF positive (n=26)	CCHF negative (n=26)	p-value
Leukopenia (n, %)	14 (53.8)	7 (26.9)	0.06
Anemia (n, %)	3 (11.5)	4 (15.4)	0.7
Thrombocytopenia (n, %)	23 (88.5)	21 (80.8)	0.64
AST elevation (n, %)	19 (73.1)	10 (38.5)	0.01
ALT elevation (n, %)	17 (65.4)	10 (38.5)	0.06
CK elevation (n, %)	17 (65.4)	17 (65.4)	0.84
LDH elevation (n, %)	17 (65.4)	11 (42.3)	0.12
PT prolongation (n, %)	10 (38.5)	1 (3.8)	0.003
aPTT prolongation (n, %)	4 (15.4)	1 (3.8)	0.35

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, aPTT: activated partial thromboplastin time, CCHF: Crimean-Congo hemorrhagic fever, CK: creatine kinase, LDH: lactate dehydrogenase, PT: prothrombin time

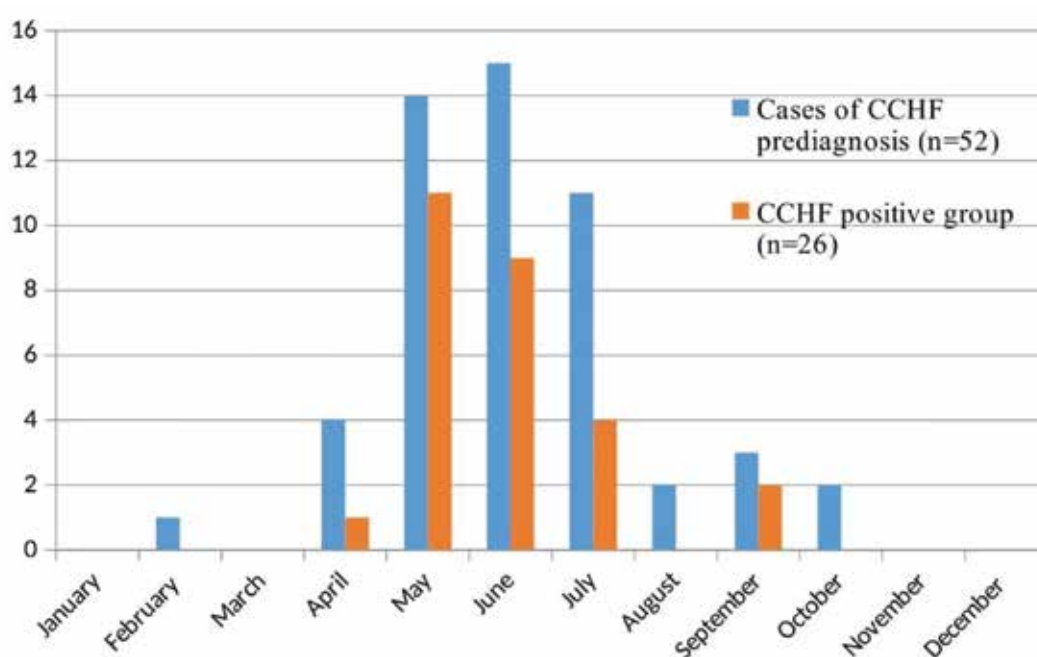


Figure 1. Distribution of patients with CCHF prediagnosis and CCHF positive group by months.

One of the CCHF-positive cases referred to the hospital died; the other 17 cases were discharged as their conditions improved. The remaining eight patients of the original 52 were not referred and were discharged with full recovery. The mortality rate of the sample was 3.8%. The patient who died was one of the patients did not receive ribavirin therapy in the early intervention period.

DISCUSSION

This study found that headache and gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting and diarrhea were most important symptoms for CCHF. The possibility of CCHF is high in people who have leukopenia, throm-

bocytopenia, elevated liver enzymes and LDH, and prolonged PT and aPTT.

CCHF is endemic in Turkey. Indeed, Turkey has the greatest number of reported CCHF cases worldwide (1). The first case was reported in Tokat Province in 2002; a significant portion of other cases are reported in the 15 provinces that comprise the Kelkit Valley (4). Since the first case in 2002, more than 10,000 cases have been recorded (5).

There are limited studies investigating CCHF positivity rates in patients hospitalized with a pre-diagnosis of CCHF. The literature reports rates varying from 21–57% (4,6-10). The present study derived a rate of 50%.

The most important risk factor for CCHF is living in an endemic area and working in farming and animal husbandry (2). In Bodur *et al.*'s study, the number of people working in farming was statistically higher among the individuals with CCHF seropositivity compared to the seronegative patients (49.9% and 37.5%, respectively) (11). Yılmaz *et al.* reported that the majority of their patients (61.7%) had a history of close contact with animals (12). Similar to the literature, in the present study, the number of people working in farming and animal husbandry was higher in the CCHF-positive group compared to the CCHF-negative group and was statistically significant.

Approximately 60% of patients with a diagnosis of CCHF have a history of tick bites (2). In two separate studies, Gözdaş and Günaydin *et al.* reported that 67.6% and 74.2% of patients had known tick bites, respectively (6,13). The present study is consistent with this –73% of the patients had known tick bites; this percentage was higher in the CCHF-positive group than in the CCHF-negative group.

CCHF cases are mostly seen in spring and summer and are associated with tick movements, with most cases occurring in May, June, and July. During the winter months, the tick population decreases due to cold weather (1,12). In the present study, in accordance with the literature, the greatest number of cases was detected in May and June.

In terms of gender, 69.2% of CCHF-positive patients were male. In a study performed in Afghanistan by Hatami *et al.* the number of CCHF-positive men was twice that of women (7). This result can be attributed to the fact that men work in farming and animal husbandry more than women. In contrast, multiple studies report that there is no difference in incidence rate between men and women (6).

There are four phases in the typical course of CCHF infection: incubation, the pre-hemorrhagic phase, the hemorrhagic phase, and the convalescent phase. The duration of the incubation phase depends on the route of transmission. It averages 5–6 days and can last up to 13 days (14). In the pre-hemorrhagic period, fever, headache, myalgia, dizziness, diarrhea, nausea and vomiting, rash, and conjunctivitis can be observed (15). The hemorrhagic phase can be characterized by many types of bleeding, from petechiae to extensive ecchymosis to gastrointestinal bleeding (14).

The most common symptoms reported in CCHF are fever, weakness, myalgia, headache, nausea, vomiting, diarrhea, and in severe cases, bleeding (16). In a study by Mourya *et al.* in India, gastrointestinal symptoms such

as nausea and vomiting and diarrhea were more common in the CCHF-positive group (17). In Gözdaş' study, nausea, vomiting, and headache were statistically more common in the CCHF-positive group (6). In the present study, headache, myalgia, nausea and vomiting, and diarrhea were more common in CCHF-positive patients, but these findings were not statistically significant.

Most of the patients in the present study had leukopenia, thrombocytopenia, and elevated AST, ALT, CK, and LDH levels. Prolonged PT and aPTT were the other important laboratory findings in CCHF (3). In Hatami *et al.*'s study, thrombocytopenia was the most important laboratory finding; leukopenia also supported a diagnosis of CCHF (7). In the present study, leukopenia; thrombocytopenia; increased AST, ALT, LDH; and PT and aPTT prolongation were higher in CCHF-positive patients. However, only AST elevation and PT prolongation were statistically significant ($p=0.01$, $p=0.003$).

Currently, there is no specific antiviral therapy approved for the treatment of CCHF. Yet, ribavirin, as a broad-spectrum antiviral, has been shown to inhibit the replication of the CCHF virus. In fact, the World Health Organization (WHO) has stated that ribavirin is effective in terms of the treatment of CCHF. Moreover, a number of studies have shown ribavirin to have a positive effect on the prognosis of those with CCHF and also to reduce the mortality rate associated with the virus. It is most effective when used during the early stages of the disease (3,15). Indeed, if ribavirin is started within the first four days of the onset of CCHF, the mortality rate is only 5%; however, if patients are not treated with ribavirin within the same period, the mortality rate is 27% (18). In the present study, in accordance with the findings presented in the literature, ribavirin was administered to all patients with a confirmed diagnosis of CCHF. Importantly, empirical treatment was not initiated for all suspected CCHF patients due to the difficulty of obtaining the necessary drugs. After the CCHF diagnosis was confirmed in seven patients, ribavirin could be obtained and started during a later stage of the virus.

CCHF can prove fatal. More specifically, the fatality rate reported in the prior literature varies from 5–80% worldwide, while studies conducted among Turkish populations have shown it to range from 3–9% (1,4,5). Furthermore, according to data provided by the Public Health Institution of Turkey, the fatality rate of CCHF ranges between 4% and 5% (16). In this study, the fatality rate was determined to be 3.8%, which is below the Turkish average. This difference may be related to the relatively small number of patients included in the present study.

The limitations of this study include the fact that it was conducted retrospectively and included only a small number of patients. Additionally, the characteristics of the CCHF patients were only evaluated at the time of admission, meaning that their symptoms and laboratory findings were not evaluated throughout the course of the virus. In light of these limitations, further studies involving larger numbers of patients and including the symptoms and laboratory findings that develop over the course of CCHF are required to verify and extend the present results.

CONCLUSION

According to the results of this study, people living in endemic areas such as Tokat are at high risk of developing CCHF, especially if they have a history of tick bites and/or engage in agriculture or animal husbandry. The presence of headache and gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, and diarrhea are the most important signs of CCHF. The likelihood of developing CCHF is high in those who have leukopenia, thrombocytopenia, elevated LFT and LDH, and prolonged PT and aPTT. It should be borne in mind that some cases may not have a history of tick bites. Thus, in individuals living in endemic regions, even if there is no history of tick bites, CCHF must be ruled out if there are any related symptoms and/or laboratory findings.

Funding: No funding

Acknowledgments: None

Conflict of Interest: This statement is to certify that all authors have seen and approved the manuscript being submitted. We warrant that there is no conflict of interest to declare.

Ethical Approval: The study was approved by Tokat Gaziosmanpaşa University, Non-Invasive Clinical Research Ethical Board (date: April 26, 2021, No: 2020/04 and Project No: 20-KAEK-063). Study procedures were performed likewise Helsinki Declaration. All participants signed a written informed form.

Author contributions: Idea/Concept: ETY/Design: ETY, DÇÖ/Data collecting: DÇÖ/Analysis: DÇÖ, ETY/Literature review: ETY Writing the article ETY

REFERENCES

- Blair PW, Kuhn JH, Pecor DB, Apanaskevich DA, Kortepeter MG, Cardile AP et al. An emerging biothreat: Crimean-congo hemorrhagic fever virus in southern and western asia. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(1):16–23.
- Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):284-287.
- Eren Gok S. Crimean- Congo hemorrhagic fever. *Eur Arc Med Res.* 2016;32(Supp): 13-19.
- Hekimoglu HC, Ates Demirci N. Evaluation of cases with a preliminary diagnosis of Crimean- Congo hemorrhagic fever and comparison of characteristics in patients admitted to a secondary care hospital in Kastamonu, Turkey. *Afr Health Sci.* 2014;14(4):873-881.
- Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: current status and future challenges. *Antiviral Res.* 2016;126:21–34.
- Gozdas HT. Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever suspected cases admitted to a secondary care hospital in Kastamonu, Turkey between 2014-2017. *Afr Health Sci.* 2019;19(1):1433-1440.
- Hatami H, Qaderi S, Omid AM. Investigation of Crimean-Congo hemorrhagic Fever in Patients Admitted in Antani Hospital, Kabul, Afghanistan, 2017–2018. *Int J Prev Med.* 2019;10:117.
- Erenler AK, Kulaksiz F, Ulger H, Erdem M, Kocak C, Soylemez F et al. Characteristics of patients admitted to the emergency department due to tick bite. *Trop Doct.* 2014;44(2):86–88.
- Mostafavi E, Pourhossein B, Chinikar S. Clinical symptoms and laboratory findings supporting early diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *J Med Virol.* 2014;86(7):1188–1192.
- Duran A, Kucukbayrak A, Ocak T, Hakyemez NI, Tas T, Karadag M et al. Evaluation of patients with Crimean- Congo hemorrhagic fever in Bolu, Turkey. *Afr Health Sci.* 2013;13(2):233–242.
- Bodur H, Akinci E, Ascioğlu S, Onguru P, Uyar Y. Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:640-642.
- Yilmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007. *Int J Infect Dis.* 2009;13(3):380–386.
- Gunaydin NS, Aydin K, Yilmaz G, Caylan R, Koksali I. Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in the eastern Black Sea Region of Turkey: Demographic, geographic, climatic, and clinical characteristics. *Turk J Med Sci.* 2010;40(6):829-834.
- Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Lab Med.* 2015;46(3):180-189.
- Ergonul O. Crimean-Congo Haemorrhagic fever: Treatment and use of Ribavirin. *Klimik J.* 2016;29(1):2-9.
- Public Health Institution of Turkey, Department of Zoonotic and Vectorial Diseases. Available 18 April 2021. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoootikvektorel-kkka>.
- Mourya DT, Viswanathan R, Kumar Jadhav S, Yadav PD, Basu A, Chadha MS. Retrospective analysis of clinical information in Crimean-Congo haemorrhagic fever patients: 2014-2015, India. *Indian J Med Res.* 2017;145(5):673–678.
- Tasdelen Fisgin N, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: Early use is promising. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(8):929-233.

Koronavirüs-19 Enfeksiyonu Olan ve Olmayan Olguların Hepatit A Virüsüne Karşı Kazanılmış İmmün Yanıt Açısından Karşılaştırılması: Retrospektif Bir Çalışma

Comparison of Patients with and without Coronavirus-19 Infection in Terms of Acquired Immune Response to Hepatitis A: A Retrospective Study

Tayibe BAL¹, Hasibullah YAQOOBİ¹, Yusuf ÖNLEN¹, Mehmet ÇABALAK¹, Serdar DOĞAN²

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

² Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma ile COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında Hepatit A virüsüne karşı kazanılmış immün yanıt düzeyi açısından fark bulunup bulunmadığının irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif, kesitsel, tek merkez çalışmasına kliniğimizde 1 Haziran 2020-1 Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı (PCR pozitifliği ile doğrulanmış) nedeniyle takip edilmiş 50 olgu dahil edildi. Benzer demografik özelliklere sahip olan, salgın öncesindeki son iki yılda (1 Kasım 2017-1 Kasım 2019) kliniğimize başvuruları sırasında Anti HAV IgG düzeyleri belirlenmiş olgular arasından rastlantısal olarak seçilen toplam 150 olgu ise kontrol grubu olarak alındı. Bu iki grup arasında Anti-HAV IgG seropozitiflik oranları ile serum antikor titreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 200 olgunun ortanca yaşı 48.5 (IQR=43.0-59.0) yıl olup, 108'i (%54) erkek, 92'si (%46) kadındı. Olguların 142'si (%71) 60 yaş ve üzerinde idi, ancak hasta grupları içerisindeki 60 yaş ve üzeri olguların oranı benzerdi (p=0.105). COVID-19 olgularındaki Anti-HAV IgG seropozitifliği oranları kontrol grubundaki olgularla benzer olmakla birlikte (p=0.062), COVID-19 olgularındaki anti HAV IgG titrelerinin, kontrol olgularındakine göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü (p<0.001). Anti-HAV IgG titrelerinin kritik seyirli COVID-19 olgularında (n=7), diğer COVID-19 olgularına (n=43) göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü (p=0.049). Buna ek olarak anti-HAV titresi ile kritik COVID-19 hastalığı varlığı arasında anlamlı ve güçlü düzeyde bir ilişki olduğu (η=0.988) görüldü.

Sonuç: Sonuçlarımız HAV aşısı veya geçirilmiş HAV enfeksiyonu varlığının COVID-19 enfeksiyonunda, özellikle kritik hastalık seyrinin önlenmesi açısından, koruyucu olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Anti-HAV IgG Antikor Titresi, COVID-19, Hepatit A Aşısı.

Abstract

Objective: This study aimed to examine whether there is a difference in the level of immune response against hepatitis A virus between patients with and without COVID-19 infection.

Materials and Methods: Fifty patients with COVID-19 disease (confirmed by PCR positivity) who were followed in our clinic between 1 June 2020 and 1 September 2020 were enrolled in this cross-sectional, retrospective, single-center study. A total of 150 patients, who had similar demographic characteristics and were randomly selected among the patients who Anti HAV IgG levels were determined during their admission to our clinic in the last two years before the pandemic (November 1, 2017-November 1, 2019) were taken as the control group. Anti-HAV IgG seropositivity rates and serum antibody titers were compared between these two groups.

Results: The median age of the 200 cases was 48.5 (25.-75.Quartiles=43.0-59.0) years, 108 (54%) were male and 92 (46%) were female. One hundred, and forty-two of the cases were 60 years and above, but the proportion of the patients aged 60 and over in the patient groups was similar (p=0.105). Although anti-HAV IgG seropositivity rates in COVID-19 patients were similar to cases in the control group (p=0.062), anti-HAV IgG titers in COVID-19 cases were found to be significantly lower than in control patients (p<0.001). Anti-HAV IgG titers were found to be significantly lower in critical COVID-19 patients (n=7) compared to other COVID-19 patients (n=43, p=0.049). In addition, it was observed that there was a significant and strong correlation between the anti-HAV IgG titer and the presence of critical COVID-19 disease (η=0.988).

Conclusion: Although our results seem to support the thesis that the presence of HAV vaccine or previous HAV infection may be protective against COVID-19 infection, especially in terms of preventing critical disease course, prospective studies with larger patient series are needed to confirm these results.

Keywords: Anti-HAV IgG Antibody Titer, COVID-19, Hepatitis A Vaccine.

Yazışma Adresi: Tayibe BAL, Mustafa Kemal Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Hatay, Türkiye

Telefon: +905556026776 **e-mail:** dr.tayibal@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-5315-122X, 0000-0002-8865-7212, 0000-0002-8163-1386, 0000-0003-1148-2247, 0000-0001-6854-2197

Geliş tarihi: 13.04.2022

Kabul tarihi: 13.09.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1102741

GİRİŞ

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsü ilk kez Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletindeki bir dizi pnömoni vakasının görülmesi sonrasında tanımlanmış ve hızla yayılarak kısa sürede global bir pandemiye yol açmıştır. Mart 2021 itibarıyla dünya genelinde doğrulanmış Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vaka sayısı 120 milyona ulaşmış, COVID-19 pandemisi nedeniyle ölen hasta sayısı ise 2.6 milyonu aşmıştır (1). Yakın geçmişte aşı karşıtlığı sebebiyle erken çocukluk çağı aşılama çalışmalarında aksamların yaşandığı ve buna bağlı epidemik salgınların görülmüş olduğu Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) COVID-19 ilişkili mortalite oranlarının düşük sosyoekonomik düzeydeki ülkelerdeki oranların çok üzerinde olması dikkat çekici bulunmuştur (2-4). Ardından HAV (hepatit A virüsü) aşısının da dahil olduğu erken çocukluk çağı aşılama çalışmalarının uygulanmasında ülkeler arasındaki farklılıkların bu epidemiyolojik verileri açıklayabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (5).

Gelinen noktada COVID-19'a karşı geliştirilmiş koruyuculuğu yüksek aşılama varlığına rağmen kısa sürede geliştirilmiş olan bu aşılarla ilgili uzun dönem sonuçların neler olabileceği ön görülemezdir (6). Bunun da ötesinde aşılama dünya genelinde aynı anda ve eşit oranda dağıtımının mümkün olamaması, bu aşılarla karşı dirençli olabilecek yeni mutant şuşların gelişimine yol açabilmekte ve salgının kontrolünü zorlaştırmaktadır (7). Salgının pandemi düzeyinde devam etmesi nedeniyle yeni geliştirilmiş COVID-19 aşılama göre daha kolay erişilebilecek, daha geniş kitlelere daha hızlı ulaşabilecek bir aşı olan HAV aşısı uygulamasının erişkinleri de kapsayacak şekilde genişletilmesi COVID-19 pandemisinin kontrolünde fayda sağlayabilir mi sorusunun yanıtlanabilmesi önem arz etmektedir.

Literatür araştırmamızda HAV aşısının COVID-19'a karşı koruyucu olabileceğini savunan hipotez düzeyinde yayınlar bulunmakla birlikte bu konuda yapılmış klinik bir çalışmaya rastlayamadık (5,8). Bu kesitsel çalışma ile COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında Hepatit A virüsüne karşı kazanılmış immün yanıt düzeyi açısından fark bulunup bulunmadığının irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kesitsel çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 1 Haziran 2020-1 Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı (PCR pozitifliği ile doğrulanmış) nedeniyle takip edilmiş 50 olgu dahil edildi. Ayrıca salgın öncesindeki son iki yıl-

da (1 Kasım 2017-1 Kasım 2019) kliniğimize başvuruları sırasında Anti HAV IgG düzeyleri belirlenmiş olgular arasından rastlantısal olarak seçilen toplam 150 olgu ile bir kontrol grubu oluşturuldu. Yaş ve cinsiyet açısından benzer bu iki grup arasında Anti-HAV IgG seropozitiflik oranları ile serum antikor titreleri karşılaştırıldı. Serum Anti HAV IgG tetkiki Mikropartikül Enzim Immunoassay yöntemi ile (Architect, Abbott, Almanya) çalışıldı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda Anti-HAV IgG titresinin >1 S/CO olarak saptanması seropozitiflik olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki olguların COVID 19 olguları ile aynı yöntem ve cihaz ile çalışılmış olan anti HAV IgG tetkiki sonuçlarına hastanemiz otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak ulaşıldı.

Hastaların teşhis edilmesinde ve hastalık şiddetlerinin belirlenmesinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün kriterleri kullanıldı. Hastalar hastalığın şiddetine göre hafif/orta, ağır ve kritik hastalık grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Viral pnömoni veya hipoksi kanıtı olmayan olgular hafif seyirli, pnömoni bulguları olan ancak hipoksisi olmayan olgular orta seyirli, pnömoniye eşlik eden hipoksisi ($SpO_2 \leq 90\%$ ve/veya solunum sayısı >30/dk) bulunan olgular ciddi seyirli, akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) ve/veya sepsis, septik şok kliniği görülen olgular ise kritik seyirli olgular olarak tanımlandı (9).

Anti-HAV IgG titresini etkileyebileceğinden son 1 ayda kan transfüzyonu veya immunglobulin uygulanmış olgular, immünsüpresif olgular ve 18 yaşın altındaki olgular (ulusal aşılama programı ile aşılanmış olabileceklerinden) çalışmaya dahil edilmedi.

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 01.04.2021 Sayı: 05/25)

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS İstatistik Paket Programı 23.0 kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (standard deviation, SD), kategorik veriler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmede görsel (histogram) ve analitik (Shapiro-Wilk testi) yöntemler kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise yerine göre Ki-kare testi kullanıldı. Serum anti-HAV IgG titresini ile COVID-19 olgularındaki hastalık ciddiyeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Eta katsayısı kullanıldı. Yapılan tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 200 olgunun ortanca yaşı 48.5 (IQR: 43.0-59.0) yıl olup, 108'i (%54) erkek, 92'si (%46) kadındı. Olguların 142'si (%71) 60 yaş ve üzerinde idi, ancak hasta grupları içerisindeki 60 yaş ve üzeri olguların oranı benzerdi ($p=0.105$). COVID-19 olguları ile kontrol grubundaki olgular arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0.454$ ve $p=0.107$) (Tablo 1).

COVID-19 olgularındaki Anti-HAV IgG seropozitifliği oranları kontrol grubundaki olgularla benzer olmakla birlikte ($p=0.062$), COVID-19 olgularındaki anti HAV IgG titrelerinin, kontrol olgularındakine göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü ($p<0.001$) (Şekil 1).

Toplam 50 COVID-19 olgusunun 15'i hafif-orta seyirli, 28'i ağır seyirli, 7'si ise kritik seyirli olgulardan oluşmaktaydı. Anti-HAV IgG titrelerinin kritik seyirli COVID-19 olgularında ($n=7$), diğer COVID-19 olgularına ($n=43$) göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü ($p=0.049$) (Şekil 2). Buna ek olarak anti-HAV titresi ile kritik COVID-19 hastalığı varlığı arasında anlamlı ve güçlü düzeyde bir ilişki olduğu ($\eta=0.988$) görüldü.

TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında serum anti-HAV IgG düzeylerinin karşılaştırıldığı bu kesitsel çalışmada, COVID-19 olgularındaki serum anti-HAV IgG titrelerinin, kontrol olgularındakine göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür. Buna ek olarak serum anti-HAV IgG titresi ile kritik COVID-19 hastalığı varlığı arasında anlamlı ve güçlü düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür.

Aşı uygulaması ile hedeflenen patojen(ler)e yönelik spesifik bir immün yanıtın oluşturulması amaçlanmaktadır. Bununla birlikte, aşılardan hedeflenmiş olan bu patojen(ler)in dışındaki enfeksiyöz etkenlere karşı

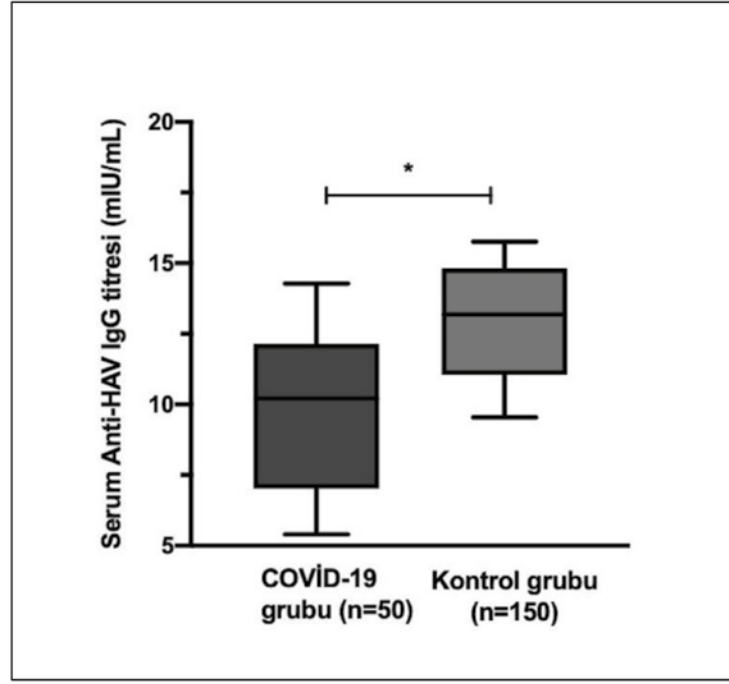
da koruma sağlıyor olabileceğini destekleyen veriler artmaktadır (10,11). Örneğin erken çocukluk çağı aşılardan biri olan BCG aşısının tüberküloza karşı korunma sağlamasının ötesinde diğer enfeksiyöz ajanlara hatta akciğer kanseri gibi enfeksiyon dışı hastalıklara karşı da koruma sağlayabilen nonspesifik bir immün yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (12-14). Bu etki BCG ile aktive edilmiş monositlerin mycobakteriyel patojenler dışındaki patojen(ler)le karşılaştığında da artmış düzeylerde IL- β , IL-6, TNF- α , IFN- γ üretimi sağlayacak şekilde yeniden programlanması ile gelişen adaptif, geniş ve eğitilmiş bir immün yanıtın oluşumu ile açıklanmaktadır (10,15,16).

Çocuklar viral respiratuvar enfeksiyon gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Ancak çocuklarda yapılan çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonu sıklığının düşük, klinik seyrinin ise hafif olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte çocukluk çağı aşılardan karşı immünitenin görece düşük olduğu 1 yaşın altındaki ve >60 yaş erişkinlerde COVID-19 enfeksiyonunun daha ağır seyrediyor olmasına rağmen genç erişkinlerde klinik seyrin daha hafif olduğu bildirilmiştir (9,17). Bu noktadan hareketle çocukluk dönemi aşılardan oluşturdukları nonspesifik, adaptif immün yanıt aracılığıyla COVID-19'a karşı koruyucu etki sağlayabilen tezi ortaya atılmıştır (13). BCG aşısı dünya genelinde en yaygın kullanılan ve 60 yıl kadar koruyucu etki sağlayabildiği bildirilmiş bir aşı olması yönüyle bu konuda incelenen/çalışılan ilk aşı olmuştur (14,18). Ancak BCG aşısının COVID-19 ilişkili mortaliteyi önlemede etkili olup olmadığı ile ilgili veriler net değildir. Literatürde ülkeler arasında COVID-19 ilişkili mortalite oranlarındaki farklılıkların ülkelerin BCG aşılama politikalarıyla ilişkili olabileceğini savunan çalışmalar bulunmaktadır (13,15). Öte yandan İsrail'de geniş bir popülasyonda yapılmış bir kohort çalışmasında ise bu varsayımın aksine çocukluk dönemi BCG aşılması uygulanmış ve uygulanmamış benzer yaş grubundaki olgularda COVID-19 enfeksiyonu gelişme riskinin benzer olduğu gösterilmiştir (19).

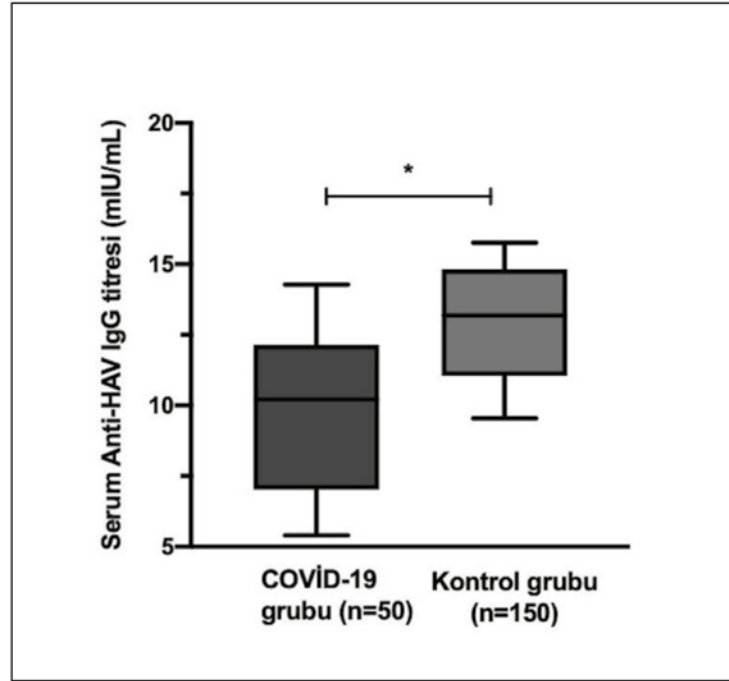
Tablo 1. COVID-19 grubu ile kontrol grubunun demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması.

	COVID-19 grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=150)	P değeri
Yaş, yıl	48.0 (36.0-64.0)	49.0 (43.0-59.0)	0.454
Yaş, 60 yıl	31 (62.0)	111 (74.0)	0.105
Cinsiyet, erkek	36 (72.0)	79 (52.7)	0.017
Anti-HAV IgG seropozitifliği	48 (96.0)	150 (100)	0.062

Kategorik değişkenler n(%) şeklinde, normal dağılıma uymayan numerik değişkenler ise ortanca (%25 ve 75. çeyrekler) şeklinde ifade edildi.



Şekil 1. COVID-19 grubu ile kontrol grubunun serum anti-HAV IgG titrelerinin karşılaştırılması (mIU: mili-internasyonal ünite. * $p < 0.001$ (Mann-Whitney U testi))



Şekil 2. COVID-19 olgularında kritik seyirli olan ve olmayan olguların serum anti-HAV IgG titrelerinin karşılaştırılması (mIU: mili-internasyonal ünite. * $p = 0.049$ (Mann-Whitney U testi))

Hepatit A virüs aşısı, HAV'ın SARS-CoV-2 ile aynı ailede yer alan bir virüs olması yönüyle çapraz korunma sağlayabileceği düşünülen bir diğer erken çocukluk çağı aşısıdır (5). Bu varsayımın temelinde HAV aşılması sonrasında gelişen yüksek (2 doz aşılama sonrası %100) düzeyde ve uzun süreli (yaklaşık 20 yıl) koruyucu etkinin yanısıra HAV enfeksiyonuyla ilişkili ola-

rak görülen immün kompleks hastalıklarının (artralji, lökositoklastik vaskülit, glomerülonefrit, kriyoglobulinemi, aplastik anemi gibi) varlığının da etkisi bulunmaktadır (20, 21). Ancak literatür araştırmamızda bu varsayımı destekleyecek HAV aşısı ile ilgili yapılmış klinik bir araştırmaya rastlayamadık.

İtalya, İngiltere ve Almanya gibi Avrupa ülkeleri halen COVID-19 enfeksiyonu ilişkili mortalite oranları açısından dünya genelinde üst sıralarda yer almaktadır (8). Hepatit seroprevalansının görece düşük olduğu bu ülkelerde yakın geçmişte gelişmiş HAV salgınlarının bildirilmiş olması da bu ülkelerde özellikle erişkinlerin HAV'a karşı koruyuculuk düzeylerinin düşük olabileceğini düşündürmektedir (2,23-24). Sarıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu varsayımı destekler şekilde HAV'a karşı duyarlılığı orta düzeyde ve yüksek olan ülkelerde duyarlılığı düşük olan ülkelere oranla COVID-19 ilişkili mortalite oranlarının 27.8 kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (8). Benzer şekilde çalışmamızda da serum anti-HAV IgG titresini ile kritik COVID-19 hastalığı varlığı arasında anlamlı ve güçlü düzeyde bir ilişki olduğunun görülmüş olması önceki verilerle örtüşmektedir. Öte yandan çalışmamızda kritik seyirli olgu sayısının görece az olması ve çalışmanın retrospektif dizaynı bu sonuçları etkilemiş olabileceğinden bu konunun netleştirilebilmesi için daha geniş hasta serileri ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu olan olgularda olmayan olgulara oranla serum anti HAV IgG titrelerinin anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonucun nedenlerinden biri paylaşılan olası ortak antijenik epitoplara yoluyla geçirilmiş HAV enfeksiyonu sonrasında gelişen immün yanıtın olası adaptif immün çapraz reaksiyon ile COVID-19 enfeksiyonuna karşı da çapraz koruma sağlıyor olması olabilir (5). Öte yandan bu sonucun bir diğer nedeni ise COVID-19 olgularında erken dönemde görülebilen immün yanıtta baskılanmanın anti-HAV IgG titresinde düşüşe neden olmuş olabileceğidir (25). Ancak bu immün baskılanmanın daha çok kritik hastalık varlığı ile ilişkili bulunmuş olması (25) göz önüne alındığında, çalışmamızda anti-HAV IgG titrelerinin hafif/orta ve şiddetli seyirli COVID-19 olgularında kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük düzeylerde saptanmış olması bu varsayım ile açıklanamayacaktır.

Çalışmamız COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan olgularda hepatit A serolojilerinin karşılaştırıldığı ilk klinik çalışma olsa da bir takım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki retrospektif tasarımda olmasıdır ki, bu durum olguların komorbidite durumlarının saptanmasını ve gruplar arasında kıyaslanmasını güçleştirmiştir. İkinci olarak kritik seyirli olgu sayısının görece az olmasıdır.

Sonuçlarımız HAV aşısı veya geçirilmiş HAV enfeksiyonu varlığının COVID-19 enfeksiyonunda, özellikle kritik hastalık seyrinin önlenmesi açısından, koruyucu olabileceğini göstermektedir. Ancak bu sonuçların doğrulanabilmesi için daha geniş hasta serilerinde yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:02.07.2020 Sayı:2020/78 Karar no:9).

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

Yazar katkı beyanı özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. ecdc.europa.eu/en [homepage on the Internet]. An agency of the European Union [uptodated 18 March 2021; cited 20 March 2021] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
2. Marosevic D, Belting A, Schönberger K, Carl A, Wenzel JJ, Brey R. Hepatitis A outbreak in the general population due to a MSM-Associated HAV genotype linked to a food handler, november 2017-february 2018, Germany. *Food Environ Virol*. 2019;11(2):149-156.
3. Snyder MR, McGinty MD, Shearer MP, Meyer D, Hurtado C, Nuzzo JB. Outbreaks of Hepatitis A in US Communities, 2017-2018: Firsthand experiences and operational lessons from public health responses. *Am J Public Health*. 2019;109(S4):297-302.
4. coronavirus.jhu.edu [homepage on the Internet]. Johns Hopkins University and Medicine Coronavirus Resource Center. [uptodated 21 March 2021; cited 21 March 2021]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.
5. Sarialioğlu F, Belen Apak FB, Haberal M. Can Hepatitis A vaccine provide protection against COVID-19? *Exp Clin Transplant*. 2020;18(2):141-143
6. who.int [homepage on the Internet]. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. [Cited March 17, 2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
7. ecdc.europa.eu [homepage on the Internet]. An agency of the European Union [cited 20 March 2021]. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom, December 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf> (Accessed on March 17, 2021).
8. Sarialioğlu F, Belen FB, Hayran KM. Hepatitis A susceptibility parallels high COVID-19 mortality. *Turk J Med Sci*. 2021;51(1):382-384.
9. Clinical management of COVID-19: Interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>.
10. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016;352(6284):aaf1098.
11. Moorlag S, Arts RJ, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(12):1473-1478.
12. Arts RJW, Moorlag S, Novakovic B, Li Y, Wang SY, Oosting M et al. BCG Vaccination protects against experimental viral Infection in humans through the induction of cytokines associated 184 with trained immunity. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):89-100.
13. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: An epidemiological study. *MedRxiv*. 2020. 173

14. Usher NT, Chang S, Howard RS, Martinez A, Harrison LH, Santosham M et al. Association of BCG vaccination in childhood with subsequent cancer diagnoses: A 60-year follow-up of a clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(9):e1912014.
15. Gobe I, Koto GF, Mokomane M, Molebatsi K, Kasvosve I, Motswaledi MS. Vaccination for some childhood diseases may impact the outcome of covid-19 infections. medRxiv 2020.09.02.20186528; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.02.20186528>. [Epub ahead of print]. Review.
16. Redelman-Sidi G. Could BCG be used to protect against COVID-19? *Nature Reviews Urology*. 2020;17(6):316-317.
17. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in CDC's Global Disease Detection Network: Epidemiology, Disease Burden and Clinical Characteristics external icon. *J Infect Dis*. 2013;208(S3):165-246
18. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(30):17720-17726. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Nov 3;117(44):27741-27742. PMID: 32647056; PMCID: PMC7395502.
19. Hamiel, Uri, Eran Kozler, and Ilan Youngster. 2020. "SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2340-2341.
20. Mosites E, Gounder P, Snowball M, et al. Hepatitis A vaccine immune response 22 years after vaccination. *J Med Virol*. 2018;90(8):1418-1422.
21. Shin EC, Jeong SH. Natural History, Clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):a031708.
22. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, Mårdh O, Varela C, Avellón A et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(33):1700641.
23. Bauer D, Farthofer A, Chromy D, Simbrunner B, Steininger L, Schmidbauer C et al. Recent outbreaks of severe hepatitis A virus infections in Vienna. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(2):335-344.
24. ecdc.europa.eu/en [homepage on the Internet]. An agency of the European Union 'Epidemiological update: hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men', European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [updated 18 March 2018; cited 20.03.2021]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men-2>.
25. Tian W, Zhang N, Jin R, Feng Y, Wang S, Gao S et al. Immune suppression in the early stage of COVID-19 disease. *Nat Commun*. 2020;11(1):5859.

Kimyasal Sistit Modelinde Dekspantenol'un Koruyucu Etkisinin Klinik Pratikte Kullanılan Kondroitin Sülfat ve Hyaluronik Asit ile Karşılaştırılması

Comparison of the Protective Effect of Dekspanthenol in a Model of Chemical Cystitis with Chondroitin Sulfate and Hyaluronic Acid Used in Clinical Practice

Caner ÖLMEZ¹, Mehmet KUTLU DEMİRKOL², Muhammet SEYİTHANOĞLU³, Sezen KOÇARSLAN⁴, Faruk KÜÇÜKDURMAZ⁵, Sefa RESİM²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴ Memorial Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁵ Sanko Üniversitesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Bir kimyasal sistit hayvan modelinde intravezikal dekspantenol kullanımının mesane histolojisi ve inflamatuvar parametreler üzerindeki etkilerini klinik pratikte kullanılan kondroitin sülfat ve hyaluronik asit ile karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Her grupta 8 adet rat olacak şekilde 40 adet Wistar Albino rat 5 gruba ayrıldı. Bu gruplar; kontrol, kimyasal sistit (CC), CC+dekspantenol, CC+kondroitin sülfat ve CC+hyaluronik asit grupları olarak belirlendi. Deneysel sistit modeli intravezikal hidroklorik asit (0.2 mL of 0.4 NHCl) instilasyonu ile sağlandı. Kontrol grubundaki sıçanlara sadece %0.9 NaCl instilasyonu yapıldı. Tedavi gruplarından CC+dekspantenol grubuna 500 mg/kg Dekspantenol içeren 2 mL %0.9 NaCl solüsyonu, CC+kondroitin sülfat grubuna 2 mL kondroitin sülfat (%0.2) ve CC+hyaluronik asit grubuna 2 ml hyaluronik asit(%0.5) instile edildi. Tedavi gruplarına verilen bu ajanlar dört hafta boyunca haftada iki kez uygulandı. CC ve kontrol gruplarında da benzer stres oluşturmak için aynı süre boyunca %0.9 NaCl instilasyonu yapıldı. Tedavilerin bitiminden bir gün sonra abdominal insizyon ile sistektomi yapıldı. Kalplerinden kan alındıktan sonra ratlar sakrifiye edildi. Mesane dokusu histopatolojik değişiklikler açısından incelendi. Serumda ve dokuda malondialdehit (MDA), Süperoksit Dismutaz (SOD) ve prolidaz değerlerine bakıldı.

Bulgular: Dokuların histopatolojik incelenmesinde dekspantenol tedavisi alan grubun lökosit sayısının sistit grubuna göre azaldığı görüldü ($p<0.05$). Ancak bu düzelmeye diğer tedavi gruplarına kıyasla daha düşük idi. Kontrol ve sistit gruplarının doku MDA değerleri arasında anlamlı fark mevcut iken, serum MDA, serum prolidaz ve serum ve doku SOD değerleri arasında farklılık yoktu. Sistit grubuna göre her üç tedavi grubunun serum ve doku MDA ve serum prolidaz değerlerinin azaldığı, serum ve doku SOD değerlerinin arttığı görüldü ($p>0.05$). Tedavi gruplarının MDA, SOD ve prolidaz değerlerindeki bu olumlu düzelmeye ile sistit oluşturulmayan kontrol grubundaki seviyelere yaklaştığı görüldü.

Sonuç: İnterisyel sistit modelinde dekspantenolün klinikte kullanılan mevcut ajanlar gibi oksidatif stresi azaltması, anti-oksidatif etkiyi artırması, doku düzeyindeki enflamasyonu baskılaması ve maliyetinin düşük olması nedeniyle gelecekte interisyel sistitte tek başına yada kombine tedavide yer bulacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Dekspantenol, Hyaluronik asit, İntravezikal tedavi, Kimyasal sistit, Kondroitin sülfat

Abstract

Objective: Interstitial cystitis (IC), also known as bladder pain syndrome (BPS), is a type of chronic suprapubic pain that symptoms include feeling the need to urinate right away and needing to urinate often. Dekspanthenol, a derivative of pantothenic acid (vitamin B5) is decreased the oxidative stress and inflammation besides that has been indicated positive effect of healing wound. In our study, we aim to compare the effects of Dekspanthenol on inflammation and oxidative stress in the bladder to chondroitin sulfate and hyaluronic acid which used routinely intravesical agents treatment of IC.

Materials and Methods: Forty Wistar Albino rats were used as a sample and divided five groups which were determined control, chemical cystitis (CC), CC+Dekspanthenol, CC+chondroitin sulfate and CC+hyaluronic acid groups. The chemical cystitis model was obtained with an intravesical instillation of hydrochloric acid (0.2 mL of 0.4 NHCl) and in control group rats were applied the only 0.9% NaCl. The CC+Dekspanthenol group were treated with 2 mL 0.9% NaCl solution containing 500 mg/kg Dekspanthenol. The CC+chondroitin sulfate group were treated with 2 mL chondroitin sulfate (0.2%) and the CC+hyaluronic acid group were treated with 2 ml hyaluronic acid (0.5%). These agents were applied for that three treatment group twice a week for four weeks. Additionally, the 0.9% NaCl installation was performed for the same period to achieve similar stress in CC and control groups. All rats were performed to cystectomy with an abdominal incision and blood sample were taken from their hearts one day after the end of the treatments. Histopathological assessments were done on bladder tissue and malondialdehid (MDA), Superoxide Dismutase (SOD) and prolidase values were defined in blood samples.

Results: It was detected that the leukocyte count of the group treating with Dekspanthenol decreased compared to the cystitis group in the histopathological examination of the tissues ($p<0.05$). However, this improvement was less than the other treatment groups. There was a significant difference between the tissue MDA values of the control and cystitis groups, but there was no difference between serum MDA, serum prolidase, and serum and tissue SOD values. The serum and tissue MDA and serum prolidase values decreased and serum and tissue SOD values increased in all three treatment groups compared to the cystitis group ($p>0.05$) and with this improvement in MDA, SOD and prolidase values of the treatment groups, it was observed that they approached the levels in the control group without cystitis.

Conclusions: The Dekspanthenol treatment reduces oxidative stress, increases anti-oxidative effect and suppresses inflammation at tissue level in the interstitial cystitis model. We believe that Dekspanthenol will be used alone or in combination therapy in interstitial cystitis in the future, because of that it effects were similar like the current agents used in the clinic and cost-effective.

Keywords: Chemical cystitis, Chondroitin sulfate, Dekspanthenol, Hyaluronic acid, Intravesical treatment

Yazışma Adresi: Caner ÖLMEZ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Telefon: 05534692600 **e-mail:** canerolmez@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-7708-2038, 0000-0003-1678-9889, 0000-0002-8027-7549, 0000-0002-3512-1588, 0000-0002-7946-6916,

0000-0003-1652-4792

Geliş tarihi: 25.04.2022

Kabul tarihi: 03.06.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1103138

GİRİŞ

İntertisyel sistit (İS) ya da ağrılı mesane sendromu (AMS) 2002 yılında Uluslararası Kontinans Derneği tarafından mesane dolumu ile ilişkili bir suprapubik ağrı ve üriner enfeksiyon ya da diğer bariz patolojilerin yokluğunda eşlik eden gündüz ya da gece sık idrara çıkma şikayetlerini içeren bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır (1). İnterstisyel sistit/Mesane Ağrı Sendromu; tanım olarak Ürodinami ve Kadın Ürolojisi Derneği'nin (SUFU) 2009 yılında yaptığı bir tanım olup, Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından 2002 yılında "Ağrılı Mesane Sendromu (AMS)" ve daha sonra "Avrupa İnterstisyel Sistit Çalışma Derneği (ESSIC)" tarafından 2008 yılında "Mesane Ağrı Sendromu (MAS)" olarak adlandırılmıştır (2). Yapılan çalışmalar İS/MAS'ın tek bir nedene bağlı olmadığı düşüncesi doğurmuş ve bu semptom kompleksine enfeksiyon, enflamasyon, otoimmün mekanizmalar, mast hücre aktivasyonu, ürotelyal glikozaminoglikan (GAG) tabakası kaybı, hipoksi ve santral nörolojik mekanizmalar gibi birden fazla yolağı etkileyen multifaktöriyel bir etiyolojinin sebep olduğu fikrine varılmıştır (3,4). İntertisyel sistitin günümüzde henüz kesin tedavisi bulunamamıştır. İntravesikal tedavide defektif GAG tabakası onarımı için hyaluronik asit (HA) ve kondrotin sülfat (KS) kullanımı bilinen tedavilerdendir. KS, GAG tabakasında bulunan bir proteoglikandır ve mesane mukozası bütünlüğü için önemli bir bileşendir. Mesanede GAG tabakasının yerine geçerek etki gösteren intravezikal bir ilaçtır. GAG tabakasında doğal olarak bulunan diğer bir madde olan HA'nın da GAG tabakasında onarıcı etkisi olduğu bilinmektedir. HA'nın işeme sıklığını ve ağrıyı %70'e yakın azalttığı ve 20 haftaya yakın etkisinin sürdüğü bildirilmiştir (5). Dekspantenol, B vitamini faktörü olan pantotenik asitin alkol şeklidir. Provitamin B5 olarak da bilinmektedir. Dekspantenol %2.5'lük konsantrasyonlarda merhem, emülsiyon veya solüsyon şeklinde deride ve mukozal lezyonlarda tedavi amaçlı kullanılır. Hayvan deneylerinde pantotenik asitin oral kullanımı ve dekspantenolün yüzeysel uygulanması cilt yaralarının kapanmasını hızlandırmaktadır. İnsan cilt kültüründe yapay olarak oluşturulan yaraya kalsiyum-D-pantotenat eklenmiş ve sonuca bakıldığında hücre migrasyonunun ve yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu saptanmıştır (6). Yenidoğan ratlarda dekspantenolün akut akciğer hasarı üzerine etkisini saptamak amacıyla yapılan bir araştırma sonucuna göre dekspantenol kullanımı ile hayvanlarda akut akciğer hasarı şiddeti, amfizematöz değişiklikler ve oksidatif stres ve iflamasyon azalmıştır (7).

Oksidatif stres belirteçlerinden malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonun son ürünü olup kimyasal olarak aktiftir. Hücre ve dokulara kolayca diffüze olarak proteinlere zarar verebilir. Üç ya da daha fazla

çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur. MDA düzeyi lipid peroksidasyonunun yaygınlığı ile korelasyon gösterir. Antioksidan belirteç olan süperoksit dismutaz (SOD) ise Süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünde rol oynar. Hemen hemen tüm canlılarda bulunan ve süperoksit gibi oldukça güçlü bir radikal etkisini ortadan kaldıran SOD'un, canlılarda yaşamsal fonksiyonlar açısından önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8). Kollajen yapısında yüksek miktarda bulunan kollajen ve prokollajen yıkımında etkili olan prolidazın kollajen döngüsü hızlandığında enzim aktivitesi artar. Ayrıca büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunda, yara iyileşmesinde, iltihaplanmada ve anjiyogenezde önemli rol oynar.

Bu çalışmada kimyasal sistit modelinde uyguladığımız dekspantenol ile klinikte rutin olarak kullanılan intravezikal ajanlardan kondroitin sülfat ve hyaluronik asitin mesanede enflamasyon ve oksidatif strese etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hayvanlar ve Çalışma Dizaynı

Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih:10.08.2016, Karar No:08, Oturum:2016/08). Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Denek olarak sağlıklı, Wistar Albino cinsi dişi, ağırlığı 250-350 gr olan ratlar kullanıldı. Çalışmada kullanılan ratların hepsi preoperatif ve postoperatif sabit sıcaklık ve nem ortamında tutuldu ve standart laboratuvar yemi ve su ile beslendi. Çalışmada toplam 40 adet Wistar Albino cinsi rat kullanıldı.

Her grupta 8 adet rat olacak şekilde 40 adet Wistar Albino rat 5 gruba ayrıldı. Grup I kontrol grubu, grup II sadece kimyasal sistit oluşturulan grup ve grup III, IV ve V kimyasal sistit+tedavi grupları olarak belirlendi. Kimyasal sistit+tedavi gruplarındaki (Grup III, IV ve V) intravezikal tedaviler sırasıyla dekspantenol, kondroitin sülfat ve hyaluronik asit idi.

Anestezi için intraperitoneal 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazinin uygulandı. Kontrol grubundaki sıçanlara sistit gruplarındakine benzer stresi oluşturmak için sadece %0.9 NaCl instilasyonu yapıldı. Deneysel sistit modeli intravezikal hidroklorik asit (0.2 mL of 0.4 N HCl) instilasyonu ile sağlandı. İnstilasyon mesaneye gönderilen 24 gauge iğne kılıfı ile idrarın aspire edilmesi sonrası HCL instilasyonu ile sağlandı ve kılıf 5 dakika üretrada tutuldu. İğne kılıfının yerleştirilmesi ve idrarın aspire edilmesi sonrası 3. gruba 500 mg/kg Dekspantenol içeren 2 mL %0.9 NaCl solüsyonu, 4.

gruba 2 mL kondroitin sülfat (%0.2) ve 5. gruba 2 mL hyaluronik asit (%0.5) instile edildi. Her instilasyon kılıfı kaçıışı engellemek için kılıf 10 dakika mesanede tutuldu. Tedavi gruplarında kimyasal sistit sonrası ajanlar dört hafta boyunca hafta iki kez instile edildi. Kontrol ve kimyasal sistit grubuna da benzer stresi devam ettirmek için haftada 2 kez %0.9 NaCl verildi. Tedavilerin bitiminden bir gün sonra abdominal insizyon ile sistektomi yapıldı, kalplerinden kan alındıktan sonra ratlar 50 mg/kg yüksek doz ketamin verilerek sakrifiye edildi. Mesane dokularının bir kısmı histopatolojik değerlendirme için %10'luk formaldehitte saklandı. Kanlar ve kalan mesane dokuları biyokimyasal değerlendirme için -80 derecede saklandı. Çalışmada doku örneklerinin incelenmesi planlandığından idrar örnekleri değerlendirilmeye alınmadı.

Histopatolojik Değerlendirme

Doku örnekleri alınıp parafine yatırıldı. Hematoksin-eosin (H&E) ile boyanıp inflamatuvar değişiklikler ve lökosit sayıları, toluidine blue ile de mast hücreleri değerlendirildi. Slayt görüntülemesi için Olympus BX50 ışık mikroskobu ve OlympusPM10SP fotoğraf makinesi kullanıldı. İntravezikal instilasyon sonrası lökosit infiltrasyonunun şiddetini değerlendirmek amacıyla her bir spesmen on eşit alanda incelendi, lökosit infiltrasyonu her alanda 200 büyütme ile değerlendirilip aşağıdaki skalaya göre değerler verildi.

0: Ekstravasküler lökosit yok,

1: <20 lökosit

2: 20–45 lökosit

3: > 45 lökosit

Elde edilen toplam değer 100 ile çarpılarak lökosit sayısı hesaplandı. Mast hücre sayısı da 200 büyütme ile değerlendirildi, her bir spesmenin rastgele 10 alanında sayılan hücre sayısının ortalaması alınarak mast hücre sayısı hesaplandı.

Biyokimyasal Değerlendirme

Dokuda postmitokondrial fraksiyonda SOD aktivitesi belirlendi. Doku homojenatlarında MDA düzeyleri belirlendi. Elde edilen serumlarda SOD aktiviteleri ve MDA düzeyleri ölçüldü. Serum prolidaz aktivitesi glisin L-prolin'in substrat olarak kullanıldığı spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 22 for Windows (IBM, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde ifade

edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma için One Way ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

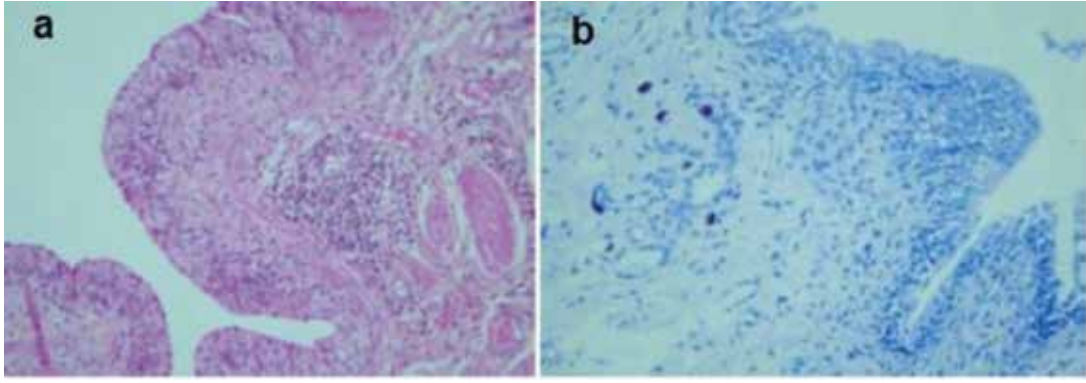
Deneklerin ortalama ağırlıkları grup I, grup II, grup III, grup IV ve grup V için sırasıyla 250 ± 30 g, 200 ± 30 g, 220 ± 30 g, 220 ± 30 g, 220 ± 20 g olarak ölçüldü. Gruplar arasında ağırlık bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Çalışma sırasında anestezi ve diğer nedenlerden dolayı grup I'den 1 rat, grup III'ten 3 rat, grup IV'ten 1 rat, grup V'ten 1 rat olmak üzere toplam 6 rat öldüğü için çalışma 34 ratla tamamlandı. Kontrol grubunda lökosit ve mast hücre infiltrasyonu izlenmemişken; en fazla lökosit infiltrasyonu sistit grubunda izlendi (**Şekil 1a-1b**). Tedavi gruplarında lökosit infiltrasyonu daha azken mast hücre infiltrasyonu değişkenlik gösterdi. Dekspantenolun diğer tedavi ajanlarından daha az olmak üzere lökosit hücre infiltrasyonunu kısmen baskıladığı görüldü ($p < 0.05$) (**Şekil 2a-2b**). Grupların ortalama lökosit ve mast hücre sayılarının karşılaştırılması **Tablo 1**'de sunulmuştur.

Grupların serum MDA ortalama değerleri; kontrol grubu için 17.9 ± 3.12 nmol/ml, sistit grubu için 23.52 ± 4.1 nmol/ml, kondroitin sülfat grubu için 19.97 ± 1.0 nmol/ml, hyaluronik asit için 19.92 ± 3.4 , dekspantenol grubu içinse 20.15 ± 4.5 nmol/ml olarak hesaplandı. Serum MDA düzeyinin sistit grubunda arttığı tedavi gruplarında ise azaldığı görüldü. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p = 0.075$).

Kontrol, sistit, KS, HA, Dekspantenol gruplarının ortalama doku MDA düzeyleri sırasıyla 34.48 ± 3.9 nmol/g, 49.79 ± 5.6 nmol/g, 37.21 ± 6.2 nmol/g, 39.98 ± 10.6 , 41.53 ± 6 nmol/g olarak hesaplandı ($p = 0.003$). Serumda anlamlı bir fark gözlenmemesine karşın doku incelemesinde yapılan post-hoc analizinde farklılığın kontrol grubu ile sistit grubu arasında olduğu görüldü ($p = 0.001$).

Serum SOD ortalama değerleri; kontrol grubu için 486.34 ± 56.5 U/ml, sistit grubu için 432.89 ± 44.0 U/ml, kondroitin sülfat grubu için 474.33 ± 51.2 U/ml, hyaluronik asit için 464.78 ± 89.3 U/ml, dekspantenol grubu içinse 455.99 ± 31.4 U/ml olarak hesaplandı. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0.05$).

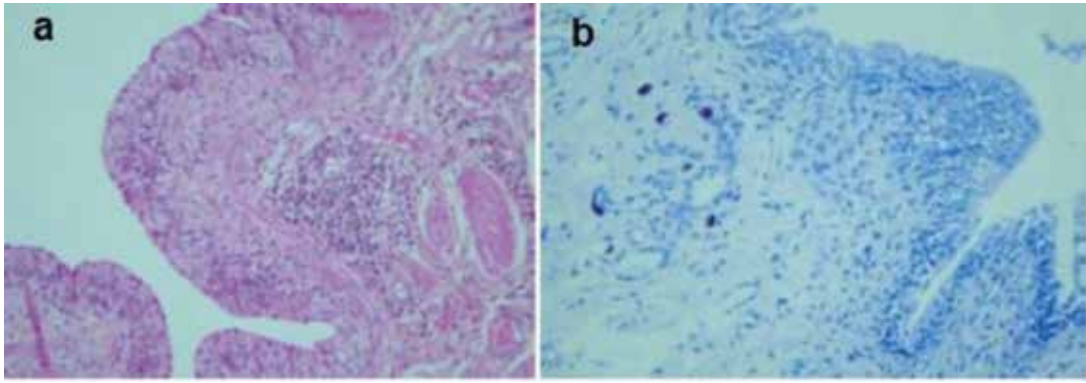
Mesane doku SOD ortalama değerleri; kontrol grup için 793.74 ± 75.4 U/ml, sistit grubu için 713.51 ± 65.6 U/ml, kondroitin sülfat grubu için 763.13 ± 30.7 U/ml, hyaluronik asit için 766.79 ± 74.4 U/ml, dekspantenol grubu içinse 744.51 ± 37.5 U/ml olarak hesaplanmıştır.



Şekil 1. Sistit grubu mesane örneklerine ait kesitlerde izlenen lökosit ve mast hücre infiltrasyonu.

(a:H&E X200 objektif, b: Toluidin Blue Histokimyasal boyası X200 objektif).

Sistit grubunda ise mesane örneklerine ait kesitlerde ortalama 30-35 lökosit hücre infiltrasyonu ve 8 mast hücre infiltrasyonu izlenmiştir.



Şekil 2. Dexspantenol grubu, mesane örneklerinde lökosit ve mast hücre infiltrasyonu

(a:H&E X200 objektif, b: Toluidin Blue Histokimyasal boyası X200 objektif) Dexspantenol grubunda mesane örneklerine ait kesitlerde ortalama 20-25 lökosit hücre infiltrasyonu ve 10 mast hücre infiltrasyonu izlenmiştir.

Tablo 1. Grupların ortalama lökosit ve mast hücre sayılarının karşılaştırılması

Hücre sayısı	Kontrol	Sistit	Kondroitin sülfat	Hyaluronik asit	Dekspantenol	p
Lökosit	0	31.87±2.48	12.0±2.0	12.7±1.7	21.0±1.6	<0.05
Mast	0	8.0±1.5	8.0±0.7	8.0±1.6	10.0±1.4	<0.05

Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Kontrol, sistit, KS, HA, Dekspantenol gruplarının ortalama serum prolidaz düzeyleri sırasıyla 956.9±129.4, 1262±155.6, 1083.9±389, 1155.6±176.9, 1097.6±388.3 (U/L) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Yeterli doku örneği olmadığından dolayı prolidaz sadece serum düzeyinde çalışılmıştır. Grupların serum ve doku MDA, SOD, prolidaz değerlerinin karşılaştırılması **Tablo 2**'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Kimyasal sistit modeli oluşturulan birçok deneyde HCL, sukralfat, protamin sülfat ve siklofosamid gibi ajanların kullanılmıştır (9,10). Lökosit ve mast hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde oluşturulan modellerde sistite benzer bulguların saptandığı görülmüştür. Lökosit ve mast hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde oluşturulan modellerde sistite benzer bulguların saptandığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda sistit modeli için HCL asit kullanılmış ve sonuçlar histopatolojik ve biyokimyasal analizler neticesinde değerlendirilmiştir.

Tablo 2. Grupların serum ve doku MDA, SOD, prolidaz değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Sistit	Kondroitin sülfat	Hyaluronik asit	Dekspanthenol	p
Serum MDA (nmol/ml)	17.9±3.12	23.52±4.1	19.97±1.0	19.92±3.4	20.15±4.5	0.075
Doku MDA (nmol/g)	34.48±3.9	49.79±5.6	37.21±6.2	39.98±10.6	41.53±.6	0.003
Serum SOD (U/ml)	486.3 ±56.5	432.8 ±44.0	474.3 ±51.2	464.7 ±89.3	455.9 ±31.4	0.480
Doku SOD (U/ml)	793.7 ±75.4	713.5 ±65.6	763.1±30.7	766.7±74.4	744.5±37.5	0.220
Serum Prolidaz (U/L)	956.9±129.4	1262±155.6	1083.9±389.5	1155.6±176.9	1097.6±388.3	0.270

MDA: Malondialdehit, SOD: Süperoksit dismutaz

Mast hücreleri İS ile sıklıkla ilişkili olup hem İS patogeneğinde rol almaktadır hem de tanı koymada bir marker olarak kullanılmaktadır. Diğer mediatörlerin yanı sıra mast hücrelerinden dokulara histamin salgılanır. Histaminin salınımı İS’de görülen bulgular olan ağrı, hiperemi, fibrozise sebep olur. İS hastalarında mesanede mast hücre sayısında değişim, fonksiyon ve yerleşme olarak farklılık olup olmadığıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ürotelyal hücrelerdeki mast hücre sayısındaki artış etiyolojiden bağımsız olarak genel bir inflamatuvar hücre reaksiyonunun bir parçası olarak görülse de bu durum İS için spesifik bir bulgu değildir (11) İnterstisyel sistitte mast hücrelerinin rolüne ait farklı görüşler bulunmaktadır (12). Kontrollere oranla İS’li hastalarda mast hücre sayısı artışı bildirilse de diğer mesane hastalıkları ile karşılaştırıldığında durum tartışmalıdır (12). İS’te mast hücrelerinin sayıca artışından çok aktivasyonu (degranülasyon göstermesi) ayırt edici bir özellik olarak düşünülmektedir. Teoharides’in İS’te mast hücrelerinin aktivasyonuna dair ışık ve elektron mikroskopik çalışması ile yapılan başka bir çalışmanın sonucu mesane hasarı grubunda gözlenen mast hücre artışı ve degranülasyonu ile uyumludur (11,13). Buna göre mast hücre sayısında her zaman artış olmayabileceğini daha çok aktivasyonunun artışının daha önemli olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda dekspantenol tedavisi alan grubun lökosit sayısının sistit grubuna göre azaldığı izlenmiştir. Ancak bu düzelme diğer tedavi gruplarına kıyasla daha düşüktür. İntravezikal dekspantenol dozumuzun belki de yeterli olmadığı daha yüksek dozun gerekli olabileceği düşünülebilir. Mast hücre sayısının ise diğer tedavi gruplarına göre yüksek olduğu izlenmiştir.

Hayvan deneylerinde pantotenik asitin oral kullanımı ve dekspantenolün yüzeysel uygulanması cilt yaralarının kapanmasını hızlandırmaktadır. İnsan

cilt kültüründe yapay olarak oluşturulan yaraya kalsiyum-D-pantotenat eklenmiş ve sonuca bakıldığında hücre migrasyonunun ve yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu saptanmıştır (14). Verse ve ark.’nın dekspantenolü nazal sprey olarak kullandığı bir çalışmada dekspantenolün mukosilier klirensi arttırdığı gözlenmiştir (15). Ooferektomize ratlarda östrojen tedavisine eklenen melatonin ve dekspantenolün antioksidan parametreler üzerine etkisini araştıran bir çalışmada ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiş fakat dexpantanol alan grupta MDA düzeyinin düştüğü SOD düzeylerinin ise arttığı izlenmiştir. Bu sonuca göre tedavinin oksidatif hasar oluşumunu azalttığı şeklinde yorumlanmıştır (16). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da sistit grubuna göre tedavi gruplarında oksidatif parametre düzeylerinin azaldığı, antioksidatif parametre düzeylerinin arttığı görülmüş ve bu değişikliklerin anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Ancak tedavi gruplarının oksidatif ve antioksidatif parametrelerindeki bu olumlu düzelme ile sistit oluşturulmayan kontrol grubundaki seviyelere yaklaştığı görüldüğü için verilen tedavilerin etkili olduğu sonucuna varılabilir.

Kondroitin Sülfat GAG tabakasında bulunan bir proteoglikandır. Mesanede GAG tabakasının yerine geçerek etki gösterir. Özellikle mesanenin iç yüzeyinin üzerinde bulunan GAG tabakasının geçici olarak yerini alması için geliştirilmiştir. Hyaluronik asit ise, GAG tabakasında doğal olarak bulunan bir maddedir. Heparin ve pentazon polisülfat gibi GAG tabakasını onarıcı etkisi olduğu sanılmaktadır. Çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada %2 sodyum kondroitin sülfat 6 hafta intravezikal uygulanmış, sonrasında 4 ay boyunca her ay verilmiş ve herhangi bir komplikasyon olmamıştır. Yapılan başka bir büyük çalışmada ise tüm kronik sistit tiplerine haftalık 8 uygulama şeklinde kondroitin sülfat uygulanmış işeme sıklığında ve gece idrara çıkmada

azalma, volüm artışı olduğu gözlenmiştir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında hyaluronik asit ile birlikte kondroitin sülfat tedavisi ve kontrol grubunda antibiyotik tedavisi verilen iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışma sonucunda 12 ay sonunda deneysel olarak idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olmayan hasta oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (17). Benzer şekilde tekrarlayan İYE'si olan kadınlarda hyaluronik asit ile kondroitin sülfatın intravezikal damlatılmasını plasebo ile karşılaştıran prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma sonucunda hyaluronik asit ile kondroitin sülfat 12 aylık bir süre boyunca semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirirken, ciddi yan etkiler olmaksızın İYE oranını önemli ölçüde azaltmıştır (18). Bizim çalışmamızda da hyaluronik asit ve kondroitin sülfat verilen gruplarda sistit grubuna göre lökosit sayılarında anlamlı düşüş gözlenmiştir. Kondroitin sülfat veya hyaluronik asit alan gruplarda doku ve serum MDA değerinin sistit alan gruba göre azaldığı SOD değerlerinin ise arttığı görülmüştür. Ayrıca sistit modelinde intravezikal hyaluronik asit veya kondroitin sülfatın dekspananol ile karşılaştırıldığı bir çalışmanın literatürde olmaması da araştırmamızın diğer orijinal yönüdür.

Prolidaz kollajen yapısında yüksek miktarda bulunur ve kollajen ve prokollejen yıkımında etkilidir. Kollajen döngüsü hızlandığında prolidazın enzim aktivitesi artar. Sistit grubunda artmış doku hasarına bağlı enzim aktivitesi hızlanmıştır. Çalışmamızda gruplar arasında anlamlı farklılık oluşmasa da serum prolidaz düzeyi kondroitin sülfat ve hyaluronik asit alan gruplara benzer şekilde dekspananol grubunda sistit grubuna göre düşük izlenmiştir. Yeterli mesane dokusu olmadığından enzim düzeyi sadece serumda bakılabilmıştır. Literatürde intravezikal tedavide kullanılan ajanların prolidaz üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışma bulunmadığından çalışmamız bu yönüyle ilk olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda denek sayımızın az olması, kullanılan dekspananol dozunun düşük kalması deneyimizin kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda, dekspananol tedavisi alan grupta inflamatuvar parametrelerden serum ve doku MDA düzeylerinde azalma izlenmiş, antiinflamatuvar parametrelerden serum ve doku SOD düzeylerinde artma izlenmiştir. Lökosit hücre infiltrasyonunun baskılandığı, kollajen yıkım enzim görevi gören serum prolidazın ise azaldığı görülmüştür. Özellikle antiinflamatuvar mekanizmalar üzerinden gidildiğinde dekspananolün doku düzeyindeki etkisi göz önüne alınırsa tek başına ya da mevcut tedavilere ek olarak kullanılabilir. Tek başına ya da kombine kullanımda uzun dönem etkilerini

değerlendirebilmek için daha geniş serilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

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

Etik Onam: Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 10.08.2016, Karar No: 08, Oturum: 2016/08).

KAYNAKLAR

- Hung M. Refrakter interstisyel sistit/ ağrılı mesane sendromu olan kadınlarda hyalüronik asid ile intravezikal tedavi uygulaması sonrası seksüel fonksiyonlarda değişme. *The Journal of Sexual Medicine*, 2014;11(9):2256-2263.
- Konkle KS, Berry SH, Elliott M, Hilton L, Suttrop MJ, Clauw DJ, Clemens JQ. Comparison of an interstitial cystitis/bladder pain syndrome clinical cohort with symptomatic community women from the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology study. *J Urol*. 2012;187:508.
- Dönmez Mİ. Yapay olarak sistit modeli oluşturulan yeni zelandalı beyaz tavşan mesanelerinin prp (plateletten zengin plazma) instilasyonuna cevabı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.
- Lynes WL, Sellers RG, Dairiki Shortliffe LM. The evidence for occult bacterial infections as a cause for interstitial cystitis. *J Urol*. 1989;141:268.
- Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C, et al. Results of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Rev. Recent Clin trials*. 2008;3(2):126-129.
- Weimann BI, Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium-Dpanthothenate on migration, proliferation and protein synthesis of human derma fibroblast in culture. *Int J Vitam Nutr Res*. 1999;69:113-119.
- Özdemir R, Demirtaş G, Parlakpınar H, Polat A, Tanbağ K, Karadağ A ve ark. Dekspananol therapy reduces lung damage in a hyperoxic lung injury in neonatal rats. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(11):1801-1807.
- McCord JM, Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. The mechanism of the mediation of cytochrome c reduction by a variety of electron carriers. *J Biol Chem* 1970;245:1374-1377.
- Anjum İ, Denizaltı M, Kandilci NT, Erdemli İ. Siklofosamid ile sistit oluşturulmuş sıçanların detrusor düz kasında sfingosin 1 fosfat S1P ile indüklenen kasılma yanıtlarının incelenmesi. 23. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 2015, Türkiye.
- Şolan R. Evaluation of the Proliferation Markers in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: An Experimental Model. *Rashad Sholan Republican Centre of Diagnosis and Treatment. Medical Bulletin of Haseki*. 2020;58(2):162-168.
- Yılmaz M. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan interstisyel sistit modelinde hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.

12. Sant GR, Propert J, Hanno M. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2003;170:810-815.
13. Theoharides TC, Sant GR, El-Mansouiy M, Letoumeau R, Ucci A, Meares E. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: A light and electron microscopic study. *J Urol*. 1995;153:629-636.
14. Weimann BI, Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium-Dpanthothenate on migration, proliferation and protein synthesis of human derma fibroblast in culture. *Dnt J vitam NutrRes*. 1999;69:113-119.
15. Verse T, Klocker N, Riedel F. Dekspantenol nasal spray in comparison to Dekspantenol nasal ointment: A prospective, randomised, open, cross-over study to compare nasal mucociliary clearance. *Hals Nasen Ohren Heilkunde* 2004;52(7):611-615.
16. Turgut O. Ooferektomize ratlarda östrojen tedavisine eklenen melatonin ve dekspantenolün antioksidan parametreler üzerine etkisi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Aydın, 2019.
17. Gugliotta G, Calagna G, Adile G, Polito S, Saitta S, Speciale P et al. Is intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate useful in preventing recurrent bacterial cystitis? A multicenter case control analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(5):537-540.
18. Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, Domenico R, Palumbo M, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol*. 2011;59(4):645-651.

Üriner Sistem Taşlarının Kimyasal Bileşiminin Yaş ve Cinsiyete Göre İncelenmesi

Investigation of the Chemical Composition of Urinary System Stones According to Age and Gender

Eda GANİYUSUFOĞLU¹, Metin KILINÇ², Sefa RESİM³, Buket ŞEN², Hatice SAĞER⁴

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik ve Bilimleri Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: İnsanlarda metabolik ürünlerin üriner sistemin değişik bölümlerinde muhtemelen genetik ve/veya beslenme nedeniyle birikmesi ile taş oluştuğu bilinmektedir. Yörelerdeki içme suları içeriğindeki element miktarlarının katkısının olduğu da düşünülmektedir. Bu çalışmada üriner sistem taşlarının kimyasal bileşiminin yaş ve cinsiyete göre incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada, Ocak 2017 ile Şubat 2022 tarihleri arasında üroloji polikliniğine taşa bağlı klinik belirtilerle başvuran ve böbrek taşı şap-tanan 300 hastanın taş örnekleri (erkek n=207, kadın n=93) incelendi. Taşların analizi FT-IR Spektrofotometre cihazında ölçüm yapılarak değerlendirildi. Yaş ve cinsiyet bilgileri arşiv taraması yoluyla elde edildi.

Bulgular: Hastaların yaş aralığı 1 ile 83 arasında değişmekteydi. Sonuçlar incelendiğinde taşlar görülme sıklığına göre kalsiyum okzalit monohidrat+kalsiyum okzalit dihidrat (n=131, %43.66), kalsiyum okzalit monohidrat (n=43, %14.33), kalsiyum okzalit monohidrat+kalsiyum okzalit dihidrat+karbonat apatit (n=28, %9.33), kalsiyum okzalit monohidrat+ürik asit (n=17, %5.66), ürik asit (n=12, %4), kalsiyum okzalit monohidrat+karbonat apatit (n=10, %3.33) ve daha az olarak karışım halinde bulunan taşlar belirlendi. Taş oluşumunu cinsiyete göre incelediğimizde erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Taşların kimyasal bileşimini yaşa göre incelediğimizde taş oluşumunun en sık 19-40 yaş, en az 12-18 yaş arasında görüldüğü belirlenmiştir.

Sonuç: Kalsiyum elementinin baz alındığı taşların sık olarak görüldüğü, erkeklerde taş oluşumunun daha fazla olduğu ve yaş olarak 19-40 yaş aralığında taş oluşumunun fazla görüldüğü söylenebilir. Aralıklı olarak üriner sistem taşı oluşumuna maruz kalan kişilerin taşlarının kimyasal bileşim yönünden değerlendirilmesi ile hastalığın tedavisinin planlanması ve hastalığın tekrar etmesinin önlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: FT-IR spektrofotometre, Taş analizi, Üriner sistem taşları

Abstract

Objective: Stones are known to occur in humans as a result of the accumulation of metabolic products in various sections of the urinary system, most likely due to genetics and/or nutrition. It is also thought that the amount of elements in the drinking water content of the regions contributes. In this study, it was aimed to investigate the chemical composition of urinary system stones according to age and gender.

Materials and Methods: In the study, stone samples from 300 patients (male n=207, female n=93) who applied to the urology outpatient clinic with stone related clinical symptoms and were found to have kidney stones between January 2017 and February 2022 were analyzed. The analysis of the stones was evaluated by measuring with the FT-IR Spectrophotometer device. Age and gender information was obtained through archive scanning.

Results: The age range of the patients was between 1 and 83 years. When the results were examined according to the frequency of stones, whewellite+weddellite (n=131, 43.66%), whewellite (n=43, 14.33%), whewellite+weddellite+carbonate apatit (n=28, 9.33%), whewellite+uric acid (n=17, 5.66%), uric acid (n=12, 4%), whewellite+carbonate apatit (n=10, 3.33%), and less mixed stones were determined. When we investigated the stone formation according to gender, it was found that it was more common in men than in women. We determined that stone formation was most common between 19-40 years of age and at least 12-18 years of age when we looked at the chemical composition of stones according to age.

Conclusion: It can be argued that stones based on the calcium element are seen frequently, stone formation is more common in men, and stone formation is more common in the age range of 19-40 years. It is believed that analyzing the stones of people who are exposed to the formation of intermittent urinary system stones in terms of chemical composition, information that can help plan the treatment of the disease and prevent the recurrence of the disease.

Keywords: FT-IR spectrophotometer, Stone analysis, Urinary system stones

Yazışma Adresi: Eda GANİYUSUFOĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +905374567979 **e-mail:** eda.ganiyusufoglu@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8749-1986, 0000-0002-1623-0201, 0000-0003-1652-4792, 0000-0001-9844-2066, 0000-0002-5937-6884

Geliş tarihi: 21 Nisan 2022

Kabul tarihi: 31 Mayıs 2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1106724

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı yaygın olarak görülen insan sağlığını olumsuz etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (1). Hastalığın görülme sıklığı dünya çapında %1 ile %20 arasında değişmekte ve erkeklerde görülme sıklığının kadınlardan daha fazla olduğu bildirilmektedir (2-4). Üriner sistem taşlarının oluşumunda cinsiyet, ırk, coğrafi konum, meslek, sıcak iklim, genetik, beslenme bozuklukları (fazla miktarda kafein, tuz, süt ürünleri, hayvansal protein ve yağ tüketimi), sigara ve alkol tüketimi, fiziksel aktivite yetersizliği, obezite, sıvı alımının yetersiz olması, sosyoekonomik ve eğitim durumu, su kalitesi, fazla miktarda D vitamini alımı, metabolik hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek hastalıkları) gibi çok çeşitli faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir (5-8). Kadınlarda menopoz sonrası dönemde östrojen düzeylerinin düşük olmasının da böbrek taşı oluşum riskini arttırabileceği yönünde çalışma bulunmaktadır (8). Taşların oluşum mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, idrar pH'nın düşük (asidik) olması ürik asit ve sistin taşlarının oluşumuna sebep olurken, bazik olması kalsiyum içeren taşların oluşumuna sebep olduğu bildirilmektedir (9). Tedavi seçeneklerinde esas alınanlar ise taşın boyutu, konumu, tıkanıklığın derecesi ve taşın kimyasal bileşimi ile ilgili olduğu belirtilmiştir (10-12). Vücut ağırlığı, metabolik sendrom, hipertansiyon, beden kütle indeksi ve böbrek fonksiyonu gibi çeşitli faktörlerin taş bileşimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,14). Üriner sistem taşları bileşim olarak, kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat, ürik asit, sistein ve karışık taş türleri olarak sınıflandırılabilir. Kalsiyum taşlarının tüm taşların yaklaşık olarak %70-80 kadarını oluşturduğundan bahsedilmektedir (4). Taş bileşiminin belirlenmesi hastalığın hem tedavisi hem de önlenmesi bakımından önemlidir. Beslenme alışkanlıklarının düzeltilmesi ve yeterli su tüketiminin hastalığı önlemenin önemli unsurlarından olduğu belirtilmektedir (12). Bu çalışmada üriner sistem taşlarının kimyasal bileşiminin yaş ve cinsiyete göre incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 19.04.2022, Karar No: 05). Bu çalışmaya Ocak 2017 ile Şubat 2022 tarihleri arasında

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran ve yapılan direkt röntgen grafi, ultrason, tomografi veya intravenöz pyelografi (İVP) yöntemleriyle böbrek taşı saptanan ve yaş aralığı 1 ile 83 arasında değişen 300 hasta (erkek n=207, kadın n=93) dahil edildi. Taşların analizi, öğütülüp, kurutulan taş örneklerinin potasyum bromür (KBr) ile pellet hazırlanmasından sonra FT-IR (Perkin Elmer Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Spektrofotometresi, USA) cihazında ölçüm yapılarak bilgisayarda taş analiz kütüphanesinde değerlendirilerek yapıldı. Yaş ve cinsiyet bilgileri arşiv taraması yoluyla elde edildi. Verilerin tanımlanması sayı (n) ve yüzde (%) olarak yapıldı.

SONUÇLAR

Taşların kimyasal bileşimi incelendiğinde 131'inde (%43.66) kalsiyum okzalat monohidrat+kalsiyum okzalat dihidrat taşı en sık olarak belirlendi. Diğer taşların sayı ve görülme oranları, kalsiyum okzalat monohidrat 43 (%14.33), kalsiyum okzalat monohidrat+kalsiyum okzalat dihidrat+karbonat apatit 28 (%9.33), kalsiyum okzalat monohidrat+ürik asit 17 (%5.66), ürik asit 12 (%4), kalsiyum okzalat monohidrat+karbonat apatit 10 (%3.33), kalsiyum okzalat monohidrat+karbonat apatit+amonyum ürat 8 (%2.66), magnezyum amonyum fosfat (struvite)+karbonat apatit 8 (% 2.66), sistin+karbonat apatit 8 (%2.66), ürik asit+ürik asit dihidrat 5 (%1.66), kalsiyum okzalat monohidrat+karbonat apatit+magnezyum amonyum fosfat 5 (%1.66), kalsiyum okzalat monohidrat+amonyum ürat 4 (%1.33), ürik asit+amonyum ürat 4 (%1.33), kalsiyum okzalat dihidrat+karbonat apatit 3 (%1), karbonat apatit 2 (%0.66), kalsiyum okzalat dihidrat+karbonat apatit+amonyum ürat 2 (%0.66), kalsiyum okzalat monohidrat+karbonat apatit+ürik asit 2 (%0.66), kalsiyum okzalat monohidrat+karbonat apatit+kalsiyum hidrojen fosfat (brushite) 1 (%0.33), amonyum ürat+magnezyum amonyum fosfat+karbonat apatit 1 (%0.33), amonyum ürat+protein 1 (%0.33), kalsiyum okzalat dihidrat+ürik asit dihidrat 1 (%0.33), kalsiyum okzalat monohidrat+karbonat apatit+protein 1 (%0.33), kalsiyum okzalat dihidrat+kalsiyum hidrojen fosfat 1 (%0.33), kalsiyum okzalat dihidrat+karbonat apatit+protein 1 (%0.33), kalsiyum okzalat dihidrat+ürik asit 1 (%0.33) olarak tespit edilmiştir. Taşların kimyasal bileşimi **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Hastaların yaş aralığı 1 ile 83 arasında değişmekteydi. Erkek hastaların kadın hastalara oranı 2.26 olarak bulundu. Taşların kimyasal bileşimini cinsiyete göre incelediğimizde kalsiyum okzalat monohidrat+kalsiyum okzalat dihidrat, kalsiyum okzalat monohidrat, kalsiyum okzalat monohidrat+kalsiyum okzalat dihidrat+karbonat apatit, kalsiyum okzalat

monohidrat+ürük asit ve ürik asit taşlarının erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Taşların kimyasal bileşimini yaşa göre incelediğimizde taş oluşumunun en sık 19-40 yaş, en az 12-18 yaş arasında görüldüğü belirlenmiştir. Taşların kimyasal bileşiminin cinsiyet ve yaşa göre dağılımı **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Üriner sistem taşlarının kimyasal bileşimi

Taş bileşimi	Sayısı	Yüzdesi (%)
Kalsiyum okzalat monohidrat + Kalsiyum okzalat dihidrat	131	43.66
Kalsiyum okzalat monohidrat	43	14.33
Kalsiyum okzalat monohidrat + Kalsiyum okzalat dihidrat + Karbonat apatit	28	9.33
Kalsiyum okzalat monohidrat + Ürik asit	17	5.66
Ürik asit	12	4.00
Kalsiyum okzalat monohidrat + Karbonat apatit	10	3.33
Kalsiyum okzalat monohidrat + Karbonat apatit + Amonyum ürat	8	2.66
Magnezyum amonyum fosfat + Karbonat apatit	8	2.66
Sistin + Karbonat apatit	8	2.66
Ürik asit + Ürik asit dihidrat	5	1.66
Kalsiyum okzalat monohidrat + Karbonat apatit + Magnezyum amonyum fosfat	5	1.66
Kalsiyum okzalat monohidrat + Amonyum ürat	4	1.33
Ürik asit + Amonyum ürat	4	1.33
Kalsiyum okzalat dihidrat + Karbonat apatit	3	1
Karbonat apatit	2	0.66
Kalsiyum okzalat dihidrat + Karbonat apatit + Amonyum ürat	2	0.66
Kalsiyum okzalat monohidrat + Karbonat apatit + Ürik asit	2	0.66
Kalsiyum okzalat monohidrat + Karbonat apatit + Kalsiyum hidrojen fosfat	1	0.33
Amonyum ürat + magnezyum amonyum fosfat + Karbonat apatit	1	0.33
Amonyum ürat + Protein	1	0.33
Kalsiyum okzalat dihidrat + Ürik asit dihidrat	1	0.33
Kalsiyum okzalat monohidrat + Karbonat apatit + Protein	1	0.33
Kalsiyum okzalat dihidrat + Kalsiyum hidrojen fosfat	1	0.33
Kalsiyum okzalat dihidrat + Karbonat apatit + Protein	1	0.33
Kalsiyum okzalat dihidrat + Ürik asit	1	0.33

Tablo 2. Taşların kimyasal bileşiminin cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Taş Bileşimi	Cinsiyet		Yaş				
	Erkek	Kadın	1-11	12-18	19-40	41-60	>60
Kalsiyum okzalal monohidrat + Kalsiyum okzalal dihidrat	98	33	23	10	45	36	17
Kalsiyum okzalal monohidrat	32	11	2	3	14	18	6
Kalsiyum okzalal monohidrat + Kalsiyum okzalal dihidrat + Karbonat apatit	20	8	6	1	10	9	2
Kalsiyum okzalal monohidrat + Ürik asit	15	2	1	-	1	9	6
Ürik asit	7	5	-	-	-	1	11
Kalsiyum okzalal monohidrat + Karbonat apatit	5	5	2	-	6	1	1
Kalsiyum okzalal monohidrat + Karbonat apatit + Amonyum ürat	2	6	2	1	1	1	3
Magnezyum amonyum fosfat + Karbonat apatit	5	3	2	-	3	2	1
Sistin + Karbonat apatit	6	2	3	-	4	1	-
Ürik asit + Ürik asit dihidrat	3	2	1	-	2	-	2
Kalsiyum okzalal monohidrat + Karbonat apatit + Magnezyum amonyum fosfat	3	2	1	-	1	3	-
Kalsiyum okzalal monohidrat + Amonyum ürat	2	2	2	1	1	-	-
Ürik asit + Amonyum ürat	1	3	1	-	-	1	2
Kalsiyum okzalal dihidrat + Karbonat apatit	3	-	-	-	-	3	-
Karbonat apatit	1	1	1	-	1	-	-
Kalsiyum okzalal dihidrat + Karbonat apatit + Amonyum ürat	1	1	1	-	1	-	-
Kalsiyum okzalal monohidrat + Karbonat apatit + Ürik asit	2	-	-	-	-	1	1
Kalsiyum okzalal monohidrat + Karbonat apatit + Kalsiyum hidrojen fosfat	1	-	-	-	1	-	-
Amonyum ürat + magnezyum amonyum fosfat + Karbonat apatit	1	-	-	-	-	-	1
Amonyum ürat + Protein	-	1	-	-	-	-	1
Kalsiyum okzalal dihidrat + Ürik asit dihidrat	1	-	1	-	-	-	-
Kalsiyum okzalal monohidrat + Karbonat apatit + Protein	-	1	-	-	1	-	-
Kalsiyum okzalal dihidrat + Kalsiyum hidrojen fosfat	-	1	1	-	-	-	-
Kalsiyum okzalal dihidrat + Karbonat apatit + Protein	-	1	1	-	-	-	-
Kalsiyum okzalal dihidrat + Ürik asit	-	1	-	-	-	1	-
Toplam	209	91	51	16	92	87	54

TARTIŞMA

Üriner sistem taş hastalığının görülme sıklığı dünya genelinde artmaktadır (15,16). Türkiye, üriner sistem taş hastalığı görülme sıklığının yüksek olduğu ülkeler arasındadır. Türkiye'nin bölgeleri incelendiğinde Güney ve Güneydoğu Bölgelerinde görülme sıklığı daha yüksektir (12,17). Bu bölgelerde yaz aylarında yüksek sıcaklıklar görülmektedir. Yaz aylarında güneş ışınlarının etkisiyle 1,25 dihidroksikolekalsiferol (Vitamin D3)'un artması sonucunda kalsiyum miktarında artış

gözlenerek hiperkalsiüri meydana gelmektedir. Yaz aylarında görülen aşırı sıcaklar nedeniyle görülen terleme neticesinde kristalürinin oluşması sıcak iklimlerde taş hastalığının sık görülmesinin nedenleri arasındadır (2). Bu bölgelerde yaşayan insanların benzer beslenme alışkanlıklarına sahip olması da (okzalal bakımından zengin besinler, hayvansal proteinlerin fazla tüketimi, fazla miktarda tuz tüketimi, vb.) taş oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmektedir (12). Walker ve ark., tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada erkek/kadın

oranı 2.43:1 olarak bulunmuştur (18). Özbanazı ve ark., 2013, tarafından yapılan çalışmada bu oran 2.27:1 olarak belirtilmiştir (19). Bizim çalışmamızda bu çalışmalara benzer olarak erkek kadın oranı 2.26:1 olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde üriner sistem taşlarının fazla görülmesi cinsiyet hormonlarının etkisi ile açıklanabilir. Androjenlerin oksalat atılımını artırdığı ve kalsiyum okzalata birikimine sebep olduğu, östrojen hormonunun erkeklerde az olması nedeniyle üriner sistemde okzalata oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Kadınlarda testesteron düzeylerinin düşük olması ve idrarlarındaki sitrat miktarının yüksek olması nedeniyle taş oluşumunun az görüldüğü bildirilmiştir (2,20). Bu nedenle erkeklerde taş oluşumu kadınlardan fazladır. Üriner sistemde meydana gelen kalsiyum okzalata taşlarının oluşumunda beslenme bakımından okzalata ve kalsiyum içeren besinlerin etkili olduğu belirtilmiştir (12). Çay, çikolata, ıspanak gibi okzalata bakımından zengin besinlerin fazla tüketilmesi sonucunda oluşan hiperkalsiüri kalsiyum okzalata taşlarına sebep olmaktadır. Hiperkalsiürinin metabolik nedenleri arasında kalsiyumun sindirim sisteminde emiliminin artması, hiperparatiroidizm ve renal tübül bozuklukları sayılabilir. İdrarda okzalata düzeyinin artması kalsiyum okzalata doyunluğunu artırarak hiperkalsiüri ile beraber taş oluşumunu artırmaktadır (19). Yeterli miktarda su tüketiminin idrarda kristal oluşumunu ve buna bağlı görülen taş oluşumunu önlediği bildirilmiştir. Bu nedenle sıvı alımının yeterli olması taş oluşumunu ve tekrarını önlediği yönünde görüşler öne sürülmüştür (21). Karbonat apatit (kalsiyum fosfat karbonat) taşlarının oluşumunda idrar pH'sının 6.8'den büyük olması, hiperparatiroidi, renal tübül asidozis ve üriner sistem enfeksiyonları gibi durumlar sebep olmaktadır (22-24). Ürik asit taşlarının oluşumunda idrarın asidik olması neden olmaktadır (22). Gut hastalığı, insülin direnci, egzersize bağlı görülen laktik asidoz, protein içeriği yüksek hayvansal gıdaların tüketimi ürik asit taşlarının oluşumunda etkili faktörlerdir (24). Ürik asit taşlarının yaşlı bireylerde sık görüldüğü bildirilmiştir (25). Amonyum ürat taşlarının oluşumunda üriner sistem enfeksiyonları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, laksatif ilaçların kullanımına bağlı görülen potasyum eksikliği ve malnütrisyon gibi durumlar etkili olmaktadır (24). Magnezyum amonyum fosfat (strüvit) taşlarının, enfeksiyona bağlı olarak meydana geldiği ve idrarda üreyi parçalayan bakterilerin varlığında oluştuğu (19), sistin taşlarının da sistinüri olması durumunda görüldüğü ifade edilmektedir (22). Lieske ve ark., 2014 yılında yaptığı çalışmada üriner sistem taşlarının kimyasal bileşiminin sıklık sırasına göre kalsiyum okzalata monohidrat %67.3, karbonat apatit %16.1 ve ürik asit %8.3 olarak bulunduğunu, (26), 2018 yılında Rajeev ve ark., yaptıkları taş analizi çalışmasında taşın kimyasal içeriklerinin; kalsiyum okzalata monohidrat %59.56,

kalsiyum okzalata dihidrat %22.15, ürik asit %10.27, karbonat apatit %7.89 olarak bildirmişlerdir (27). Benzer sonuçlar taşıyan 2019 yılında Kuzey Marmara Bölgesi'nde yapılmış bir diğer çalışmada, kalsiyum okzalata monohidrat %43, kalsiyum okzalata monohidrat ve kalsiyum okzalata dihidrat %21.3, ürik asit %6.8, sistin %2.1 oranında görüldüğü bildirilmiştir (28). Bizim çalışmamızda kalsiyum okzalata monohidrat ve kalsiyum okzalata dihidrat %43.66, kalsiyum okzalata monohidrat %14.33, kalsiyum okzalata monohidrat ve kalsiyum okzalata dihidrat ve karbonat apatit %9.33, kalsiyum okzalata monohidrat ve ürik asit %5.66, ürik asit %4 ve daha az sıklıkta karışım halinde görülen taşlar olarak belirlendi. Diğer çalışmalarla benzerliği kalsiyumdan meydana gelen taşların fazla olmasıdır. Diğer çalışmalardan farklı olarak taşların bileşim olarak karışım halinde fazla görülmesi çalışma yöntemine, bulunduğu bölgenin iklimine, tüketilen suyun bileşimine, beslenme koşulları gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Wang ve ark., 2020 tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada üriner sistem taşları yaş ve cinsiyete göre incelenmiş sonuç olarak 30-49 yaş aralığında erkeklerde kalsiyum okzalata ve 30-59 yaş aralığında ürik asit taşlarının kadınlardan daha sık görüldüğü, kadınlarda 30-49 ve 60-69 yaş aralıklarında enfeksiyon taşlarının, 30-49 yaş aralığında karbonat apatitin erkeklerden daha sık görüldüğü, erkeklerde taşların sık görüldüğü yaş aralığı 50-59, kadınlarda 60-69 olarak bildirilmiştir. Ergenlik döneminde taş görülme sıklığının düşük olduğu tespit edilmiştir. Yaşlanma ile birlikte ürik asit taşı görülme sıklığının artış gösterdiği, enfeksiyona bağlı görülen taşların azaldığı bildirilmiştir (29). Bizim çalışmamızda taşların kimyasal bileşimini yaşa göre incelediğimizde taş oluşumunun en sık 19-40 yaş, en az 12-18 yaş arasında ergenlik döneminde görüldüğü belirlenmiştir. Ergenlik döneminde az görülmesi Wang ve ark., yapmış olduğu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Sonuçlarımızın bu çalışmadaki sonuçlara benzer yönünün ise ürik asit taşlarının 60 yaş üzerinde sık görülmesidir. Sarıkaya ve ark., 2020 tarafından yapılan bir başka çalışmada ise kalsiyum okzalata, kalsiyum fosfat, ürik asit taşları erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (12). Sonuçlarımıza göre sık gördüğümüz taşların kimyasal bileşimini cinsiyete göre incelediğimizde kalsiyum okzalata monohidrat+kalsiyum okzalata dihidrat, kalsiyum okzalata monohidrat, kalsiyum okzalata monohidrat+kalsiyum okzalata dihidrat+karbonat apatit, kalsiyum okzalata monohidrat+ürik asit ve ürik asit taşlarının erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Üriner sistem taşlarının kimyasal bileşiminin belirlenmesinin hastalığın tedavisi ve önlenmesi bakımından önemli olduğu, taş oluşumunun önlenmesi için yaşam koşullarında değişiklik yapılarak taş bileşimine

göre beslenme şekli benimsenmeli, yeterli su tüketilmesi (günde 2-2.5L) ve düzenli egzersiz yapılması gerektiğine inanılmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Açıklaması: Bu çalışma için herhangi bir kutrumdan maddi destek alınmamıştır.

Yazar Katkı Oranı: Bütün yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sağlamıştır.

Etik Onam: Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 19.04.2022, Karar No: 05).

KAYNAKLAR

- Singh VK, Rai PK. Kidney stone analysis techniques and the role of major and trace elements on their pathogenesis: A review. *Biophysical reviews* 2014;6(3):291-310.
- Tefekli A, Tok A, Altunrende F, Barut M, Berberoğlu Y, Müslümanoğlu AY. Üriner sistem taş hastalarında yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology* 2005;31(1):113-118.
- Turk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69:475-482.
- Khalili P, Jamali Z, Sadeghi T, Esmaeili-Nadimi A, Mohamadi M, Moghadam-Ahmadi A, et al. Risk factors of kidney stone disease: a cross-sectional study in the southeast of Iran. *BMC Urology* 2021;21(1):1-8.
- Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in Urology*, 2010;12(2-3):86-96.
- Basiri A, Shakh SN, Khoushdel A, Pakmanesh H, Radfar MH. Drinking water composition and incidence of urinary calculus introducing a new index. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(1):15-20.
- Salmeh F, Yaghoubi T, Zakizadeh M, Yaghoubian M, Shahmohammadi S. Evaluation of health behaviours in patients with kidney stones in Sari/Iran. *International Journal of Urological Nursing* 2012;6(1):17-21.
- Sofia NH, Walter TM, Sanatorium T. Prevalence and risk factors of kidney stone. *Global Journal For Research Analysis* 2016;5(3):183-187.
- Narter F, Sarica K. Üriner sistem taş hastalığının biyomoleküler mekanizması. *Endoüroloji Bülteni* 2013;6:135-142.
- Kirkali Z, Rasooly R, Star RA, Rodgers GP. Urinary stone disease: Progress, status, and needs. *Urology* 2015;86:651-653.
- Scherer K, Braig E, Willer K, Fingerle AA, Chabior M, Herzen J et al. Non-invasive differentiation of kidney stone types using X-ray dark-field radiography. *Sci Rep*. 2015;5:9527.
- Sarıkaya S, Yücel Ç, Karşıyakalı N, Sertoğlu E, Kaya E, Ebiloğlu T et al. Analysis of urinary stone types' distribution in Turkey according to the geographical regions where patients were born and live: A cross-sectional single-center experience. *Gulhane Med J*. 2020;62(3):163-169.
- Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res*. 2006;34:193-199.
- Kadlec AO, Greco KA, Fridirici ZC, Gerber D, Turk TMT. Effect of renal function on urinary mineral excretion and stone composition. *Urology* 2011;78:744-747.
- Tyson M, Grimes N, McAuley L, Hennessy D, Pahuja A, Young M. Renal and ureteric stone composition: A five year retrospective study for Northern Ireland. *Ulster Med J*. 2019;88:21-24.
- Kravdal G, Helgo D, Moe MK. Kidney stone compositions and frequencies in a Norwegian population. *Scand J Urol*. 2019;53:139-144.
- Karabacak OR, Dilli A, Saltas H, Yalcinkaya F, Yorukoglu A, Sertcelik MN. *Urology* 2013;82:532-537.
- Walker V, Stansbridge EM, Griffin DG. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem* 2013;50:127-139.
- Özbanazı YG, Durmuşcan M, Dikker O, İnan HC, Yıldırım S, Vardar M. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde analizi yapılan üriner sistem taşlarının yaş, cinsiyet ve mevsimlere göre dağılımları. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2013;29(3):131-134.
- Fan J, Chandhoke PS, Grampes SA. Role of Sex Hormones in Experimental Calcium Oxalate Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:376-380.
- Borghı L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *J Urol*. 1996;155:839-843.
- Kulaksızoğlu S, Gözlükaya Ö. Üriner Sistem Taş Hastalığının Nedenleri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2003;60(1):27-32.
- Hoşcan MB, Oksay T, Tunçkiran A, Özorak A, Ekinci M, Arıkan S. Stone composition of urinary tract stones from our region. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012;19(1):17-20.
- İpekçi T, Ateş E, Akın Y. Üriner Sistem Taş Hastalıklarında Genel Metabolik Değerlendirme. *Derman Tıbbi Yayıncılık*. 2015;1-18.
- Daudon M, Doré JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: A multivariate epidemiological approach. *Urological research* 2004;32(3):241-247.
- Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA et al. Stone composition as a function of age and sex. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(12):2141-6214.
- Rajeev TP, Das N, Kaman PK, Barua SK, Sarma D. Variation of stone composition according to gender and age: Our experience in a tertiary care centre in North East India. *International Journal of Research&Review*. 2018;5(4):12-20.
- Güner E, Şeker KG. Contents of Urinary System Stones in North Marmara Region and Their Distribution by Gender. *Journal of Urological Surgery*. 2020;7(1):33-36.
- Wang S, Zhang Y, Zhang X, Tang Y, Li J. Upper urinary tract stone compositions: the role of age and gender. *International Braz J Urol*. 2019;46:70-80.

Konjenital Diyafragma Hernisi Tanılı Hastalar; 10 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia: 10-Year Single Center Experience

Mehmet Fatih DEVECİ¹, Meral ALAGÖZ¹, İsmail Kürşat GÖKÇE¹, Ramazan ÖZDEMİR¹

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı Malatya, Türkiye

Özet

Amaç: Konjenital diyafragma hernisi (KDH), diyafragmanın gelişimsel kusuru olup nadir görülmektedir. Batın içi organların göğüs boşluğuna fitiklaşması sonucu gelişen akciğer hipoplazisinin şiddeti, hastaların prognozunda temel etkindir. Biz bu çalışmamızda, son 10 yıllık süreçte KDH vakalarımızla ilgili deneyimimizi ve mortalite ile ilgili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2012-Aralık 2021 tarihleri arasında KDH tanısı ile yatırılan hastaları retrospektif olarak inceledik. Hastaların demografik özellikleri ile klinik izlem bilgilerini değerlendirip, mortalite üzerinde etkili olan faktörleri inceledik.

Bulgular: Toplam 37 KDH'li hastamızdan, 22'sinin exitus olduğunu tespit ettik. 19 hastamız başka merkezlerde doğup, tarafımıza sevk edilmişti. Ayrıca 19 hastamızın prenatal tanısı yoktu. Hastalardan 12'si opere edilmeden ilk saatlerde exitus oldu. Exitus olan grupta ek anomali oranı [n=13 (%59.1), n=1 (%6.7) sırasıyla (p=0.002)] istatistiksel olarak daha fazlaydı. Opere edilen 25 hastamızdan 15'i taburcu edildi. Opere edilenlerden exitus olan grupta, pulmoner hipertansiyon gelişen hasta sayısı [n=9 (%90), n=4 (%26.7) sırasıyla (p=0.005)] istatistiksel olarak daha fazlaydı.

Sonuçlar: Pulmoner hipertansiyon ve ek anomali KDH hastalarında mortalite ile ilişkilidir. Bu hastaların doğumlarının uygun merkezde olması ve deneyimli ekiplerce takip ve tedavilerinin yapılması da önemlidir.

Anahtar kelimeler: Konjenital diyafragma hernisi, Pulmoner hipertansiyon, Yenidoğan

Abstract

Objective: Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a developmental defect of the diaphragm and is rarely seen. The severity of lung hypoplasia, which develops as a result of herniation of abdominal organs into the chest cavity, is the main factor in the prognosis of patients. In this study, we aimed to evaluate our last 10-year experience of CDH cases and mortality-related factors.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed the patients hospitalized with the diagnosis of CDH between January 2012 and December 2021. We evaluated the demographic characteristics and clinical follow-up information of the patients and examined the factors affecting mortality.

Results: We found that out of 37 patients with CDH, 22 of them were died. 19 of our patients were born in other centers and referred to our center. In addition, 19 of our patients did not have a prenatal diagnosis. The rate of additional anomaly in the exitus group was statistically higher [n=13 (59.1%), n=1 (6.7%) respectively (p=0.002)]. 12 of the patients died in the first hours without surgery. 15 of our operated 25 patients were discharged. The number of patients who developed pulmonary hypertension in the exitus group was statistically higher [n=9 (90%), n=4 (26.7%), respectively (p=0.005)].

Conclusion: Pulmonary hypertension and additional anomaly are associated with mortality in patients with CDH. It is also important that these patients are delivered at the appropriate center and followed up and treated by experienced teams.

Keywords: Congenital diaphragmatic hernia, Newborn, Pulmonary hypertension

Yazışma Adresi: Mehmet Fatih DEVECİ, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı. Neonatoloji Bilim Dalı, Turgut Özal Tıp Merkezi, 44280, Malatya, Türkiye

Telefon: +904223410660 **Faks:** e-mail: +90422 3410736 e-mail: dr-mfd@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-3328-4156, 0000-0002-0885-7194, 0000-0001-8952-2865, 0000-0003-4722-1188

Geliş tarihi: 09.05.2022

Kabul tarihi: 24.10.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1113448

GİRİŞ

Konjenital diyafragma hernisi (KDH); hayatın fetal döneminde diyafragmanın gelişimsel kusuruna bağlı olarak, batin içi organların göğüs boşluğuna doğru yer değiştirmesidir. KDH; akciğer gelişimini olumsuz etkileyerek, ciddi hipoksik solunum yetmezliği ile karakterize olan nadir bir durumdur (1). İnsidansı 2500-4000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (2,3). Göğüs boşluğuna fitiklaşan organların akciğerlere kompresyonu sonucu gelişen pulmoner hipoplazinin şiddeti, hastaların klinik bulguları ile ilişkilidir (4). Hastalar; yenidoğan döneminde, hafif solunum sıkıntısından, hayati tehlikeye sokacak kadar ağır solunum sıkıntısı ile prezente olabilmektedirler (3). Prenatal dönemde tanının konulabilmesi ve postnatal dönemdeki yeni gelişen cerrahi prosedürler ile hasta bakımlarındaki iyileşmelere rağmen, yenidoğanlar için mortalite ve komplikasyonu yüksek bir durumdur. Biz bu çalışmamızda, KDH tanısı ile takip ettiğimiz hastaların demografik özelliklerini ve klinik bulgularını değerlendirdik. Hastaların mortalite üzerinde etkili olan faktörlerine dikkat çekerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız; yenidoğan yoğunbakım ünitemize son 10 yılda yatırılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek gerçekleştirildi. KDH tanısı ile yatırılan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların dosyalarından demografik özellikleri (doğum ağırlığı, gebelik haftası, cinsiyet, doğum şekli, prenatal tanı ve doğduğu merkez) ve ek anomali bilgileri temin edildi. Hastaların klinik takiplerinde entübasyon süresi, operasyon günü, gelişen pulmoner hipertansiyon ile solunum destek tipi bilgilerine ulaşıldı. Hastalar taburcu ve exitus olanlar olarak iki gruba ayrılarak, mortalite ile ilişkili faktörlere dikkat çekmek için analizler yapıldı.

İstatiksel analizler için SPSS for Windows version 21.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip olan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırmasında Independent Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare ve Fischer Exact analizi ile test edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmamızda Helsinki Deklarasyon prensiplerine uyuldu. Çalışma için İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.02.2022 tarihli, 2022/3102 no'lu etik kurul onayı alındı.

BULGULAR

Ocak 2012-Aralık 2021 tarihleri arasında; yenidoğan yoğun bakım ünitemize, toplam 37/12819 (%0.29) KDH tanılı bebek yatırıldığını tespit ettik. Bu hastaların 25'i erkek cinsiyette olup 12'si kızdı. Hastaların ortanca gebelik haftası, 38 hafta (29-40) olup; 12 hasta prematüre doğumdu. Hastaların ortalama doğum ağırlıklarını 2627.56 ± 715.97 gram olduğunu tespit ettik. Tüm hastaların 19'unun (%51.4) ünitemize sevk ile başka merkezlerden geldiğini saptadık. Hastalarımızın yine 19'unun (%51.4) prenatal dönemde tanı konulmadığını tespit ettik. Toplamda 22 hastamız exitus olmuş olup, mortalite oranı %59.5 idi. Demografik özellikleri benzer olan exitus ve taburcu grubu, ek anomali oranı açısından karşılaştırıldığında; exitus olan grupta [$n=13$ (%59.1), $n=1$ (%6.7) sırasıyla ($p=0.002$)] istatistiksel olarak daha fazlaydı. Prenatal tanısı olmayan hastaların oranı ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da exitus grubunda fazlaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Konjenital diyafragma hernisi tanılı hastaların demografik özellikleri

	Tüm hastalar (n=37)	Exitus olanlar (n=22)	Taburcu olanlar (n=15)	p değeri
Gebelik haftası, hafta*	38 (29-40)	37 (29-40)	38 (32-39)	0.225
Doğum ağırlığı, gram**	2627.56 ± 715.97	2572.50 ± 845.33	2708.33 ± 484.29	0.540
Prematürite, n (%)	12 (32.4)	8 (36.4)	4 (26.7)	0.724
Cinsiyet, E n (%)	25 (67.6)	16 (72.7)	9 (60)	0.417
Ek anomali, n (%)	14 (37.8)	13 (59.1)	1 (6.7)	0.002
Doğum şekli, c/s n (%)	31 (83.8)	21 (95.4)	10 (66.7)	0.031
Prenatal tanısı olmayan hastalar, n (%)	19 (51.4)	13 (59.1)	6 (40)	0.254
Sevk ile gelen hasta sayısı, n (%)	19 (51.4)	10 (45.4)	9 (60)	0.385

*Değerler ortalama ±SD olarak verilmiştir. ** Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

c/s: Sezaryen doğum

Hastalardan 12'sinin opere edilmeden önce exitus oldukları tespit edildi. Bu 12 hastadan 10'u ilk 24 saat içinde, ikisi de 24-48 saati içinde exitus olmuşlardı. Operasyon öncesi exitus olan hastalarımızın klinik takip bilgileri yetersizdi. Opere olan 25 hastamızı kendi içlerinde exitus ve taburcu olanlar olarak iki grupta inceledik. Bu iki grup arasında, klinik takip bilgileri ve majör ek anomali açısından istatistiksel olarak farklılık olmayıp; pulmoner hipertansiyon gelişen hasta sayısı exitus olan grupta [n=9 (%90), n=4 (%26.7) sırasıyla (p=0.005)] istatistiksel olarak daha fazlaydı (**Tablo 2**).

TARTIŞMA

KDH vakalarının çoğunluğu sol taraflı olup; %10-15 sağ ve %1-2 oranında bilateral herniasyon görülmektedir. Sol taraflı herniasyonlar daha sık olarak görülmekte olup, mortalite açısından sağ taraflı lezyonlardan farkı yoktur. Bileteral herniasyonlarda ise mortalite oranı daha yüksektir (5-7). Son 30 yılda yenidoğanlarda mortalite oranı; %50'lerden, %30'lara gerilemesine rağmen, yaşayanlarda morbidite sıklığı artmıştır (7,8). KDH vakalarının cinsiyet dağılımı olarak erkeklerde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (9,10). Bizim hastalarımız; %67.6 oranında erkeklerden oluşup, mortalite oranı %59.5 ve tespit edilen lezyonların hepsi sol taraflı idi. Genellikle izole olan KDH vakalarında %30 oranında ek anomali de görülmektedir (11,12). Bu hastaların ek anomali açısından taranması gerekmektedir. Bizim hastalarımızda ek anomali oranı %37.8 olup, taburcu olanlardan sadece birinde ek anomali mevcuttu. Bizim hastalarımızda ek anomali oranı yüksek olup, exitus olan grupta istatistiksel olarak fazlaydı. Ayrıca; ünitemiz, referans merkez olup çok farklı merkezlerden

hasta kabul etmekteyiz. Yüksek olan mortalite oranına hastaların transport sürecinin de etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

KDH hastaları doğum salonunda entübe edilip, pozitif basınçlı ventilasyondan korunmalıdır. Böylelikle gastrik/abdominal distansiyona bağlı olarak zaten hipoplazik olan akciğerler sıkışmaktan korunur (8). Bizim çalışma grubumuzdan 19 hastanın prenatal tanısı yoktu. Prenatal tanının fazlalığının çalışma grubumuzdaki yüksek olan mortalite oranı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Hastaların ventilasyonu sağlanırken, hipoplazik olan akciğerlerin minimum travmatize olması hedeflenmelidir. KDH hastalarında, konvansiyonel mekanik ventilasyon (KMV) ve yüksek frekanslı osilatör ventilasyon (HFOV=High Frequency Oscillatory Ventilation) karşılaştırıldığında kronik akciğer hastalığı ve mortalite açısından farklılık saptanmamıştır. KMV desteği altındayken inspiratuvar tepe basıncı 25-28 cmH₂O üzerine çıkmak gerekirse HFOV ventilasyon önerilmektedir (8,13,14). Bizim hastalarımızın 8'inde HFOV ihtiyacı olmuş olup, taburcu ve exitus olan gruplarda farklılık yoktu.

KDH vakalarının cerrahi tedavisi acil değildir. Bu vakalar klinik olarak stabillendikten sonra opere edilmelidirler. Klinik stabil olmayan hastalarda cerrahinin faydası olmadığı gibi, pulmoner hipertansiyonu agra ve edebilmektedir (15). Bizim hastalarımız da ortanca olarak postnatal 2. günde (1-11) opere oldular. KDH'li bebeklerin %84'ünün ilk ekokardiyografik değerlendirmelerinde; pulmoner hipertansiyon (PH) belirtileri olsa da, çoğunlukla geçicidir (16,17). PH'nin kalıcılığı; mortalite, morbidite ve düşük yaşam kalitesi için güçlü bir öngördürücüdür. KDH hastalarında mortalite ve

Tablo 2. Konjenital diyafragma hernisi tanısı ile opere edilen hastaların klinik takip bilgileri

	Tüm hastalar (n=25)	Exitus olanlar (n= 10)	Taburcu olanlar (n=15)	p değeri
Ek anomali, n (%)	4 (16)	3 (30)	1 (6.7)	0.267
Pulmoner hipertansiyon, n (%)	13 (52)	9 (90)	4 (26.7)	0.005
Karaciğer herniasyonu, n (%)	5 (20)	1 (10)	4 (26.7)	0.615
Mide herniasyonu, n (%)	17 (68)	9 (90)	8 (53.3)	0.888
Dalak herniasyonu, n (%)	21(84)	9 (90)	12 (80)	0.626
Operasyon öncesi FiO ₂ ihtiyacı, % *	40 (21-100)	62.5 (21-100)	35 (21-100)	0.129
HFOV ihtiyacı, n (%)	8 (32)	4 (40)	4 (26.7)	0.667
Operasyon günü, gün *	2 (1-11)	2 (1-4)	3 (1-11)	0.567
Entübasyon süresi, gün *	7 (2-29)	7.5 (2-29)	6 (5-21)	0.894
Yatış süresi, gün *	16 (2-55)	7.5 (2-29)	28 (10-55)	<0.005

*Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. HFOV: High Frequency Oscillatory Ventilation,

FiO₂: İnspire edilen fraksiyone oksijen

morbiditenin ana belirleyicisi; pulmoner hipoplazi ve ek majör anomalilerdir (18,19). Bizim opere olan hastalarımızda, exitus olan grupta tedavi gerektiren PH'nin istatistiksel olarak daha sık görüldüğünü tespit ettik. Prenatal dönemde deneyimli perinatologlar; baş/akciğer oranı, karaciğer ve mide pozisyonunu değerlendirerek hastalığın prognozunu öngörebilmektedirler (14). Karaciğerin göğüs boşluğuna herniyasyonu da kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir (12). Bizim opere olan hasta grubumuzun 5'inde karaciğer herniasyonu tespit edilmiş olup, exitus ve taburcu olanlar arasında farklılık yoktu.

Sonuç olarak; bizim çalışmamız, ayrıntılı değerlendirilmesi yapılamadan exitus olan hastalar sebebiyle kısıtlanmıştır. Biz çalışmamızda; konjenital diyafragma hernili hastalarda mortaliteyi belirleyen ana etmenin PH ve ek anomaliler olduğunu tespit ettik. Ayrıca bu hastaların doğumlarının çocuk cerrahisi ve üçüncü basamak yenidoğan hizmetinin sağlanacağı merkezlerde gerçekleşmesi ve prenatal dönemde tanının konulması da mortalite üzerinde etkili olacaktır. Hekimlerin, bu hastaların yönetimi ve ailelerin bilgilendirilmesi için; mortalite ile ilişkili faktörleri iyi bilmesi gerekmektedir.

Finansal Açıklama: Bu çalışma herhangi bir kuruluş tarafından finansal olarak desteklenmemiştir.

Çıkar Çatışması: Çalışmanın yazarları arasında çıkar çatışması yoktur.

Etik Onay: Çalışma için İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.02.2022 tarihli, 2022/3102 no'lu etik kurul onayı alınmıştır.

Yazarların Katkı Oranı Beyanı: MFD, çalışma tasarımına katıldı, verileri topladı, verileri analiz etti, sonuçları yorumladı, literatür taradı ve makaleyi düzenledi. MA çalışma tasarımına katıldı ve veri topladı. İKG verileri topladı, analizine katıldı ve sonuçları yorumladı. RÖ çalışma tasarımına katıldı, verileri analizine katıldı ve sonuçları yorumladı. Tüm yazarlar son makaleyi okudu ve onayladı.

KAYNAKLAR

- Wynn J, Yu L, Chung WK. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(6):324-330.
- The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Congenital diaphragmatic hernia: Defect size correlates with developmental defect. *J Pediatr Surg.* 2013;48(6):1177-1182.
- Testini M, Girardi A, Isernia RM, De Palma A, Catalano G, Pezzolla A et al. Emergency surgery due to diaphragmatic hernia: case series and review. *World J Emerg Surg.* 2017;12:23.
- Shieh HF, Barnewolt CE, Wilson JM, Zurakowski D, Connolly SA, Estroff JA et al. Percent predicted lung volume changes on fetal magnetic resonance imaging throughout gestation in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2017;52(6):933-937.
- Deprest JA, Nicolaides K, Gratacos E. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(1):6-17.
- Partridge EA, Peranteau WH, Herkert L, Rendon N, Smith H, Rintoul NE et al. Right- versus left-sided congenital diaphragmatic hernia: A comparative outcomes analysis. *J Pediatr Surg.* 2016;51(6):900-902.
- Botden SM, Heiweggen K, van Rooij IA, Scharbatke H, Lally PA, van Heijst A et al. Bilateral congenital diaphragmatic hernia: Prognostic evaluation of a large international cohort. *J Pediatr Surg.* 2017;52(9):1475-1479.
- Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative, Puligandla P, Skarsgard E, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey M et al. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: A clinical practice guideline. *CMAJ.* 2018;190(4):103-112.
- Grizelj R, Bojanic K, Vukovic J, Weingarten TN, Schroeder DR, Sprung J. Congenital diaphragmatic hernia: The side of diaphragmatic defect and associated nondiaphragmatic malformations. *Am J Perinatol.* 2017;34(9):895-904.
- Kailin J, Dhillon G, Maskatia S, Cass DL, Shamshirsaz AA, Mehlhorn-Ray AR et al. Fetal left-sided cardiac structural dimensions in left-sided congenital diaphragmatic hernia - association with severity and impact on postnatal outcomes. *Prenat Diagn.* 2017;37(5):502-509.
- McGovern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Ador MC et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(2):137-144.
- Chandrasekharan PK, Ravat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia-A review. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017;3:6.
- Datin-Dorriere V, Walter-Nicolet E, Rousseau V, Taupin P, Benachi A, Parat S et al. Experience in the management of eighty-two newborns with congenital diaphragmatic hernia treated with high-frequency oscillatory ventilation and delayed surgery without the use of extracorporeal membrane oxygenation. *J Intensive Care Med.* 2008;23(2):128-135.
- Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus-2015 Update. *Neonatology.* 2016;110(1):66-74.
- Deeney S, Howley LW, Hodges M, Liechty KW, Mervan A, Gien J et al. Impact of Objective Echocardiographic Criteria for Timing of Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. *J Pediatr.* 2018;192:99-104.
- Wehrmann M, Patel SS, Haxel C, Cassidy C, Howley L, Cuneo B et al. Implications of Atrial-Level Shunting by Echocardiography in Newborns with Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr.* 2020;219:43-47.
- Putnam LR, Tsao K, Morini F, Lally PA, Miller CC, Lally KP et al. Evaluation of variability in inhaled nitric oxide use and pulmonary hypertension in patients with congenital diaphragmatic hernia. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1188-1194.
- Gupta VS, Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol.* 2020;44(1):151167.
- Patel N, Masolo AC, Kipfmüller F. Congenital diaphragmatic hernia-associated cardiac dysfunction. *Semin Perinatol.* 2020;44(1):151168.

Hematological and Inflammatory Parameters Effective on Inflammation and Insulin Resistance in Obesity

Obezitede İnflamasyon ve İnsülin Direncine Etkili Hematolojik ve İnflamatuvar Parametreler

Orkun SARICAM¹

¹ Ankara Pursaklar State Hospital, Department of Internal Medicine. Ankara, Turkey.

Özet

Amaç: Obezite; insülin direnci, tip 2 diyabet ve pek çok metabolik sendromun altında yatan baskın risk faktörlerinden biridir. Bu çalışmada obez hastalarda inflamasyon parametrelerini, bu parametrelerin insülin direnci (İD) ve kan grupları ile ilişkisi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, vücut kitle indeksleri (VKİ), biyokimya, hemogram, C-reaktif proteinin (CRP) ve kan grupları kayıt edilerek gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Obez hastaların yaş ortalaması 37.37±11.43 yıldır ve %41.8'inde (n=77) insülin direnci vardı. Obez ve İD olan grubun nötrofil ve monosit düzeyleri İD olmayan kontrol ve obez gruplardan anlamlı derecede yüksekti (p<0.001). İD olan obezlerde nötrofil/lenfosit oranı (NLO), monosit/HDL oranı (MHO) ve sistemik immün-inflamatuvar indeks (Sİİ) düzeyleri İD olmayan obezlerden anlamlı derecede yüksekti. B kan grubunda olan obezlerde İD ve nötrofil oranları O kan grubundakilere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.023).

Sonuç: Obez ve İD olan grupta hematolojik inflamatuvar parametreleri ve NLO, MHO ve Sİİ gibi sistemik kronik inflamasyonu gösteren oranları yüksek bulduk. Çalışmamızın artmış yağ dokusunun neden olduğu inflamasyon ve obezlerde İD gelişimi arasındaki ilişkiyi gösterdiğini, gelecekte bu konuda yapılacak çalışmaların erken teşhis ve tedavilerin tasarlanmasında yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: İnsülin resistansı, İnflamasyon, Kan grubu, Obezite

Abstract

Objective: Obesity is one of the predominant risk factors associated with insulin resistance (IR), type 2 diabetes, and many metabolic syndromes. In this study, we aimed to investigate inflammatory parameters and their relationship with IR and blood groups in obese individuals.

Materials and Methods: The demographic characteristics, body mass index (BMI), biochemical parameters, hemogram values, and blood group types of individuals in the obesity and control groups were recorded and compared.

Results: The mean age was 37.37±11.43 years in obese individuals and 41.8% (n=77) of them had IR. Neutrophil and monocyte counts of the obese individuals with IR were significantly higher than those of the individuals without IR in the control and the obesity groups (p<0.001). The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), the monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR), and the systemic immune-inflammation index (SII) were significantly higher in obese individuals with IR compared to obese individuals without IR. IR was more common and neutrophil ratios were significantly higher in obese individuals with B blood type compared to those with O blood type (p=0.023).

Conclusion: We found that the values of hematological inflammatory parameters and the levels of NLR, MHR, and SII as indicators of systemic chronic inflammation were increased in obese individuals with IR. We think that our study shows the relationship between inflammation due to excess adipose tissue and the development of IR in obese individuals. We are of the opinion that future studies investigating this subject will help to develop processes for early diagnosis and treatment.

Keywords: Blood groups, Inflammation, Insulin resistance, Obesity

Yazışma Adresi: Orkun SARIÇAM, Ankara Pursaklar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Mimar Sinan Mah. Çagaatay Sok. No:39 Ankara, Türkiye

Telefon: 0505 629 84 77 **e-mail:** orkunsar@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-5820-0951

Geliş tarihi: 10 Mayıs 2022

Kabul tarihi: 12 Eylül 2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1114938

INTRODUCTION

The prevalence of obesity and its metabolic complications have significantly increased in recent years globally (1). Obesity is one of the predominant risk factors associated with metabolic syndrome. It increases the risk of developing various pathological conditions such as insulin resistance (IR), type 2 diabetes, dyslipidemia, and hypertension (2). Obesity is the most common cause of IR in humans. In nondiabetic individuals, hyperinsulinemia usually maintains normal or near-normal glucose homeostasis by compensating for the underlying insulin resistance (IR) (3).

Inflammation is a physiological response of the organism to physical, chemical, or biological harmful stimuli. The precise triggers of obesity-associated inflammation are poorly understood and may be different across several tissues (4). The inflammatory state in obesity is characterized by a low-grade chronic inflammation with no accompanying signs of infection or autoimmune reaction and no major tissue damage. The inflammatory response in obesity is induced by impaired metabolic homeostasis (5). Adipose tissue, which contains immune cells, as well as several other types of cells including preadipocytes, adipocytes, fibroblasts, and endothelial cells, is the origin of immune-mediated inflammation in obesity (6).

Studies have shown that obesity-associated inflammation may be an important cause of IR with the involvement of many cellular and molecular factors in this process (7). Studies in the literature suggest that ABO blood group antigens may play a role in the pathogenesis of cancers and cardiovascular, endocrine, and metabolic disorders (8,9). The relationship between ABO blood groups and metabolic disorders suggests the likelihood of the availability of similar links between obesity and IR. In this study, we aimed to investigate inflammatory parameters and relationships of these parameters with IR and blood groups in obese individuals.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study was approved by the Ethics Committee of Health Sciences University Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital (2021-05/111/07). All procedures were applied in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study included 184 obese individuals, who presented to the internal diseases outpatient clinic in the period between January 2021 and January 2022, and who had a body mass index (BMI) value of ≥ 30 kg/m². Patients with a history of chronic diseases (diabetes and chronic liver, kidney, heart, lung, thyroid, or hematologic disorders), immune deficiency, acute or chronic inflammatory disorders, oncologic diseases, thalassemia; patients

with a history of infection and regular use of medications over the last month, and pregnant women were excluded from the study. The control group included 90 healthy individuals, who had BMI values of 20-25 kg/m², who presented to the outpatient clinic for regular check-ups, and who were free from diseases. Obese individuals were further categorized into the obese with IR (OWIR) and obese with no IR (OWNIR) subgroups. The control group was categorized into the controls with IR (CWIR) and controls with no IR (CWNIR) subgroups.

The demographic characteristics, biochemical parameters including C-reactive protein (CRP) levels, hemogram values, and blood group types of the obesity and control groups were recorded. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was calculated by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count; the platelet/lymphocyte ratio (PLR) was calculated by dividing the platelet count by the lymphocyte count, and the monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) was calculated by dividing the monocyte count by the HDL level. The systemic immune-inflammation index (SII) was calculated using the following equation: $SII = \text{neutrophil count} \times \text{platelet count} / \text{lymphocyte count}$ (10). The calculated values were compared between the obesity and control groups. Blood tests for HDL, cholesterol, and fasting plasma glucose were performed by enzymatic colorimetric assay after 12 hours of fasting. BMI was calculated by dividing weight in kilograms by the square of height in meters. Individuals with BMI values of ≥ 30 kg/m² were considered obese. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated using the following equation: $HOMA-IR = \text{Fasting Glucose (mg/dL)} \times \text{Fasting Insulin (uIU/mL)} / 405$. Individuals with HOMA scores of ≥ 2.7 were considered to have IR (11).

Statistical Analysis

The study data were collected from 274 individuals, comprising 90 individuals with normal BMI and 184 with obesity. Analyzes were conducted using the IBM SPSS Statistics 26 package software. Study data were summarized using frequencies (number, percentage) for categorical variables and descriptive statistics (mean, standard deviation, median, minimum, and maximum) for numerical variables.

The normality assumptions of numerical variables were examined by the Kolmogorov Smirnov test of normality, which revealed that the variables were not normally distributed. Therefore, non-parametric statistical methods were used. Differences between two independent groups were evaluated using the Mann-Whitney U Test. Differences between more than two independent groups were evaluated by the Kruskal-Wallis

test. Relationships between two independent categorical variables were tested by the Chi-Square analysis. Statistical significance was interpreted at the 0.05 level in analyses.

RESULTS

The mean age was 37.37 ± 11.43 years and 42.30 ± 11.57 years in the obesity and control groups, respectively. Women constituted 73.3% of the control group, while this rate was 81.5% in the obesity group. The percentage of individuals with the AB blood type in the obesity group was significantly lower than that in the control group ($p=0.038$). The rate of those with IR in the obesity group was significantly higher compared to the control group ($p<0.001$) **Table 1**.

Blood glucose levels were significantly lower in the CWNIR group compared to the OWIR and CWIR groups. Blood glucose levels of the OWIR group were significantly higher compared to the OWNIR group ($p=0.001$). Insulin levels in the CWNIR group were significantly lower compared to the OWIR, OWNIR, and CWIR groups. Insulin levels in the OWIR and CWIR groups were significantly higher compared to the OWNIR group ($p<0.001$). Neutrophil counts in the OWIR group were significantly higher than those in the OWNIR and CWNIR groups ($p=0.01$). Lymphocyte and platelet counts in the OWIR group were significantly higher compared to the CWNIR group. Monocyte counts in the OWIR group were significantly

higher than those in the CWNIR and OWNIR groups. HDL levels were significantly higher in the CWNIR group compared to the OWIR group. CRP levels were significantly higher in the OWIR and OWNIR groups compared to the CWIR and CWNIR groups ($p<0.001$). NLR was significantly higher in the OWIR group compared to the OWNIR group ($p=0.046$). MHR was significantly higher in the OWIR group compared to the OWNIR and CWNIR groups ($p<0.001$). SII was significantly higher in the OWIR group compared to the OWNIR and CWNIR groups ($p=0.01$) **Table 2**.

In the obesity group, neutrophil counts of individuals with blood type B were significantly higher than those with blood type O ($p=0.023$). The percentage of individuals with IR was significantly higher among those with blood type B compared to those with blood type O ($p=0.024$) (**Table 3**).

DISCUSSION

It is well recognized that obesity, prediabetes, and IR are closely related (12). In prediabetes, the metabolism is considered insulin resistant with increased circulating insulin levels to achieve a glucose-lowering response (13). In our study, 41.8% of obese individuals had IR and this rate was significantly higher compared to the control group. In obese individuals with IR, blood glucose levels were significantly higher compared to those without IR. The blood glucose levels of the non-IR individuals in the control group were significantly lower

Table 1. Demographic characteristics of patients

	Obese (n=184)	Control (n=90)	Z	p
	Mean±SD	Mean±SD		
Age	37.37±11.43	36.00±12.44	-1.212	0.225
BMI	34.59±4.38	21.85±2.35	-13.487	0.000*
	n(%)	n(%)	Chi-Square	p
Gender				
Female	150(81.5)	66(73.3)	2.428	0.119
Male	34(18.5)	24(26.7)		
Blood Group				
0	53(28.8)	17(18.9)	8.402	0.038*
A	90(48.9)	40(44.4)		
AB	15(8.2)	16(17.8)		
B	26(14.1)	17(18.9)		
Insulin Resistance				
No	107(58.2)	74(82.2)	15.617	0.000*
Yes	77(41.8)	16(17.8)		

Z: Mann Whitney U, *:p<0,05, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index

Table 2. Biochemical Test Results and Differences by Groups

	1.OWIR (n=77)	2.OWOIR (n=107)	3.CWIR (n=16)	4.CWOIR (n=74)	KW	p	Dif.
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD			
Glucose(mg/dl)	104.51±19.14	94.78±9.45	102.19±16.1	90.58±7.72	46.575	0.000*	4-1.3 1-2
Insulin(uIU/ml)	21.19±12.53	5.85±2.84	21.05±8.77	4.13±2.66	189.942	0.000*	4-1.2.3 2-1.3
Neu(×10³ µl)	5.01±1.27	3.89±1.52	4.85±1.94	3.92±1.19	43.735	0.000*	1-2.4
Lym(×10³ µl)	2.79±0.88	2.84±3.45	3.65±4.84	2.82±3.34	8.267	0.041*	1-4
Plt(×10³ µl)	295.35±59.6	272.88±63.4	263.81±67.08	264.34±60.49	10.004	0.019*	1-4
Mon(×10³ µl)	0.74±0.76	0.52±0.61	0.71±1.17	0.46±0.89	40.562	0.000*	4-1.2 1-2
HDL(mg/dl)	49.16±11.09	52.7±10.77	54.81±15.09	56.39±12.1	14.220	0.003*	1-4
CRP(mg/l)	1.15±1.62	0.99±2.03	0.19±0.17	0.37±1.27	76.725	0.000*	4-1.2 3-1.2
Ferritin(ng/ml)	52.3±60.98	42.38±50.78	46.14±47.4	33.23±42.33	5.968	0.113	-
NLR	2.03±1.26	2.58±9.83	1.97±1.06	1.72±0.75	7.986	0.046*	1-2
PLR	118.39±64.28	209.46±985.56	106.78±45.61	117.27±47.14	0.476	0.924	-
MHR	0.02±0.04	0.01±0.01	0.01±0.02	0.01±0.02	49.487	0.000*	4-1.2 1-2
SII	591.77±376.01	739.46±3043.98	543.54±369.41	463.59±269.19	18.057	0.000*	1-2.4

Z: Mann Whitney U Analizi *; p<0,05, KW: Kruskal Wallis, Dif.(Difference): Tukey's multiple comparison test, OWIR: Obese with insulin resistance, OWOIR: Obese without insulin resistance, CWIR: Control insulin resistance, CWOIR: control without insulin resistance. Neu: Neutrophils, Lym: Lymphocytes, PLT: Platelets, Mon: Monocytes HDL: High-density lipoprotein, CRP: C-reactive protein, NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio, , PLR: Platelet/lymphocyte ratio, MHR: Monocyte/HDL ratio, SII: Systemic immune-inflammation index

Table 3. Biochemical Results According to Blood Groups in Obese

	1.O group	2.A group	3.AB group	4.B group	KW	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD		
Neu(×10³ µl)	4.2±1.71	4.31±1.38	3.93±1.58	5.07±1.41	9.558	0.023* Dif: 0-B
Lym(×10³ µl)	2.66±0.79	2.99±3.77	2.66±0.69	2.67±0.82	1.377	0.711
Plt(×10³ µl)	288.96±66.22	274.14±57.75	294.13±78.28	290±61.97	2.622	0.454
Mon(×10³ µl)	0.53±0.22	0.61±0.76	0.55±0.42	0.81±1.06	2.936	0.402
HDL(mg/dl)	50.55±10.81	52.15±11.62	51.73±12.44	49.08±8.31	3.029	0.387
CRP(mg/l)	1.01±2.21	1.18±1.86	0.4±0.35	1.09±1.62	5.489	0.139
Ferritin(ng/ml)	45.02±52.06	45.47±53.09	46.45±41.35	53.35±75.69	0.534	0.911
NLR	3.52±13.94	1.88±1.25	1.55±0.68	2.08±0.9	6.240	0.101
PLR	305.51±1399.72	117.32±63.13	114.05±30.79	117.97±48.67	0.145	0.986
MHR	0.01±0.001	0.02±0.04	0.01±0.01	0.02±0.02	4.618	0.202
SII	1059.78±4312.84	516.7±381.38	444.75±204.45	590.23±286.78	5.813	0.121
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	CS	p
Insulin Resistance					9.408	0.024*
No	37(69.8)	51(56.7)	10(66.7)	9(34.6)		
Yes	16(30.2)	39(43.3)	5(33.3)	17(65.4)		

KW: Kruskal Wallis, *: p<0,05, Dif.(Difference): Tukey's multiple comparison test CS: Chi-Square Neu: Neutrophils, Lym: Lymphocytes, PLT: Platelets, , Mon: Monocytes HDL: High-density lipoprotein, CRP: C-reactive protein, NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio, , PLR: Platelet/lymphocyte ratio, MHR: Monocyte/HDL ratio, SII: Systemic immune-inflammation index

than those of the individuals with IR in the obesity and control groups. In association with these findings, insulin levels of the individuals with IR in the obesity and control groups were significantly higher than those of the individuals without IR in the obesity group.

Several changes occur in obesity, including ectopic lipid accumulation in non-adipose tissue and alterations in the distribution of leukocyte populations, the activity of lymphocytes, and the general immune defense (14). Cruz-Pineda et al. presented evidence that IR might impair the metabolism and functioning of leukocytes and that leukocytes might significantly contribute to the development of systemic IR (15). In our study, neutrophil and monocyte counts of obese individuals with IR were significantly higher than those of the non-IR individuals in the control and obesity groups. Hernández Vera et al. showed in their study that obesity is associated with increased platelet counts and that obesity is associated with significantly increased thrombosis in the presence of IR (16). Similarly, in our study, we found significantly higher platelet counts in obese individuals with IR compared to the non-IR individuals in the control group. Previous studies have shown the association of CRP levels with metabolic disorders such as IR, obesity, type 2 diabetes, and reported increased CRP levels in obese individuals (17,18). We found that CRP levels were significantly higher in the obesity groups compared to healthy controls. Increased levels of hematological inflammatory parameters in obese individuals with IR, who are free from chronic diseases, suggest the existence of a robust relationship between IR and inflammation.

NLR, PLR, MHR, and SII are inexpensive and easily calculated indices that have been introduced recently for the diagnosis and the prediction of prognosis in systemic disorders including chronic inflammatory diseases, malignancies, coronary artery disease, and diabetes mellitus (19-21). In our study, NLR was significantly higher in obese individuals with IR compared to non-IR obese counterparts. Similarly, Karakaya et al. found significantly higher NLR levels in obese individuals with IR compared to the non-IR obese group (22). While some studies have shown significantly increased PLR levels in obese individuals, others have reported no correlations or a low level of correlation of PLR with the amount of adipose tissue (23-25). In our study, we did not find a significant difference in PLR between the groups. Battaglia et al. showed that MHR and NLR were significantly increased in patients with metabolic syndrome, and reported that BMI and hy-

perglycemia were important variables affecting MHR (26). In another study, a positive correlation was found between the BMI and SII levels of patients (24). In our study, we found that MHR and SII levels in obese individuals with IR were significantly higher than non-IR individuals in the obesity and control groups. These results show that IR in obesity is associated with increases in the levels of indicators of chronic inflammation including NLR, MHR, and SII.

The establishment of the hereditary nature of blood group antibodies and antigens has led researchers to investigate potential relationships and susceptibility between ABO blood groups and increased BMI and obesity. In our study, we found that individuals with the AB blood type in the obesity group constituted a significantly lower percentage compared to the percentage of their counterparts in the control group. Similarly, Parveen et al. compared BMI values and blood group types in their study and found the lowest BMI values among individuals with the AB blood type (27). In a study evaluating the relationship between ABO blood types and the type 2 diabetes risk, it was shown that A and B blood types were at a higher risk of developing type 2 diabetes compared to individuals with the blood type O (28). Another study has shown that those with the B blood type were more susceptible to develop diabetes and obesity (29). In our study, in the obesity group, the rates of IR and the neutrophil counts were significantly higher in individuals with the B blood type compared to those with the O blood type. The similarities between our study results and those reported by previous studies show that blood type B may be involved in obesity and IR susceptibility.

In conclusion, we found high levels of hematological inflammatory parameters and indicators of systemic chronic inflammation including NLR, MHR, and SII in the group of obese individuals with IR. Furthermore, we have shown that the B blood type is associated with a higher risk for the development of IR and inflammation compared to the O blood type among obese individuals. We have found that the AB blood type occurs at a significantly lower percentage among obese individuals compared to the control group. We think that our results show a robust relationship between inflammation associated with excess adipose tissue and the development of IR in obese individuals. We think that our study will pave the way for the elucidation of the pathophysiological mechanisms involved in obesity and IR and that further studies on this subject matter will contribute to early diagnosis and the development of innovative modes of treatment.

Conflicts of Interests: The authors have no conflicts of interest to declare.

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

Author Contribution Statement: All authors contributed equally to the article.

Ethical Approval: This retrospective study was approved by the Ethics Committee of Health Sciences University Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital (2021-05/111/07). All procedures were applied in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

REFERENCES

- World Health Organization. Obesity and overweight. [(accessed May 5, 2013)]. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087-2094.
- Sok Lee Y, Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease. 2021;35(5-6):307-328.
- Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: Many choices on the menu. *Genes and Development*. 2007;21(12):1443-1455.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-445.
- Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156:20-44.
- Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305.
- Ewald DR, Sumner SC. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8:517-535.
- Liumbruno GM, Franchini M. Beyond immunohaematology: The role of the ABO blood group in human diseases. *Blood Transfus*. 2013;11:491-499.
- Feng JF, Chen S, Yang X. Systemic immuneinflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5886.
- Topsakal S, Yerlikaya E, Akin F, Kaptanoglu B, Erürker T. Relation with HOMA-IR and thyroid hormones in obese Turkish women with metabolic syndrome. *Eat Weight Disord*. 2012;17(1):e57-61.
- Goran MI, Lane C, Toledo-Corral C, Weigensberg MJ. Persistence of pre-diabetes in overweight and obese hispanic children; Association with progressive insulin resistance, Poor β -cell function, and increasing visceral fat. *Diabetes*. 2008;57(11):3007-3012.
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133-2223.
- Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr*. 2016;7(1):66-75.
- Cruz-Pineda WD, Parra-Rojas I, Rodríguez-Ruiz HA, Illades-Aguar B, Matia-García I, Garibay-Cerdenares OL. The regulatory role of insulin in energy metabolism and leukocyte functions. *J Leukoc Biol*. 2022;111(1):197-208.
- Hernandez Vera R, Vilahur G, Badimon L. Obesity with insulin resistance increase thrombosis in wild-type and bone marrow-transplanted Zucker Fatty rats. *Thromb Haemost*. 2013;109(2):319-327.
- Yang M, Qiu S, He Y, Li L, Wu T, Ding N et al. Genetic ablation of C-reactive protein gene confers resistance to obesity and insulin resistance in rats. *Diabetologia*. 2021;64(5):1169-1183.
- Aydin M, Yilmaz A, Donma MM, Tulubas F, Demirkol M, Erdogan M et al. Neutrophil/lymphocyte ratio in obese adolescents. *North Clin Istanbul*. 2015;2(2):87-91.
- Liu H, Zhan F, Wang Y. Evaluation of monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio in ischemic stroke. *J Int Med Res*. 2020;48(7):0300060520933806.
- Jin M, Yuan S, Yuan Y, Yi L. prognostic and clinicopathological significance of the systemic immune-inflammation index in patients with renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Front Oncol*. 2021;11:735803.
- Liu N, Mao J, Tao P, Chi H, Jia W, Dong C. The relationship between NLR/PLR/LMR levels and survival prognosis in patients with non-small cell lung carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(3):e28617.
- Karakaya S, Altay M, Kaplan Efe F, Karadağ I, Ünsal O, Bulur O et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and its relationship with insulin resistance in obesity. *Turk J Med Sci*. 2019;49(1):245-248.
- Erdal E, İnanir M. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and Plateletcrit (PCT) in young patients with morbid obesity. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65(9):1182-1187.
- Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(7):1300-1306.
- Yu JY, Choi WJ, Lee HS, Lee JW. Relationship between inflammatory markers and visceral obesity in obese and overweight Korean adults: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(9):e14740.
- Battaglia S, Scialpi N, Berardi E, Antonica G. Gender, BMI and fasting hyperglycaemia influence Monocyte to-HDL ratio (MHR) index in metabolic subjects. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231927.
- Parveen N, Rehman J, Hassan SH, Hassan Z, Rehman M. Different blood groups association with body mass index in medical students of Karachi. *Professional Medical Journal*. 2016;23(8):1001-1004.
- Fagherazzi G, Gusto G, Clavel-Chapelon F, Balkau B, Bonnet F. ABO and Rhesus blood groups and risk of type 2 diabetes: evidence from the large E3N cohort study. *Diabetologia*. 2015;58(3):519-22.
- Sukalingam K, Ganesan K. Rhesus blood groups associated with risk to obesity and diabetes mellitus: A report on Punjabi population in Selangor, Malaysia. *International Journal of Integrative Medical Sciences*. 2015;2(4):105-109.

Learning Experiences of Nursing Students with Case-Based Learning Technique: A Qualitative Study

Hemşirelik Öğrencilerinin Vakaya Dayalı Öğrenmeye İlişkin Deneyimleri: Nitel Bir Çalışma

Yasemin ALTINBAS¹, Emine DERYA İSTER²

¹ Adıyaman University, Health Science Faculty, Department of Nursing, Adıyaman, Turkey

² Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Health Science Faculty, Department of Nursing, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, vakaya dayalı öğrenme tekniği ve grup çalışması ile yürütülen Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği dersinin uygulamasına ilişkin hemşirelik öğrencilerinin deneyimlerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, odak grup görüşmesi tekniği ile fenomenoloji deseni kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın örneklemini Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği alan ikinci sınıf öğrencileri (n=84) oluşturmuştur. Öğrenciler rastgele örnekleme yöntemiyle sınıf listesine göre 14 gruba ayrılmıştır. Uygulama eğitmenleri 8 hafta boyunca vakaya dayalı öğrenme tekniği doğrultusunda gruplara rehberlik etmiştir. Gruplar klinik ortamda gerçek vakayı (hasta) alıp hemşirelik bakımı vermişlerdir. Gruplar veri toplama "Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Hasta Değerlendirme" formunu kullanmışlardır. Öğrenciler grup çalışması ile vakanın (hastanın) hemşirelik bakımını planlayıp ve ardından bakım planını uygulayarak sonucu değerlendirmişlerdir. Eğitim öğretim yılının son iki haftasında öğrenci grupları vaka sunumlarını sınıf içi ortamda gerçekleştirmişlerdir.

Bulgular: Çalışmada öğrencilerin deneyimleri üç ana tema ve 9 alt temada açıklanmıştır. Ana temalar; vaka sunumu deneyimi, hemşirelik uygulamasında olgu sunumu, iyi bir olgu sunumudur.

Sonuç: Sonuç olarak vakaya dayalı öğrenme tekniği ve grup çalışması öğrenmeyi kolaylaştırmakta olup, uygulamayı teori ile birleştirme ve öğrencilerin mesleki gelişimine katkı sunabilir.

Anahtar kelimeler: Deneyim, Hemşirelik, Nitel Çalışma, Öğrenci, Vaka Dayalı Öğrenme

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the experiences of nursing students regarding the application of the Surgical Diseases Nursing course, which was carried out with case-based learning techniques and group work.

Materials and Methods: The study was carried out using the phenomenology pattern with the focus group interview technique. The sample of the study consisted of second-year students (n=84) who received Surgical Diseases Nursing. Students were divided into 14 groups according to the class list by random sampling method. Practice trainers guided the groups in line with the case-based learning technique for 8 weeks. The groups took the real case (patient) and gave nursing care in the clinical setting. The groups used the "Surgical Diseases Nursing Patient Evaluation" form to collect data. The students evaluated the result by planning the nursing care of the case (patient) and then applying the care plan with group work. In the last two weeks of the academic year, student groups made case presentations in the classroom.

Results: The experiences of the students are explained in three main themes and 9 sub-themes. The main themes were; case presentation experience, case presentation in nursing practice, and a good case presentation.

Conclusion: As a result, case-based learning techniques and group work facilitate learning, combine practice with theory, and can contribute to the professional development of students.

Keywords: Case Based Learning, Experience, Nursing, Qualitative Study, Student

Yazışma Adresi: Emine DERYA İSTER, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 03443002613 **e-mail:** eminederyaister@ksu.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-0456-3236, 0000-0003-3902-5574

Geliş tarihi: 30.05.2022

Kabul tarihi: 08.09.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1123476

INTRODUCTION

In nursing education, theory and clinical practice are carried out in an integrated way and this process is enriched by various teaching methods (1). The Case-Based Learning (CBL) technique is a learning approach in which students work individually or in groups for solving a case in real-life conditions and finding solutions to the associated problems (2). CBL allows students to combine theoretical knowledge with practice, to develop professional decision making and critical thinking skills, to improve self-confidence, and to develop professional skills, social skills and collaboration habits by acquiring top-level skills such as creative thinking, critical thinking, problem solving and decision-making skills (3,4). During the CBL process, students should understand the case, try to master the details, develop a supportive analysis and provide solutions with a collaborative approach (5). Instructors, on the other hand, facilitate learning by providing guidance and support to students in this process (6). The CBL process in health education is shown in **Figure 1** (7).

Today, the Case-Based Learning (CBL) technique is used in numerous disciplines, from medicine to engineering, from nursing education to the training of instructors (2). Although there are many studies showing the effectiveness of CBL in various disciplines, evidence on its effectiveness in nursing education is insufficient due to the lack of studies on CBL in nursing (8). Studying teaching methods and techniques that facilitate the acquisition of professional knowledge and skills in nursing students is importance for nursing education. Therefore, this study was carried out to determine the experiences of nursing students regarding the applica-

tion of the Surgical Diseases Nursing course, which was carried out with case-based learning techniques and group work.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

This qualitative study was conducted at a State University's School of Health in the 2018-2019 academic year spring semester between February 18th and May 20th, 2019 in Turkey. The study was carried out using the phenomenology pattern with the focus group interview technique, one of the qualitative research methods, after the CBL course and CBL practice in Surgical Diseases Nursing planned in accordance with the CBL technique.

Participants

The study population consisted of 93 students, but since 9 students were absent, the study sample consisted of 84 sophomore students who took Surgical Diseases Nursing and who were practicing in surgical clinics. In this study, the mean age of the students was 18.57 ± 1.10 and 58% were female students.

Data Collection Instruments

The data were collected using the semi-structured interview form after the CBL course and practice. Prior to developing the interview questions and the course content, literature on the research topic was reviewed, and qualitative and quantitative studies on the topic were used (2,7-13). Opinions of 10 experts were obtained, including 4 faculty members working in the Department of Education and Training, and 6 faculty

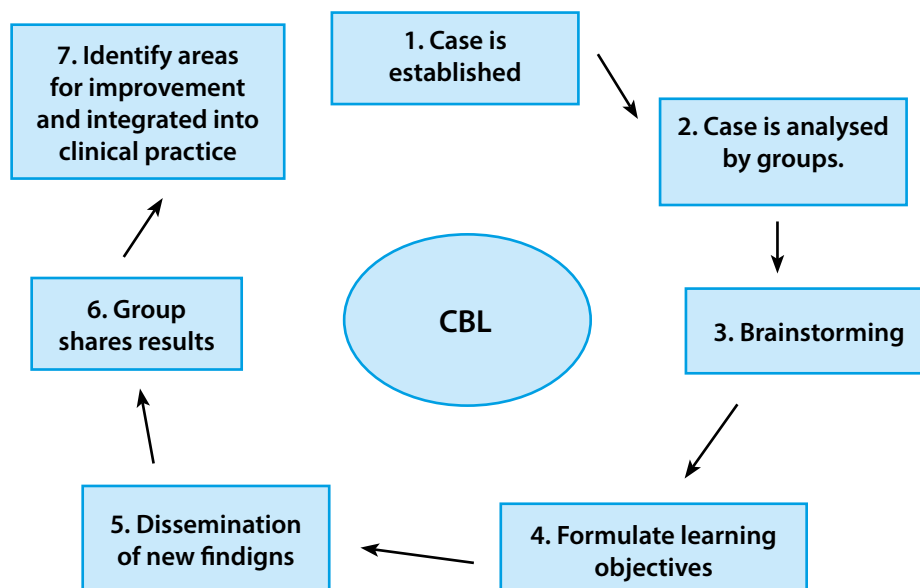


Figure 1. The case-based learning (CBL) process (adapted from the Maastricht “Seven Jump” process).

members working in the Department of Surgical Diseases Nursing, and the questions were revised in accordance with the recommendations. The course content and the semi-structured interview form after the CBL course and practice are shown in **Table 1**.

Data Collection Method

Before the focus group meeting, the moderator and the reporter came to the classroom where the interview would take place, completed the preparations (table, chair, paper, pen, seating arrangement, drink, and food), and greeted the participants. Before the start of the interview, the moderator and the reporter introduced themselves to the group and when the arrival of all the participants was completed, the moderator explained the purpose of the focus group meeting, and the moderator stated that the interviews would be recorded with an audio recorder. It has been stated that these records will be reported by the researchers working in the project and that the names of the participants will not be included or cited in these reports. In the interview, the iPhone 6S PLUS brand and model mobile phone with 128 GB total memory was used as an audio recorder. It was emphasized that mobile phones should be turned off before the interview started; an audio recorder was checked by the moderator and the reporter, and the recording was provided before the interviews were turned on and the meeting ended. The reporter used keywords that would give the main idea of what was said, taking notes as short as possible and code was given to the participants to facilitate the process while taking notes.

In the second week of the teaching process, a 6-hour CBL course was given to the students in the sample group after the basic concepts specific to Surgical Diseases Nursing, and then a sample case presentation was performed, the questions of the students

were answered, and the presentation was finished with a discussion. After the course, students (n=84) were divided into 14 groups by simple randomization and maximum diversity sampling method, and each group consisted of 6 students. The presentation topics of diagnoses such as "Colon Cancer", "Larynx Cancer", "Parathyroid Adenoma", "Coronary Artery Disease", "Tibia Shaft Fracture", "Septum Deviation", "Mandible Cancer", "Benign Prostate Hyperplasia", "Glial Tumor", "Lung Cancer", "Ureterolithiasis", "Stomach Cancer", "Breast Cancer" and "Burn" were randomly assigned to the groups, and the groups were allowed to investigate the cases and participate in patient care in the surgical clinics. Groups used Surgical Diseases Nursing Patient Assessment form. The students planned their nursing care plans using North American Nursing Diagnosis Association (NANDA) nursing diagnoses with group work and then evaluated the result by applying the care plan.

Researchers (1 moderator-specialist in surgical nursing department and 1 reporter-academician in nursing department) supervised students during these 8 weeks, regarding disease information, data collection about the patient in accordance with the evaluation given by the system, nursing diagnosis according to NANDA planning, implementing and evaluating the nursing interventions to help students to handle the case and prepare their presentations by reviewing the literature. During the last two weeks of the academic year, students were allowed to present the cases in front of other students and instructors, and the case presentations were finished with a discussion. After each case presentation, 14 focus group interviews were carried out with the relevant group members to complete the data collection process. The mean duration of the focus group interviews with each group was 65 minutes (min.60-max.75).

Table 1. Course Content and Semi-Structured Interview Form Questions

Content of Course	<ul style="list-style-type: none"> • Case-Based Teaching • Use of Case-Based Teaching From History to Present • Characteristics and Implementation Stages of Case-Based Teaching • Effective Presentation Techniques • A Patient with Fournier's Gangrene (Case Report Example) • Questions and Discussion
Semi-structured Interview Form	<ul style="list-style-type: none"> • What comes to your mind first when you say case presentation? • What are your thoughts on your case presentation experience? • What do you think about the use of case presentations in Surgical Nursing Course? • What do you think about the use of case presentations in other practice areas of the nursing department? • How do you think a good case report should be?

Data Analysis

For the data analysis, the data obtained by listening to audio recordings of the interviews were transcribed using the Microsoft Word program. The data obtained from the study were transferred to the computer using the Microsoft Word program and the data were coded in the MAXQDA 2022 program and appropriate themes were determined. Thematic analysis was used with the 6 steps described by Braun and Clarke (2006) in the evaluation of the data obtained from the interviews (14). In the first stage, all the data were collected by audio recorder and reporter notes. In the second stage, all audio recordings and reporter notes were transcribed by listening, reading, and re-reading. In the third stage, initial codes and labels were generated to represent important features of the data relevant to the research questions. In the fourth stage, the ideas and concepts that inform the semantic content of the data were identified. In the fifth stage, the themes were coded as coherent and meaningful patterns in the data and each theme in relation to sub-themes was defined. In the sixth stage, the findings were completed by analytic narrative and vivid data. All researchers agreed on all themes and sub-themes at the end of the analysis. The numbers at the end of the quotations given under the main theme and sub-themes indicate the group number includes participants.

Validity and Reliability of The Research

- In the preparation phase of the research, interview forms were created by taking the opinions of the academicians who are experts in the field for the interview forms. Later, a pilot study was conducted and tested. After the pilot study, the interview form was finalized by making adjustments.
- Written and verbal consent was obtained from the participants before starting the interview. Interview forms were shared with the participants during the interview. During the interview, asking leading questions was avoided.
- Long-term interaction has been tried to increase credibility. The interviews lasted an average of 60-75 minutes. The moderator has tried to keep his work free from prejudices.
- In the research, data collection was diversified by making both interviews and observations and taking notes. The same environment and the same data collection sets were used in all interviews, and the same attitude was tried to be displayed towards all participants.
- All the interviews were recorded with the same audio recorder. While the audio-recorded interviews were transcribed, they were transcribed

by the participants' own words without any correction. After the interview, the data sets were shared with the participants.

- The data obtained from the interviews were included in the findings part of the research without adding any comments in the themes and sub-themes.

The validity and reliability of the qualitative findings were tried to be provided by explaining in detail the method, place, and time of the research, the participants, the development of the data collection tool, the collection of data, and the analysis and evaluation of the data.

Ethical Considerations

Prior to the research, approval of the Adıyaman University's Non-interventional Clinical Research Ethics Committee (decision no.2019/2019/1-10), written permissions of the University's School of Health Directorate and the Department of Nursing, and verbal and written informed consent of all students in the focus group interviews were obtained in order to conduct the study.

RESULTS

The experiences of the students are explained in three main themes and 9 sub-themes. The main theme and sub-themes on the learning experiences of nursing students related to CBL practices are shown in **Table 2**. Student expressions in the groups are shown in italics. At the end of the statement, the group that the student is in is indicated in parentheses.

Theme 1: Case Presentation Experience

The experiences related to case presentation of the student groups are explained in five sub-themes: "Our Thoughts, Conveniences, Difficulties, Achievements and Reactions".

Our Thoughts

Most of the groups expressed their thoughts about case presentation in the form that there is significant labor in the presentation, there are deficiencies during the case presentation, and they notice the deficiencies during the presentation.

We want to state that the presentation that we have made is the result of a significant effort. First of all, we had shortcomings, and we received a lot of criticism since we were the first group. Moreover, our major disadvantage was that we couldn't effectively use the time allocated to us for the case presentation, we believe we couldn't express ourselves (the patient, their diagnoses, the interventions, ...) clearly... In preparing the case, we didn't see what was missing, we noticed them during the presentation (G1).

Table 2. Group experiences after group working in line with the CBL technique

Main Theme	Sub Themes
1. Case Presentation Experience	<ul style="list-style-type: none"> • Our thoughts • Conveniences • Difficulties • Achievements • Reactions
2. Case Presentation in Nursing Practices	<ul style="list-style-type: none"> • Surgical Requirement • Competency
3. A Good Case Presentation	<ul style="list-style-type: none"> • An Effective Care-An Effective Presentation • Student Characteristics

Conveniences

In the interviews, the groups mostly stated that having a work-sharing experience in previous group studies, the fact that medical diagnoses of cases were discussed in Surgical Diseases Nursing, the harmony within the group, and the effective participation of the patient facilitated this process. An example view is as follows:

... As a group, everyone has done his/her part as best as can be. We shared tasks. We attempted to overcome deficiencies together... The patient in our case presentation answered many of our questions and helped us greatly in collecting data on medical history. (G8)

In the group interviews, students stated that the course and sample case given by the instructor facilitated and guided the process. Example group views on this issue are as follows:

... The course and training given by our instructor, before we took our cases, facilitated our work. At least we knew what the case presentation was, what to pay attention to, what to do when we got the case, because we had seen a case... Previously, we couldn't imagine what a case presentation is, and, strictly speaking, we were afraid of it.

Difficulties

In the interviews, the groups often stated that they had difficulty finding the appropriate case, communicating with the patient, and finding resources related to the diagnosis, and that difficulty in bringing the group members together, unjust distribution of tasks, clashes of ideas within the group, presence of group members who failed to fulfill their duties and responsibilities, communication problems and individual disputes have made the process more difficult. An example view is as follows:

First, we had small problems finding the case. After we found the case, communicating with the patient was very challenging. This is because the patient declined the interview, stating that she had undergone major surgery.

Upon our insistence, it was accepted by the patient and the patient relatives. We had difficulty in providing training and carrying out interventions. We also had trouble finding resources while researching about the disease. There was also a bit of a lack of communication, so some friends divided into groups could not perform their duties. (G6)

Achievements

The groups mostly stated that they learned how to make an effective presentation and research, the things that should be considered when preparing a presentation, they have overcome stage fright, had their self-confidence increased, understood the importance of nursing care and education, acquired permanent knowledge by putting theoretical knowledge into practice, and gained experience. An example view is as follows:

First, we all had the opportunity to take the stand. We've somewhat controlled our excitement on this issue. Our self-confidence has increased. We don't think we'll be prejudiced when we make any presentations from now on... We believe that we have adequate knowledge about the things to be considered when making research, the required approach when providing care for a patient, as well as the case we were investigating. (G12)

Reactions

Some of the groups involved in the case presentation stressed that the reactions of the case (patient) and/or participants during the interviews affected this process, which is important for this process. This was stated by some groups in their following views:

We were demoralized by the patient's statement that he was very tired because he was 80 and just underwent by-pass surgery. However, the patient was very interested in us, and he was responding to the questions we asked and participating in our training. We had a communication problem during our first interview, but the patient agreed to an interview at our insistence. After that, we

didn't have any problems since both the patient and the patient's relatives were paying attention. (G4)

The participants liked our presentation. Except a few negative reviews from our instructors, we received generally positive feedback. In addition, the participants stated that we are interested in our case individually, that we made a great effort on the presentation, and we believe that our future presentations will be better. (G3)

Theme 2: Case Presentation in Nursing Practices

Most of the groups stated that the inclusion of case presentations in Surgical Diseases Nursing and in other application domains of the department of nursing is necessary for Surgical Diseases Nursing and that its inclusion in other application areas of the department of nursing will provide competence in this regard. This topic was explained in two sub-themes under the headings of Surgical Requirement and Competency.

Surgical Requirement

The groups expressed that requirements for Surgical Diseases Nursing include the presentation of a surgical case, investigating and learning a surgical case in detail, the opportunity to watch other surgical case presentations, the fact that case presentations summarize the semester, acquiring detailed knowledge on the disease, case, patient care and training, and understanding of the importance of nursing care. An example view is as follows:

In general, we can express that case presentations help us develop ourselves. It allows us to look at the subject from different perspectives and helps us learn the aspects of surgical diseases that we do not know. We discuss the variety of cases. Even though the presentation, we see different diagnoses and acquire new information... Case presentations are really important, even essential for Surgical Diseases Nursing and nursing. (G2)

Competency

Some of the groups expressed in the interviews that the use of case presentations in other areas of nursing practice will make them competent, the educational and instructive role of case presentations will contribute to the process of becoming a nurse and combining theoretical knowledge with case practice will have a permanent place in memory. An example view is as follows:

Since we have now learned, case presentations will help us learn about different areas. This will allow us to be better-equipped nurses having adequate knowledge. So we believe, its use will provide us competence in all areas of nursing. (G9)

Theme 3: A Good Case Presentation

In the theme of A Good Case Presentation, most groups explained this theme with two sub-themes, expressing that an effective care will result in an effective presentation, and there are specific characteristics that a student must have in order to be competent in this regard.

An Effective Care - An Effective Presentation

Most of the interviewed groups reported that a detailed history of the case, a nursing care planned in accordance with the patient's needs, an effective presentation supported by audiovisual materials, and the group's knowledge of the case is necessary for a case presentation. Example group views on this issue are as follows:

After analyzing a good and detailed history, appropriate nursing diagnoses should be made in accordance with the patient's needs, and nursing interventions for these diagnoses should be strictly patient-specific. Presentation slides should emphasize the effective care provided and should be supported by visuals, and the presentation should be made in a fluent manner... It is important to be aware of everything about the patient, the group should know the case well and provide effective care, and most importantly, the group should present the case in fluent and effective language... (G1)

Student Characteristics

Most of the groups interviewed reported that students who will make a presentation should have presentation skills, should know the subject well, should have advanced communication skills, should evaluate the patient correctly, should be able to use NANDA effectively, should know all aspects of the subject to be presented, should be competent in clinical practice, should have adequate knowledge, should be self-confident, articulate, and should make eye contact with the participants for a good case presentation. Group view examples on this issue are as follows:

First, a nurse should be able to get a detailed history. A nurse must have the ability to investigate and question. A nurse should know nursing diagnoses. A nurse should know how to diagnose a case. In addition, a nurse should also be able to speak in public and have a good command of the language. A nurse should have adequate knowledge about the disease he/she will present, use effective materials, influence the audience with gestures and mimics, should not talk too fast, should make eye contact with the audience, and should be able to articulate compatible with the slides. A nurse must have a curious, willing, and exploring spirit, because an action that requires significant labor cannot be performed unwillingly. (G13)

DISCUSSION

In this study, the application of CBL lasted 10 weeks, including 8 weeks of preparation and 2 weeks of presentation. There are various data in the literature on the duration of implementation of the CBL technique. In systematic research of studies conducted by health-related disciplines, the minimum and maximum periods of the CBL process were to be 2 hours and one year, respectively (15). In the interviews, groups often stated that group work contributes to their learning and the development of their social skills. Dupuis and Persky showed that CBL is much more effective in improving students' communication skills and leads to higher student participation compared to traditional methods (16). Similarly, Razzouk and Jhonson found that compared to the narrative-based method, CBL is more effective in developing students' attention individually, confidence in themselves, and satisfaction with the course, and leads to higher learning outcomes, more positive behavior, and is more effective in learning as a team (17). The results of studies on CBL support the findings of this study.

As part of the research, students stated that they learned how to make an effective presentation and research, the important points to be considered when preparing a case presentation, understood the importance of nursing care and education and gained experience, realized their shortcomings and mistakes after a case presentation. Brooke reports that CBL improves students' Socratic dialog and critical thinking skills (10). Similarly, many studies have shown that CBL improves high-level thinking skills (9, 18, 19). In this context, it is believed that CBL will contribute to the cognitive, affective, and social development of nursing students.

Interviewed groups reported that a detailed history of the case, nursing care planned in accordance with the patient's needs, an effective presentation supported by audiovisual materials, and the group's knowledge of the case are necessary for a case presentation. A study by Yoo and Park concluded that the objective and subjective problem-solving skills of nurses who received education by CBL were higher than those who received education with classical teaching techniques (13). In their study, Stjernquist, and Crang-Svalenius stated that CBL facilitated problem-based learning and understanding, and developed the clinical problem-solving skills of the students significantly (20). Indeed, Peiman *et al.* have described the CBL as a way to integrate basic sciences and clinical sciences for health education (21). From this perspective, CBL can be considered an important teaching technique in terms of nursing education in integrating theoretical knowledge into nursing practice, improving students' problem-solving skills, and internalizing the nursing process.

In the study, students expressed that they had overcome stage fright with the experience of CBL presentation, felt that their subsequent presentations would be more successful, and increased their academic self-confidence. Thistlethwaite *et al.* state that the CBL keeps student interests and motivations alive by ensuring the highest level of student participation (15). Ertmer *et al.* report that students are interested in the courses with the CBL method, and that their perception regarding the benefits of CBL is increasing over time (22). In addition, students have noted that the experience of CBL presentation was significantly useful for them in preparing for the profession. In line with the study findings, some studies of CBL states that the use of real-life cases in the CBL process arouses the interest and curiosity of students (23,24), increases their participation in the course (10, 25), increases students' opportunity to combine theory and practice while working on cases (26), facilitates their learning (27,28), drives students to become aware of their shortcomings and investigate further (29,30) and all of these increases the experience of students and prepares them for the profession (20, 31).

Within the scope of the findings obtained in the study, in addition to the factors facilitating the process during the case presentation experience, the student groups stated that they learned how to prepare a case presentation and make an effective presentation and research, overcame their stage fright, and that their self-confidence has increased, they understood the importance of nursing care and education, gained experience. As a result, it was concluded that the use of case-based learning techniques and group work methods together contributed to the process of integrating theoretical knowledge with practice. This study provides evidence that the CBL approach can improve the professional skills of students. In this context, teaching and learning activities should be organized to include different stimulants, learning materials should be related to real life, and should prepare students for situations that will be encountered in everyday life. Moreover, the groups stated that the inclusion of case presentations in Surgical Diseases Nursing practice is necessary for Surgical Diseases Nursing and that its inclusion in other areas of practice of the department of nursing will provide competence in this regard. A comprehensive literature review conducted by McLean (2016) reports that there were 70 case-based studies associated with health disciplines, of which only three were conducted in the field of nursing. For this reason, it is recommended to expand the use of CBL practices and conduct case-based studies in the field of nursing (11).

Acknowledgments: We would like to thank the students in our sample group who devotedly participated in the group work during the research process and ensured that the study was carried out.

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

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

Ethical Approval: Prior to the research, approval of the Adiyaman University's Non-interventional Clinical Research Ethics Committee (decision no.2019/2019/1-10), written permissions of the University's School of Health Directorate and the Department of Nursing, and verbal and written informed consent of all students in the focus group interviews were obtained in order to conduct the study.

REFERENCES

1. Sarıgöl Ordin Y, Bilik Ö, Turhan Damar H, Çelik B. The learning experiences of nursing students in surgical clinics reflected in reflection reports. *Journal of Qualitative Research in Education*. 2018;6(3):1-15.
2. Kaptı S, Senemoğlu N. Vak'aya dayalı öğretim programının etkililiği. *İlköğretim Online*. 2015;14(3):899-913.
3. Elksnin LK. Use of the case method of instruction in special education teacher preparation programs: A preliminary investigation. *Teacher Education and Special Education: The Journal of the Teacher Education Division of the Council for Exceptional Children*. 1998;21(2):95-108.
4. Smith G. The use and effectiveness of the case study method in management education- A critical review. *Management Education and Development*. 1987;18(1):51-61.
5. Vaka Temelli Eğitim Kitabı. 1. Baskı. Ankara, 2013. p. 4-8. https://www.unicef.org/turkey/media/5466/file/VAKA%20TE-MELL%C4%B0%20E%20C4%9E%C4%B0T%C4%B0M%20K%C4%B0TABI%20_%20Kas%C4%B1m%20202013.pdf.
6. Kantar LD, Massouh A. Case-based learning: What traditional curricula fail to teach. *Nurse Education Today*. 2015;35(8):8-14.
7. Williams B. Case-based learning-a review of the literature: Is there scope for this educational paradigm in prehospital education? *Emergency Medicine Journal*. 2005;22(8):577-581.
8. Majeed F. Effectiveness of case-based teaching of physiology for nursing students. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2014;9(4):289-292.
9. Bowe CM, Voss J, Thomas Aretz H. Case method teaching: An effective approach to integrate the basic and clinical sciences in the preclinical medical curriculum. *Medical Teacher*. 2009;31(9):834-841.
10. Brooke SL. Using the case method to teach online classes: Promoting socratic dialogue and critical thinking skills. *International Journal of Teaching and Learning in Higher Education*. 2006;(18):142-149.
11. McLean SF. Case-based learning and its application in medical and health-care fields: A review of worldwide literature. *Journal of Medical Education and Curricular Development*. 2016;(3):39-49.
12. Noohi E, Karimi-Noghondar M, Haghdoost A. Survey of critical thinking and clinical decision making in nursing student of Kerman University. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2012;17(6):440-444.
13. Yoo M-S, Park J-H. Effect of case-based learning on the development of graduate nurses' problem-solving ability. *Nurse Education Today*. 2014;34(1):47-51.
14. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*. 2006;3(2):77-101.
15. Thistlewaite JE, Davies D, Ekeocha S, Kidd, JM, MacDougall, C, Matthews, P et al. The effectiveness of case-based learning in health professional education. A BEME systematic review. BEME guide number 23. *Med Teach*. 2012;34:421-444.
16. Dupuis RE, Persky AM. Use of case-based learning in a clinical pharmacokinetics course. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2008;72(2):1-7.
17. Razzouk R, Johnson TE. Case studies' effect on undergraduates' achievement, attitudes, and team shared mental models in educational psychology. *Educational Technology Research and Development*. 2013;61(5):751-766.
18. Miri B, David B-C, Uri Z. purposely teaching for the promotion of higher-order thinking skills: A case of critical thinking. *Research in Science Education*. 2007;37(4):353-369.
19. Noblitt L, Vance DE, DePoy Smith ML. A comparison of case study and traditional teaching methods for improvement of oral communication and critical-thinking skills. *J Coll Sci Teach*. 2010;39(5):26-32.
20. Stjernquist M, Crang-Svalenius E. Problem based learning and the case method-medical students change preferences during clerkship. *Medical Teacher*. 2007;29(8):814-820.
21. Peiman S, Mirzazadeh A, Alizadeh M, Mortaz Hejri S, Najafi MT, Tafakhori A, et al. a case based-shared teaching approach in undergraduate medical curriculum: A way for integration in basic and clinical sciences. *Acta Med Iran*. 2017;55(4):259-264.
22. Ertmer PA, Newby TJ, MacDougall M. Students' responses and approaches to case-based instruction: The role of reflective self-regulation. *American Educational Research Journal*. 1996;33(3):719-752.
23. Cornely K. The use of case studies in an undergraduate biochemistry course. *Journal of Chemical Education*. 1998;75(4):475-478.
24. Jalgaonkar SV, Sarkate PV, Tripathi RK. Students perception about small group teaching techniques: Role play method and case based learning in pharmacology. *Education in Medicine Journal*. 2012;4(2):13-18.
25. Lee K, Choi I. Learning classroom management through web-based case instruction: implications for early childhood teacher education. *Early Childhood Education Journal*. 2008;35(6):495-503.
26. Çelik S, Çevik YD, Haşlamam T. Reflections of prospective teachers regarding case-based learning. *Turkish Online Journal of Educational Technology*. 2012;(3):64-78.
27. Curran VR, Sharpe D, Forristall J, Flynn K. Student satisfaction and perceptions of small group process in case-based interprofessional learning. *Medical Teacher*. 2008;30(4):431-433.
28. Jhaveri KD, Chawla A, Shah HH. Case-based debates: An innovative teaching tool in nephrology education. *Renal Failure*. 2012;34(8):1043-1045.
29. Butler MB, Lee S, Tippins DJ. Case-based methodology as an instructional strategy for understanding diversity: Preservice teachers' perceptions. *Multicultural Education*. 2006; 13:20-26.
30. Weil S, McGuigan N, Kern T. The usage of an online discussion forum for the facilitation of case-based learning in an intermediate accounting course: A New Zealand case. *Open Learning: The Journal of Open, Distance and e-Learning*. 2011;26(3):237-251.
31. Ciraj AM, Vinod P, Ramnarayan K. Enhancing active learning in microbiology through case based learning: Experiences from an Indian medical school. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2010;53(4):729-733.

Inflammation in Chronic Psychiatric Patients: Neutrophil/Lymphocyte Ratios, Platelet/Lymphocyte Ratios, and Mean Platelet Volume

Kronik Psikiyatrik Hastalarda Enflamasyon: Nötrofil/Lenfosit Oranları, Trombosit/Lenfosit Oranları ve Ortalama Trombosit Hacmi

Figen Unal DEMİR¹, Filiz OZSOY¹, Esmâ Akpınar ASLAN¹

¹ Gaziosmanpaşa University School of Medicine, Clinic of Psychiatry, Tokat, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı ruhsal hastalık tanısı olan ve yatarak tedavi gören hastaların nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), kırmızı kan hücre dağılımı (RDW) ve lökosit hücre düzeylerini sağlıklı kontroller ve bir birleri ile karşılaştırarak incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza 600 kişi dâhil edildi. Hasta grubu olarak 500 kişi, sağlıklı kontrol grubu olarak 100 kişi alındı. Hastaların DSM-5 kriterlerine göre tanıları sırası ile; 174 (%34.8) şizofreni, 105 (%21) yaygın anksiyete bozukluğu, 72 (%14.4) bipolar affektif bozukluk, 70 (%14) majör depresif bozukluk, 36 (%7.2) uyum bozukluğu, 21 (%4.2) şizoaffektif bozukluk ve 18 (%3.6) diğer psikiyatrik hastalıklar idi. Tüm katılımcıların demografik veri formu ve laboratuvar parametreleri için hemogram testleri alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza katılanlardan; 315 (%52.5) kişi kadın, 285 (%47.5) kişi erkekti. Yaşları 18-65 arasında değişmekle birlikte, ortalaması 39.6±15.22 idi. Laboratuvar parametrelerinin dağılımı incelendiğinde; hemoglobin, platelet, monosit, kan platelet dağılım genişliği (PCT), RDW-standart sapma üzerinden yüzdeli hesabı (RDW-CV) değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Sırası ile p değerleri; 0.082, 0.214, 0.526, 0.082, 0.771 idi). Hastaların lenfosit, eozinofil, bazofil, ortalama platelet hacmi (MPV), alyuvarlar hücre boyutunun standart sapma olarak hesabı (RDW-SD) değerleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında yüksek olarak hesaplandı (sırası ile p değerleri; 0.002, 0.003, <0.001, <0.001, 0.003 idi). NLO ve PLO hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre düşüktü (sırası ile p değeri her iki ölçüm için de <0.001).

Sonuç: Çalışmamızda kronik ruhsal hastalığı olan bireylerin bazı enflamasyon parametrelerinin sağlıklı kontrollerden farklı olduğu saptanmıştır. Ancak enflamasyon parametrelerinin ruhsal hastalıklar ile olan ilişkisini daha iyi ortaya koyabilmek için prospektif nitelikte daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bipolar Bozukluk, İnflamasyon, Nötrofil/Lenfosit oranları, Platelet/Lenfosit oranları, Şizofreni

Abstract

Objective: The aim of this study was to examine the Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratios (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV), red blood cell distribution width (RDW) and leukocyte cell levels of inpatients with mental illness by comparing them with each other and healthy controls.

Materials and Methods: A total of 600 people were included in our study, 500 of whom were taken as the patient and 100 as the control group. The diagnosis of patients according to DSM-5-Criteria were 34.8% Schizophrenia, 21% had Generalized-Anxiety-Disorder, 14.4% had Bipolar-Affective-Disorder, 14% had Major-Depressive-Disorder, 7.2% had Adjustment-Disorder, 4.2% had Schizoaffective-Disorder, 3.6% had other psychiatric illnesses.

Results: It was seen that hemoglobin, platelet, monocyte, blood platelet distribution (PCT), percentage account of RDW (RDW-CV) did not have statistically significant differences between groups (p values were 0.082, 0.214, 0.526, 0.082, 0.771, respectively). The lymphocyte, eosinophil, basophil, MPV, standard deviation of RDW (RDW-SD) were higher compared with healthy controls (p values were 0.002, 0.003, <0.001, <0.001, 0.003, 0.003, respectively). NLR and PLR were low in the patient group compared to healthy controls (p<0.001).

Conclusion: It was found that some of the inflammation parameters of chronic with mental illness were different from those of healthy controls. However, further prospective studies are needed to better reveal the relationship between inflammatory parameters and mental illnesses.

Keywords: Bipolar disorder, Inflammation, Neutrophil/lymphocyte Ratios, Platelet/lymphocyte Ratios, Schizophrenia

Yazışma Adresi: Filiz ÖZSOY, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Kliniği, Tokat, Türkiye

Telefon: +905059231982 **e-mail:** flzkoseoglu82@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8258-260, 0000-0002-5198-8827, 0000-0003-4714-6894

Geliş tarihi: 13.06.2022

Kabul tarihi: 31.08.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1127281

INTRODUCTION

Inflammation occurs as a response to infection, stress, harmful chemicals, and tissue damage (1). Inflammation both protects the body against harmful effects and also damages as in autoimmune and infectious diseases. Similarly, inflammation in Central Nervous System (CNS) has both neuroprotective and neurotoxic effects (2). A number of signals that are activated by the immune system with the effect of internal or external stress factors activate pro-inflammatory or anti-inflammatory cytokines. In this way, inflammation has either harmful or beneficial effects (3). Whether inflammation will be harmful or protective is also linked to the genetic variations and environmental factors (4). It has been reported in recent years that the changes of markers associated with inflammation play roles in psychiatric diseases (4-8). Chronic inflammation was shown to play roles in many psychiatric diseases like Generalized Anxiety Disorder (GAD), Major Depressive Disorder (MDD), and Schizophrenia (3-5).

Markers like Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) are partially new markers which may be evaluated with simple blood test and which is shown to be highly informative in showing chronic low-grade inflammation. Also, values like leukocytes (eosinophils, monocytes, basophils, neutrophils, and lymphocytes), and red blood cell distribution width (RDW), which can also be measured with simple blood analysis, are the new markers in showing systemic inflammatory response. NLR can easily be measured by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes, and PLR can easily be calculated by dividing the number of platelets by the number of lymphocytes (6,7).

Studies were conducted in the literature on markers such as NLR and PLR in psychiatric diseases (8-15). However, no studies were detected in the literature review examining NLR, PLR, RDW, Mean Platelet Volume (MPV), and leukocyte together in chronic psychiatric patients. Based on this, we aimed to examine the NLR, PLR, RDW and leukocyte cell levels of patients with any psychiatric disease that required in-hospital treatment according to the DSM-5 Criteria by comparing them each other and with healthy controls.

MATERIALS AND METHODS

Ethical Approval

The study was conducted in line with the Helsinki Declaration and with the approval of the Non-Interventional Local Ethics of Gaziosmanpaşa University School of Medicine.

Clinical Samples

Inclusion and Exclusion Criteria

The study was planned in a retrospective fashion. Patients who were hospitalized for treatment in Tokat Mental Health and Diseases Hospital Psychiatric Ward between 01.01.2018 and 31.12.2019 were included in the study. Patients with psychiatric disease, aged between 18 and 65, requiring in-hospital treatment according to DSM-5 Criteria (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder) were included. Patients with poor general condition, chronic disease requiring medical treatment, patients with renal-liver dysfunction, alcohol-substance use disorders, and those with personality disorders were excluded from the study. Patients who met the diagnostic criteria of metabolic syndrome, patients with known malignancies, those with inflammatory diseases like Behcet's Disease, patients with local and/or systemic inflammatory diseases were not included in the study. A total of 100 people who did not have previous or current psychiatric diseases requiring treatment, and those who matched the patient group in terms of demographic data were included in the study as the healthy control group.

The sociodemographic data form that was completed during the psychiatric interviews of all participants was recorded. Then, the full blood count values on the day when the participants were hospitalized in the ward, before their psychiatric treatments started, and when they were fasting were examined.

Data Collection Tools

Sociodemographic Data Form: It contains the demographic data, such as age, marital status, education level, working status, and economic status. It also includes clinical evaluation questions, such as whether there is previous in-hospital treatment in psychiatric clinic, psychiatric illness requiring treatment in the family, and whether there is alcohol or smoking use.

Laboratory Samples

The blood samples taken from antecubital veins after 12-hour fasting that were stored in tubes with EDTA were examined from all participants. Beckman Coulter LH 750 Analyzer (Impedance Method) was used for full blood count. The distribution of hemoglobin, hematocrit, white sphere, neutrophil, lymphocyte, eosinophil, monocyte, basophil, platelet, red blood cell distribution (RDW), Mean Platelet Volume (MPV), blood platelet percentage (PCT) were recorded. Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) were calculated manually from hemogram results.

Statistical Analysis

The ready-made statistical software SPSS for Windows 20 Package Program (Statistical Package for Social Sciences for Windows 20) was used to evaluate the data obtained from the participants. Descriptive analyses were made to collect data about the general characteristics of the participants. Data for continuous variables are presented as mean \pm standard deviation, or median and quarterly values. Data for categorized variables are given in the form of n (%).

The qualitative variables of the study were demographic data, such as age, marital status, educational status, working status, and economic condition. Cross-table and Chi-Square Tests were used to evaluate whether there were relations between qualitative variables. Quantitative variables were the results of the full blood count. When the mean values of quantitative variables between the groups were compared, the Mann Whitney U-test, or Kruskal Wallis Test when parametric assumptions were not met; and the Difference between Two Mean Values, and One-Way Variance Analysis were used when parametric assumptions were met. Pearson Correlation Analysis was used for the relations between quantitative variables. The p values calculated

in our study were considered statistically significant when they were smaller than 0.05.

RESULTS

A total of 600 people were included in our study, 500 of whom were taken as the patient group, and 100 as the healthy control group. All patients who had psychiatric diagnosis according to DSM-5 Criteria, receiving in-hospital treatment in our clinic within a one-year period were included in the study. The diagnosis of the patients according to DSM-5 Criteria were; 174 patients (34.8%) Schizophrenia, 105 patients (21%) Generalized Anxiety Disorder, 72 patients (14.4%) Bipolar Affective Disorder, 70 patients (14%) Major Depressive Disorder, 36 patients (7.2%) Adjustment Disorder, and 21 patients (4.2%) Schizoaffective Disorder. A total of 18 patients (3.6%) had other psychiatric illnesses, Alzheimer's Disease, behavioral disorder, Obsessive Compulsive Disorder, and conversion disorder. When the general characteristics of the participants were examined, it was seen that 315 (52.5%) were female, and 285 (47.5%) were male, ranging in age between 18 and 65, with an average of 39.6 (Standard deviation=15.22). The demographic characteristics of the participants are given in **Table 1**.

Table 1. Sociodemographic data analysis of the participants

	Patient Group (n=500) N (%)	Healthy Control Group (n=100) N (%)	p
Age (Mean \pm SD)	41.3 \pm 15.53	33.78 \pm 12.17	<0.001
Gender (Male/Female)	260/240 (%52/48)	55/45 (%55/45)	>0.05
Marital status			
Single/Married	145/320(%29/64)	30/70(%30/70)	>0.05
Educational Status			
Primary school grad.	248 (%49.6)	50 (%50)	
High school grad.	124 (%24.8)	25 (%25)	>0.05
University grad.	128 (%25.6)	25 (%25)	
Diagnosis of patients			
Schizophrenia	174 (%34.8)	-	
GAB	105 (%21)	-	
BAB	72 (%14.4)	-	
MDB	70 (%14)	-	
Adjustment Disorder	36 (%7.2)	-	
Schizoaffective Disorder	21 (%4.2)	-	
Other psychiatric diseases	18 (%3.6)	-	

Abbreviations given in the table: GAD: Generalized Anxiety Disorder, BAB: Bipolar Affective Disorder, MDD: Major Depressive Disorder. The healthy control group did not have any psychiatric disease or additional medical disease currently or in their history. Chi-Square Test was used in calculations.

When the distributions of the laboratory parameters were examined, it was seen that hemoglobin, platelet, monocyte, blood platelet distribution width (PCT), percentage calculation over standard deviation of red blood cell distribution width (RDW-CV) were not different between groups at statistically significant levels ($p=0.082, 0.214, 0.526, 0.082, 0.771$, respectively). Lymphocyte, eosinophil, basophil, Mean Platelet Volume (MPV), cell size calculated as red blood cell distribution width-standard deviation (RDW-SD) values were high compared with healthy controls ($p=0.002, 0.003, <0.001, <0.001, 0.003, 0.003$, respectively). Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio were low in patient group compared to healthy controls ($p<0.001$ for both measurements). The distribution of quantitative variables calculated with the Mann Whitney U-test of the participants is given in **Tables 2** and **3**.

DISCUSSION

In our study, the NLR, PLR, RDW and leukocyte cell levels of patients with any psychiatric disease requiring in-hospital treatment according to DSM-5 Criteria were examined by comparing these values with each other and with those of healthy controls. In the

evaluation of all patients together, low levels of NLR, PLR, white sphere, erythrocyte, neutrophil, hematocrit and RDW were detected. Lymphocyte, eosinophil, basophil, Mean Platelet Volume (MPV), standard deviation of red blood cell distribution width (RDW-SD) were calculated to be higher in patients.

In our study, NLR were found to be low in the patient group compared to healthy controls. In a study conducted on patients with schizophrenia, NLR was calculated to be higher than the healthy control group. In this study, sixty-four patients with schizophrenia and 61 healthy control individuals were compared. The neutrophil ratios and NLRs of the patients were found to be high than healthy controls. With this result, it was pointed out that inflammation plays very important roles in the pathogenesis of schizophrenia (14). In the literature, in a study that compared schizophrenia and bipolar disorder patients with each other and healthy controls, NLR was high in both groups of diseases compared to the healthy controls. Also, neutrophil values were high in schizophrenia patients and lymphocyte values were low in both diseases (15). In a study conducted on Obsessive Compulsive Disorder (OCD) patients, it was found that patients had high NLR than healthy controls (16). Another study found

Table 2. Distribution of quantitative variables of the participants

	Patient Group (n=500) Mean±SD	Healthy Control Group (n=100) Mean±SD	p
Hemoglobin	13.65±1.79	14.01±1.82	0.082
Hematocrit	40.54±4.70	42.08±4.77	0.004*
White sphere	7.54±2.22	8.38±2.44	0.001*
Platelet	246.46±69.55	256.18±65.54	0.214
Neutrophil	4.26±1.81	5.37±2.29	<0.001*
Lymphocyte	2.5±0.83	2.21±0.8	0.002*
Monocyte	0.56±0.19	0.58±0.37	0.526
Eosinophil	0.18±0.16	0.13±0.1	0.003*
Basophil	0.04±0.02	0.03±0.02	<0.001*
MPV	10.51±1.09	9.32±1.27	<0.001*
RBC	4.71±0.52	4.99±0.51	<0.001*
RDW	12.39±2.18	13.35±2.43	<0.001*
PCT	0.26±0.11	0.24±0.06	0.082
RDW-SD	42.04±3.57	40.91±2.79	0.003*
RDW-CV	13.34±1.46	13.3±1.36	0.771
NLR	1.88±1.09	3.04±2.12	<0.001*
PLR	8.01±3.96	11±4.89	<0.001*

Abbreviations given in the table: MPV: Mean Platelet Volume, RBC: Red Blood Cell, RDW: Distribution range of red blood cells, PCT: Blood platelet distribution width; RDW-SD: Standard deviation value of cell size of red blood cells, RDW-CV: Percentile value of cell size of red blood cells over standard deviation, NLR: Neutrophil-Lymphocyte Ratio, PLR: Platelet-Lymphocyte Ratio, Mean±SD: Mean±Standard Deviation. Mann Whitney U-test was used in the calculations. * $p<0.05$.

Table 3. Laboratory markers according to diagnoses

	Schizophrenia (N=174)	Generalized Anxiety Disorder (N=105)	Bipolar Disorder (N=72)	Major Depressive Disorder (n=70)	Other psychiatric diseases	p
Hemoglobin	13.69±1,64	13,74±1,74	13,29±1,94	13,95±1,7	13,63±2,06	0.444
Hematocrit	40.38±4.47	40.79±4.8	40.11±4.81	41.26±4.52	40.44±5.29	0.772
Platelet	251.64±73.11	238.91±67.2	236.53±69	254.41±68	246.96±67	0.538
RDW	12.15±2.29	12.61±2.41	12.83±2.04	12.28±2	12.3±1.9	0.334
RDW-SD	42.44±3.72	41.31±3.24	42.29±3.48	41.59±3.34	42.07±3.76	0.262
RDW-CV	13.32±1.21	13.15±1.28	13.814±2.01	13.13±1.01	13.32±1.72	0.098
MPV	10.47±1.32	10.6±1.04	10.63±0.87	10.54±0.86	10.32±0.94	0.547
RBC	4.66±0.53	4.75±0.53	4.75±0.44	4.78±0.5	4.69±0.56	0.578
Eosinophil	0.17±0.2	0.19±0.14	0.2±0.15	0.19±0.15	0.16±0.11	0.784
Basophil	0.04±0.2	0.04±0.02	0.04±0.02	0.04±0.02	0.04±0.02	0.518
Monocyte	0.59±0.19	0.52±0.16	0.57±0.23	0.54±0.18	0.55±0.07	0.130
PCT	0.26±0.07	0.26±0.07	0.26±0.07	0.26±0.07	0.26±0.07	0.733
NLR	1.8±0.71	1.85±0.96	2.06±1.13	1.67±0.76	2.08±1.83	0.223
PLR	7.95±3.44	7.75±3.89	8.11±3.61	7.61±3.16	8.59±5.7	0.741
White sphere	6.05-9.28 [7.53]	5.82-8.47 [6.85]	5.48-8.49 [7.27]	5.56-9.34 [6.42]	6.27-8.18 [7.29]	0.328*
Neutrophil	3.32-5.32 [3.89]	2.9-4.9 [3.62]	2.64-5.38 [3.85]	2.64-4.91 [3.4]	3.08-5.21 [3.82]	0.328*
Lymphocyte	2.03-3.02 [2.46]	1.94-2.78[2.38]	1.69-2.8 [2.36]	1.92-2.87 [2.39]	1.96-3.06 [2.47]	0.520*

Abbreviations given in the table: MPV: Mean Platelet Volume, RBC: Red Blood Cell, RDW: Distribution range of red blood cells, PCT: Blood platelet distribution width; RDW-SD: Standard deviation value of cell size of red blood cells, RDW-CV: Percentile value of cell size of red blood cells over standard deviation, NLR: Neutrophil-Lymphocyte Ratio, PLR: Platelet-Lymphocyte Ratio, Mean±SD: Mean±Standard Deviation. *Mann Whitney U-test, Significance of Difference between Two Averages Test was used in the calculations.

that NLR was much higher if OCD was accompanied by widespread anxiety disorder (17). Contrary to all these studies, a study conducted on patients with major depressive disorder over the age of sixty in the literature, it was reported that the NLR was low in the first late-term depressive disorder attack; however, the same low levels did not continue in recurrent attacks (18). In another similar study, thirty-six adolescents with bipolar disorder were examined for inflammatory parameters. No differences were detected between healthy controls and patients in terms of NLR (19). Similarly, in our study, NLRs were calculated to be low in all patients when compared with healthy controls. Although no statistically significant differences were detected when individual diseases were examined, the highest rates were found in patients with bipolar disorder, followed by common anxiety disorder, schizophrenia, and major depressive disorder, respectively.

In our results, PLR was calculated as low in patients, similar to NLR. It was found in study in the literature that PLR was higher in patients with severe depression

with psychotic features than in other depression types. The same difference was not obtained in NLR (20). In a study conducted on bipolar disorder patients, NLR and PLRs were found to rise during manic period. In depressive period; however, no such elevation was found (21). NLR and PLRs were found to be higher in schizophrenia patients in both attack and remission periods (22). In a study conducted with adolescents, no differences were detected in PLR in patients with depressive disorder compared to healthy controls (23). In our results, PLRs of the entire patient group was lower compared to healthy controls. When all patient groups were compared, it was found that the lowest depressive disorder was in the patient group, followed by common anxiety disorder and schizophrenia. The highest rates were detected in patients with bipolar disorder.

Few studies were conducted in the literature on Mean Platelet Volume (MPV), which is an inexpensive and easily measurable indicator of chronic inflammation, Red Blood Cell (RBC), Red Cell Distribution Width (RDW), and blood platelet distribution width

(PCT). The results found in the literature review were contradictory (24-27). In a study that examined laboratory parameters including MPV and RDW values of patients with attention deficit and hyperactivity disorders, no differences were detected between healthy controls and any blood parameters (24). In a study conducted on bipolar disorder patients, both MPV and PCT were found to be higher than in healthy controls. Also, neutrophil, lymphocyte, NLR, and PLR values were higher than in healthy controls (25). In another study, 30 patients with panic disorders were examined. As a result, MPV and RDW values of patients were found to be higher than in healthy controls (26). MPV values were low and RDW-CV and RDW-SD values were not different from healthy controls in another study conducted on panic disorder patients (27). In our study, it was found that RDW and RBC values of the patients were low compared to healthy controls of a similar nature to this study. MPV and RDW-SD were higher than healthy controls.

Monocyte and monocyte/lymphocyte ratios in psychiatric diseases were examined in fewer studies (21, 22). It was shown that monocyte and monocyte/lymphocyte ratios were elevated in patients with schizophrenia and bipolar disorder (21). In another similar study, it was seen that monocyte/lymphocyte ratios were higher in both remission and attack periods in patients with schizophrenia (22). In a study conducted on patients with depressive disorder, it was found that monocyte, monocyte/lymphocyte ratios were higher (28). In our study; however, the lymphocyte, eosinophil, and basophil levels of the patients were higher, and no differences were detected in monocyte, hemoglobin, and platelet values between the groups. Neutrophil, white sphere, and hematocrit values were found to be low. It was shown that chronic psychiatry patients could have anemia compared to the general population (29). Hematocrit, Red Blood Cell (RBC), and Red Blood Cell Distribution Width (RDW) values were low, which was a result we had expected.

Our results must be evaluated with some limitations in mind; first of all which are the retrospective design of the study. The other limitation is the relatively inadequate number of sampling. The fact that the drugs (e.g. valproic acid, lithium, carbamazepine, antidepressant) used by the patients were ignored was an important limitation. Failure to record the duration of illness creates limitations. Also, the lack of the examination of some parameters, such as C-Reactive Protein and inflammatory cytokines can be considered among the limitations of the study. These limit the generalization and interpretation of our results. Further study are needed with larger sampling groups in order for our findings to gain importance.

Conclusion; we examined some of the inflammation parameters of patients who had any psychiatric disease requiring in-hospital treatment by comparing these with each other and with healthy controls. Although white sphere, erythrocyte, neutrophil, hematocrit, and Red Blood Cell (RDW) levels of patients were low; lymphocyte, eosinophil, basophil, Mean Platelet Volume (MPV), standard deviation of cell size of Red Blood Cells (RDW-SD) were high. NLR and PLR were low in the patient group. Further prospective studies are needed to reveal the relation of inflammation parameters with psychiatric diseases better.

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

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

Ethics Committee Approval: The study was conducted in line with the Helsinki Declaration and with the approval of the Non-Interventional Local Ethics Committee of Gaziosmanpasa University School of Medicine (Date: 11.06.2020; Number: 83116987-269).

Author Contribution: All authors contributed equally to the article.

REFERENCES

- Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. New York, London: Garland Science/Taylor & Francis Group; 2016.
- Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Mehl E. Dual role of inflammation in CNS disease. *Neurology*. 2007;68:58-63.
- Yuan N, Chen Y, Xia Y, Dai J, Liu C. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry*. 2019;9:1-13.
- Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44:973-982.
- Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic, T. Inflammation in fear-and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacol*. 2017;42:254-270.
- Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014;36:217-221.
- Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96:228-233.
- Muneer A. Bipolar disorder: role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry Investig*. 2016;13:18-33.
- Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1437:57-67.
- Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14:732-742.
- Ayhan MG, Dağistan AA, Tanrikulu CŞ, Bozdoğan ŞY, Eren I. İntihar girişiminde bulunanlarda artmış nötrofil/lenfosit oranı. *Anatolian J Psychiatry*. 2019;20:305-312.

12. Ivković M, Pantović Stefanović M, Dunjić Kostić B, Jurišić V, Lačković M, Totić Poznanović S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicting sui-cide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. *Compr Psychiatry*. 2016;66:87-95.
13. Meydaneri GG, Meydaneri S. Can neutrophil lymphocyte ratio predict the likelihood of suicide in patients with major depression? *Cureus*. 2018;10:2510.
14. Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu S. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1999.
15. Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients—a retrospective file review. *Nordic J Psychiatr*. 2017;71:509-512.
16. Herdi O, Sayar-Akaslan D, İlhan RS, Çolak B, Duman B. Associations Between Subclinical Inflammatory Markers and OCD: A Retrospective Study. *Psychiatr Res*. 2020;2019:113065.
17. Özyurt G, Binici NC. The neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescent obsessive-compulsive disorder: Does comorbid anxiety disorder affect inflammatory response?. *Psychiatr Res*. 2019;272:311-315.
18. Arabska J, Łucka A, Magierski R, Sobów T, Wysokiński A. Neutrophil-lymphocyte ratio is increased in elderly patients with first episode depression, but not in recurrent depression. *Psychiatry Res*. 2018;263:35-40.
19. Binici NC, Güney SA, Emiroğlu FNİ. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios among adolescents with bipolar disorder: A preliminary study. *Psychiatry Res*. 2018;269:178-182.
20. Kayhan F, Gündüz Ş, Ersoy SA, Kandeğer A, Annagür BB. Relationships of neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Res*. 2017;247:332-335.
21. Inanlı I, Aydın M, Çaliskan AM, Eren I. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. *Nordic J Psychiatr*. 2019;73(6):372-379.
22. Özdin S, Böke Ö. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizophrenia. *Psychiatr Res*. 2019;271:131-135.
23. Usta MB, Aral A, Bozkurt A, Sahin B, Karabekiroglu K. Examination of neutrophil, platelet, and monocyte-lymphocyte ratios in adolescents with bipolar disorder-manic episode and depression. *Neurological Sci*. 2019;32:328-333.
24. Garipardic M, Doğan M, Bala KA, Mutluer T, Kaba S, Aslan O et al. Association of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders with mean platelet volume and vitamin D. *Med Sci Monit*. 2017;23:1378.
25. Mert DG, Terzi H. Mean platelet volume in bipolar disorder: the search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2057.
26. Asoglu M, Aslan M, Imre O, Kivrak Y, Akil O, Savık E et al. Mean platelet volume and red cell distribution width levels in initial evaluation of panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2435.
27. Gül IG, Eryılmaz G, Özten E, Sayar GH. Decreased mean platelet volume in panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1665.
28. Demircan F, Gözel N, Kılınc F, Ulu, R, Atmaca M. The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder. *Neurolog Ther*. 2016;5:27-33.
29. Korkmaz S, Yıldız S, Korucu T, Gundogan B, Sunbul ZE, Korkmaz H et al. Frequency of anemia in chronic psychiatry patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2737.

Eating Attitude in Multiple Sclerosis

Multipl Sklerozda Yeme Tutumu

Yılmaz İNANÇ¹, Celaleddin TURGUT², Tugba KAYA³

¹ Department of Neurology, Medical Faculty of Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş, Turkey

² Department of Psychiatry, Medical Faculty of Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş, Turkey

³ Expert Psychological Counselor, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmada Multipl skleroz (MS) hastalarında yeme tutumlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya 2017 McDonald kriterlerine göre MS tanısı olan 64 olgu yanı sıra yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer özellikli 64 sağlıklı gönüllü alındı. Tüm katılımcılara ayrıntılı nörolojik muayene yapılmış olup, yeme tutumu testi, Beck anksiyete ölçeği ve Beck depresyon ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Gruplar arasında Yeme Tutum Testi karşılaştırıldığında MS olanlarda YTT \geq 30 üzerindeki kişi sayısı 24 (%37.5) olduğu, kontrol grubunda bu sayı 14 (%21.8) olup, MS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. MS grubunu EDSS 3 ve altı ile EDSS 4 ve üzeri her iki grubu karşılaştırdığımızda YTT 30 puan üzeri hasta EDSS 3 ve altında 11 (%25), EDSS 4 ve üzeri 13 (68.5) hasta saptanmıştır. EDSS göre karşılaştırıldığında EDSS 4 ve üzeri olan grupta 30 puan alan hasta oranı daha fazla saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda MS hastalarında yeme bozukluğu sıklığı toplumdaki genel sıklığa oranla yüksek bulunmuştur. Bu oran ileri EDSS olan hastalarda istatistiksel olarak daha da anlamlılığa ulaşmıştır. MS hastalarının takiplerinde ve tedavi süreçlerinde atak tetikleyiciler arasında bazı vitamin mineral eksikliği olduğu da göz önüne alındığında yeme bozuklukları veya bozulmuş yeme davranışının varlığı önem kazanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Disabilite, Beslenme, Multipl skleroz, Yeme tutumu

Abstract

Objective: To examine attitudes to eating in multiple sclerosis (MS) patients.

Materials and Methods: The study included 64 cases diagnosed with MS according to the 2017 McDonald criteria and a control group of 64 healthy volunteers of similar age, gender, and education level. All the study participants underwent a detailed neurological examination and were then administered the Eating Attitudes Test (EAT), the Beck Anxiety Inventory (BAI), and the Beck Depression Inventory (BDI).

Results: In the comparisons between the groups of the EAT results, a score of \geq 30 was obtained by 24 (37.5%) MS patients and 14 (21.8%) of the control group. When the MS patients were compared in two groups according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of \leq 3 and \geq 4, an EAT score of \geq 30 was obtained by 11 (25%) patients with EDSS score \leq 3 and by 13 (68.5%) patients with EDSS \geq 4.

Conclusion: The frequency of eating disorders in the MS patients in this study was found to be higher than the overall frequency in the general population. This rate reached statistical significance in patients with high EDSS scores. When it is considered that some vitamin and mineral deficiencies are among the triggers of MS attacks, the presence of eating disorders or poor eating behaviour is important in the follow-up and treatment processes of MS patients.

Keywords: Disability, Eating attitude, Multiple sclerosis, Nutrition

Yazışma Adresi: Yılmaz İNANÇ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +905052210986 **e-mail:** drinancc@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-0423-0941, 0000-0002-9706-1322, 0000-0001-7718-7000

Geliş tarihi: 20.06.2022

Kabul tarihi: 08.07.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1132269

INTRODUCTION

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease of the central nervous system, in which there is inflammation, demyelination, and axon loss. There can be great variability in the course of the disease between patients, and despite significant advances in treatment having been recorded in recent years, MS continues to be one of the most common causes of neurological disability in young adults. Although the cause of the disease is not fully known, genetic, immunological, and environmental factors have been reported to contribute to the development of the disease. Several clinical phenotypes can be seen in patients, the most common of which are sensory and visual complaints. In addition, psychological dimensions of problems occur in multiple sclerosis patients. These patients could have physical, psychological and social problems. These include depression, anxiety, fatigue, insomnia, and pain. Nutrition, which is one of the environmental factors, plays an important role in both etiology and comorbid diseases (1,2).

Eating disorders are psychiatric disorders characterised by changes in eating behaviours, which emerge primarily in adolescents and young adults. Eating disorders are classified into three groups as anorexia nervosa, bulimia nervosa and other eating disorders. It is more common in Western countries, but its incidence is increasing in other countries. Studies have reported that it is more common in women than in men. Many factors such as genetic factors, sociocultural factors, psychological and biological factors (dopamine, leptin, serotonin level) cause the development of eating disorders. Especially the structural abnormalities in the brain and the development of autoantibodies directed to these eating-related regions show the importance of biological factors in this process. (3,4).

Disruption of the balance of the microbiota in the gut, changes in the composition of the microbiota and this disruption of the intestinal barrier due to conditions chronic inflammatory diseases such as MS paves the way for the development (5).

Eating disorders may initially be misdiagnosed and the diagnosis process may be delayed. Especially MS patients are at risk of developing eating disorders due to both physical problems and accompanying psychosocial reasons. It is necessary to evaluate the risk of eating disorders in terms of good management of the symptoms of the disease, early diagnosis and treatment process (6).

The aim of this study was to examine eating attitudes in MS patients and to evaluate the relationship of these with disability.

MATERIALS AND METHODS

The study included 64 patients who presented at the MS Clinic of the Neurology Department of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Medical Faculty between March 2022 and June 2022, and were diagnosed with MS by a neurology specialist according to the 2017 McDonald criteria. A control group was formed of 64 healthy volunteers of similar age, gender, and education level. Approval for the study was granted by the Kahramanmaraş Sütçü İmam University Ethics Committee (decision no: 2022/08, dated: 01.03.2022). Participation in the study was on a completely voluntary basis, and informed consent was provided by all the study participants.

The study inclusion criteria were defined as voluntary, literate, aged 18-60 years, a diagnosis of MS according to the 2017 McDonald criteria for the patient group, and no health problems for the control group. The sociodemographic information of all the subjects was recorded. Height and weight were measured and the body mass index (BMI) was calculated. The subjects were separated into 3 groups according to BMI as <18.49: low, 18.5-24.9: normal, and ≥ 25 : high BMI.

The Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was used to evaluate the functional status of the MS patients. A record was made of patient age, disease duration, disease onset, neurological examination findings, and follow-up duration.

The Eating Attitudes Test (EAT), the Beck Anxiety Inventory (BAI), and the Beck Depression Inventory (BDI) were applied. The subjects participating in the study were divided into groups as below 30 points and above 30 points according to their eating attitudes. They were divided into groups as below 17 points and above 17 points according to the Beck depression scale.

The Eating Attitudes Test (EAT)

It is a self-report scale consisting of 40 items. The scale can be applied over the age of 11 years. It was developed by Garner and Garfinkel in 1979 to objectively measure the symptoms of anorexia nervosa. The validity and reliability of the scale were made by erol and savařır. The threshold value of the scale is 30 points. Over 30 points are considered an eating disorder.

Beck Depression Inventory (BDI)

The scale evaluates the severity of depression-related symptoms in the cognitive, emotional and physical symptoms sub-dimensions of individuals. The mental health status in the last week is considered. It is a self-evaluation scale that includes 21 symptom categories scored from 0-3 with Likert-type responses. The

maximum total points are 63 and higher points indicate a greater severity of depression. The scale was developed by Beck and the reliability and validity studies of the scale in Turkish were conducted by Hisli, with the cutoff value accepted as 17 points.

Beck Anxiety Inventory (BAI)

In the scale, especially the anxiety dimension is evaluated. It consists of 21 items, each scored between 0 and 3, to give a total in the range of 0-63 points. Higher total points indicate a higher level of anxiety. The reliability and validity studies of the scale in Turkish were conducted by Ulusoy et al., with an accepted cutoff value of 17 points.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences). Descriptive statistics were stated as mean±standard deviation (SD) values, number (n) and percentage (%). Conformity of the data to normal distribution was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test, and variance homogeneity with the Shapiro-Wilk test. For the comparisons of categorical variables between two groups, the Chi-square test was applied if the expected values were not >20% or <5%, and if this condition was not met, the Fisher Exact test was applied. In the comparisons of numerical variables between two groups, the Independent Samples t-test was used for data showing normal distribution and the Mann Whitney U-test for data not showing normal distribution. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

Evaluation was made of a total of 128 individuals as 64 in the MS group and 64 in the control group. In the MS group, the female-to-male ratio was 71.9% female and 28.1% male.

In the control group, the ratio of female to male was 58.5% female and 41.5% male. The mean age was 38.64 ± 8.75 years in the MS group and 37.94 ± 8.12 years in the control group. There was no statistical difference between the groups ($p = 0.615$).

In the MS group the mean disease duration was 6.5 ± 5.3 years and the mean EDSS points were 2.33 ± 1.7 . The sociodemographic data of the MS group and the control group are shown in **Table 1**.

In the comparisons between the groups of the EAT results, a score of ≥ 30 was obtained by 24 (37.5%) MS patients and 14 (21.8%) of the control group ($p = 0.47$). When the MS patients were compared in two groups according to the EDSS score of ≤ 3 and ≥ 4 , an EAT

Table 1. Socio-demographic characteristics of people in the MS and control group

	MS (n=64)	Control (n=64)
Age	38.64±8.75	37.94±8.12
Sex		
Female	46 (%71.9)	38 (%58.5)
Male	18 (%28.1)	26 (%41.5)
Job		
Officer	10 (%15.6)	16 (%25)
Workers	5 (%7.8)	22 (%34.3)
Housewife	33 (%51.6)	2 (%3.1)
Unemployed	3 (%4.7)	2 (%3.1)
Retired	4 (%6.3)	2 (%3.1)
Self-employment	3 (%4.7)	2 (%3.1)
Student	6 (%9.4)	18 (%28.1)
Smoker	11(%17.2)	17(%26.5)
Non-smoker	53(%82.8)	47(%73.5)
EDSS	2.33±1.7	

EDSS: Expanded Disability Status Scale

score of ≥ 30 was obtained by 11 (25%) patients with EDSS score ≤ 3 and by 13 (68.5%) patients with EDSS ≥ 4 . The rate of patients with EAT score > 30 points was determined to be greater in the group with EDSS ≥ 4 points ($p = 0.01$). BDI points of > 17 were obtained by 22 (34.4%) patients in the MS group and by 18 (28.1%) control group subjects. The mean BDI points were determined to be 13.6 in the MS group and 10.6 in the control group ($p = 0.4$). BAI points of > 17 were obtained by 51.6% of the patients in the MS group and by 32.3% of the control group subjects ($p = 0.027$). When the groups were evaluated according to BMI of ≥ 25 , there were determined to be 39 (60.9%) patients in the MS group with BMI ≥ 25 , and 30 (46.2%) control group subjects. There were seen to be a greater number of MS patients with high BMI but the difference between the groups was not statistically significant ($p = 0.09$). EAT, BDI, BMI data of the MS group and the control group are shown in **Table 2**.

DISCUSSION

Multiple sclerosis (MS) is a demyelination disease of the central nervous system, characterised by a broad range of symptoms and findings including various functional systems (pyramidal, cerebellar, sensory, brainstem, intestines and bladder, visual, mental, ambulation). Nutrition is important in MS patients in respect of both attacks and progression.

Table 2. Comparison of groups according to Eating Attitude Test, Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory and Body Mass Index.

	MS (n=64)	control (n=64)	P
EAT \geq 30	24 (%37,5)	14 (%21,8)	0.47
BDI \geq 17	22 (%34,4)	18 (28,1)	0.40
BAI \geq 17	33 (%51,6)	21 (%32,3)	0.02
BMI \geq 25.0	39 (%60,9)	30 (%46,2)	0.09

EAT: Eating Attitude Test BDI: Beck Depression Inventory
BAI: Beck Anxiety Inventory BMI: Body Mass Index

There are many studies in literature that have reported that attack frequency and the disease course are affected by lifestyle and nutrition causing Vitamin D deficiency in particular (7,8).

In a review of nutrition in MS, Riccio and Rossano reported that a diet rich in fruit and vegetables with high polyphenol (resveratrol quercetin, curcumin catechin, etc) and fibre content, dried legumes, fish containing omega-3 fatty acids, and foods containing probiotics-prebiotics, with appropriate energy intake and physical activity, reduced inflammation. It was emphasized that a sedentary lifestyle and a diet containing high salt and sugar, animal fats, fried food, and insufficient fibre had the effects of increasing inflammation, and it was also highlighted that trans-fats increase inflammation, and therefore trans-fats should be avoided in MS (9).

There is a limited number of studies in literature related to the frequency of potential eating disorders in MS. In a study of 186 patients, Terzi *et al.* determined eating attitude disorder at the rate of 9.14%. In the current study, eating attitudes disorder was determined in 37.5% of the MS patients. This rate was further increased in MS patients with an EDSS score of \geq 4, and this rate was determined to be statistically significant. MS patients with a high EDSS score may have to make changes in their eating habits to meet their individual needs. The likelihood of reduced movement, fatigue, listlessness, and reduced activity can create the problem of weight gain in some patients. However, weight loss and unbalanced nutrition can also be seen in some MS patients with a high EDSS score. This can cause muscle fatigue, spasms, reduced mental activity, reduced immune response to infection, and anemia (10,11).

Since the discovery of the immunogenic properties of fat tissue in recent years, evidence has emerged related to a possible link between obesity and MS pathogenesis. Obesity at an early age, especially in adolescence, has been determined as a risk factor for the development of MS. Moreover, by negatively affecting the progression of the disease, obesity may contribute to an increase in disease severity, and may also cause comorbid diseases (12,13).

When the groups in this study were evaluated according to BMI \geq 25, although the rate of MS patients with BMI \geq 25 was higher than that of the control group (60.9% vs. 46.2%), the difference was not statistically significant.

Accompanying psychological factors such as anxiety, depression, and obsessive-compulsive disorder may have an effect on the pathophysiology of eating disorders seen in MS patients. Psychiatric symptoms are common in MS patients and have been previously described by Charcot and investigated in the spread of encephalomyelitis. Mood disorders are the most common of these psychiatric symptoms. Depression in MS is the most predominant psychological disorder with a lifelong prevalence of approximately 30.5%. Anxiety is also often seen with a reported prevalence of 35.6% (14-16). In the current study, depression according to the BDI was determined at 34.4%, and anxiety according to the BAI at 51.6%. These results were seen to be consistent with findings in literature.

Limitations of this study can be said to be the relatively small sample size, the single-centre design, and that the scales used were non-diagnostic.

In conclusion, eating disorders and MS are two important health problems, which are much more likely to be seen in young adults. The frequency of eating disorders in the MS patients in this study was found to be higher than the overall frequency in the general population. This rate reached statistical significance in patients with high EDSS scores. Unwanted developments in the natural course of MS may be seen associated with the negative effect of eating disorders on the immune system. When it is considered that some vitamin and mineral deficiencies are among the triggers of MS attacks, the presence of eating disorders or poor eating behaviour is important in the follow-up and treatment processes of MS patients. Some type of screening for eating disorders should be applied to this group of patients, and the opportunity for early diagnosis and treatment should be provided in this process.

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

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

Ethics Committee Approval: Approval for the study was granted by the Kahramanmaraş Sütçü İmam University Ethics Committee (decision no: 2022/08, dated: 01.03.2022).

Author Contribution: All authors contributed equally to the article

15. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* (London, England). 2007;370(9590):851–858.
16. Silveira C, Guedes R, Maia D, Curral R, Coelho R. Neuropsychiatric symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry investigation*. 2019;16(12):877–888.

REFERENCES

1. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current opinion in neurology*. 2018;31(6):752-759.
2. Solaro C, Gamberini G, Masuccio F. G. Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS drugs*. 2018;32(2):117-133.
3. Garzon DL, Figgemeier ME. Dying to be thin: identifying and managing eating disorders. *Nurse Pract*. 2011;36:45-51.
4. Fetissov SO, Hallman J, Orelund L, Af Klinteberg B, Grenbäck E, Hulting AL et al. Autoantibodies against alpha-MSH, ACTH, and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:17155-17160.
5. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC. M, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*. 2010;90(3):859-904.
6. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007;61:348-358.
7. Munger KL, Levin, LI, Hollis BW, Howard, NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296(23):2832-2838.
8. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007;61(6):504-513.
9. Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro*. 2015;18:7(1):1759091414568185.
10. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017;372:331–341.
11. Marrie RA, Fisk JD, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P et al. Mental comorbidity and multiple sclerosis: validating administrative data to support population-based surveillance. *BMC Neurol*. 2013;6:13-16.
12. Moreno-Navarrete JM, Blasco G, Puig J, Biarnés C, Rivero M, Gich J et al. Neuroinflammation in obesity: Circulating lipopolysaccharide-binding protein associates with brain structure and cognitive performance. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(11):1627-1635.
13. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. *Mult Scler*. 2016;22(7):878-883.
14. Boeschoten R. E, Braamse A, Beekman A, Cuijpers P, van Oppen P. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*. 2017;372:331–341.

İlkokul Öğretmenlerinin Obeziteye Karşı Önyargı Durumları ve İlişkili Faktörler

Prejudices of Primary School Teachers Against Obesity and Related Factors

Eray GÖLBAŞI^{1*}, Arda BORLU²

¹ Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beslenme ve Diyet Polikliniği, Kırşehir, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

* Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü yüksek lisans öğrencisi

Özet

Amaç: Günümüzün önemli bir sağlık sorunu olan çocukluk çağı obezitesiyle mücadelede etkin rol oynayabilecek öğretmenlerin obezite önyargı durumlarının ortaya konulması önemlidir. Bu çalışmada Kırşehir il merkezindeki ilkokul öğretmenlerinin obezite önyargı durumları ve obez öğrencilere karşı yaklaşımlarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı kesitsel tipteki bu çalışmaya 200 ilkokul öğretmeni dahil edildi. Veriler anket formu aracılığıyla yüz yüze toplandı. Öğretmenlerin obezite önyargı durumları "GAMS-27 Obezite Önyargı Ölçeği" (OÖÖ) kullanılarak değerlendirildi. OÖÖ ölçeğinden alınan puanın artması obeziteye karşı önyargının artması anlamına gelmektedir. Tanımlayıcı bulgular sayı ve yüzdelere ifade edildi. Karşılaştırmalı analizlerde Pearson ki-kare, t testi ve tek yönlü ANOVA testi, post hoc analizlerde Duncan testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Öğretmenlerin yaş ortalaması 45.11 ± 7.75 olup, %52.0'si kadın, %93.5'i evliydi. Öğretmenlerin obezite önyargı ölçeğinden aldıkları puan ortalaması 80.23 ± 11.37 'dir. Öğretmenlerin %2'si kendi ifadelerine göre kendilerini obeziteye karşı önyargılı olarak tanımlamaktaydı, OÖÖ'ye göre ise öğretmenlerin %35.5'i obeziteye karşı önyargılı, %49.0'i ise önyargıya eğilimliydi. Obez öğrencilerin ders durumu daha kötü olduğunu, arkadaşlık ilişkilerinde diğer öğrencilere göre daha kötü olduğunu beyan eden öğretmenlerin OÖÖ puanı daha düşükken, obez öğrencilerin kilolarından memnun olduğunu iddia eden öğretmenlerin OÖÖ puanı daha yüksekti. Öğrenciler sağlıksız bir yiyecek tükettiklerinde karışmayacağını beyan eden öğretmenlerin OÖÖ puan ortalamaları daha yüksekti. Öğretmenlerin hemen hemen tamamı öğrencilerin yeterli ve dengeli beslenmelerinin sağlanması için sağlık profesyonelleriyle işbirliğine olumlu bakmaktaydı.

Sonuç: Öğretmenlerin çok azı kendilerinin obeziteye karşı önyargılı olduğunu ifade etmekle birlikte, büyük bir kısmı obeziteye karşı önyargılı veya önyargıya eğilimli olarak tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: İlkokul, Obez, Önyargı, Vücut ağırlığı damgalaması

Abstract

Objective: It is important to reveal the obesity bias of teachers who can play an active role in the fight against childhood obesity, which is an important health problem of today. In this study, it was aimed to determine the obesity prejudice status of primary school teachers in Kırşehir city center and their approaches towards obese students.

Material and Methods: 200 primary school teachers were included in this descriptive cross-sectional study. Data were collected face-to-face through a questionnaire. The obesity bias status of the teachers was evaluated by using the "GAMS-27 Obesity Bias Scale" (OBS). An increase in the score obtained from the OBS means an increase in the prejudice against obese people. Descriptive findings were expressed as numbers and percentages. Pearson chi-square, t-test and one-way ANOVA test were used for comparative analyses, and Duncan test was used for post hoc analyses. $p < 0.05$ values were considered significant.

Results: The mean age of the teachers was 45.11 ± 7.75 years, 52.0% were women and 93.5% were married. The mean score of the teachers from the OBS was 80.23 ± 11.37 . According to their own statements, 2% of the teachers defined themselves as prejudiced against the obese. Teachers who declared that obese students had a worse course status and that they were worse in friendships than other students had a lower OBS score, while teachers who claimed that they were satisfied with the weight of obese students had a higher OBS score. Teachers who declared that they would not interfere when students consume an unhealthy food had higher PSS score averages. Almost all of the teachers were positive about the cooperation with health professionals in order to ensure adequate and balanced nutrition of the students.

Conclusion: While few of the teachers stated that they were prejudiced against the obese, most of them were determined to be biased or prone to prejudice against the obese.

Keywords: Anti fat bias, Obese, Prejudice, Primary Schools

Yazışma Adresi: Arda BORLU Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Telefon: 05054845107 **e-mail:** ardaborlu@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-9118-038X, 0000-0002-1424-8037

Geliş tarihi: 19.06.2022

Kabul tarihi: 20.10.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1132897

GİRİŞ

Vücudun yağ kütlelerinin aşırı artışı olarak tanımlanan obezite, oluşumunda birçok faktörün rol oynadığı bir hastalıktır ve kardiyovasküler hastalıklar, 13 kanser türü, Tip 2 diabetes mellitus ve obstrüktif uyku apnesi gibi kronik solunum yolu hastalıkları dahil olmak üzere birçok kronik hastalıkla ilişkilidir (1-3). Tüm dünyada artışı devam eden obezite, önlenemez ölüme neden olan riskler arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer almaktadır (4).

Fazla kilo ve obezite dünya genelinde yetişkinlerin yaklaşık %60' ını etkilemekteyken, yaklaşık her üç çocuktan biri de (erkeklerin %29'u ve kızların %27'si) fazla kilolu veya obezdir (5). "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010"ön çalışma raporuna göre; Türkiye'de 6-18 yaş çocuklarda obezite sıklığı %8.2 (erkeklerde %9.1, kızlarda %7.3), fazla kilolu olma sıklığı ise %14.3 şeklinde açıklanmıştır (6)

Modern toplumda, yanlış algılar genellikle medyada, okullarda, işyerlerinde ve hatta sağlık kurumlarında yaygın olarak obez bireylerin damgalanmasına neden olmaktadır (7). Bu damgalama obezite gelişiminde genetik, sosyoekonomik ve çevresel faktörlerin hepsinin rol oynadığına dair kanıtlar olmasına rağmen, obez bireylerin tembel, sorumsuz ve öz disiplinden yoksun olduğuna dair olumsuz inançlar içermektedir (8).

Vücut ağırlığına dair damgalama, olumsuz fizyolojik ve psikolojik sonuçlarla ilişkilidir ve önyargı ve ayrımcılığa yol açabilir (9). "Vücut ağırlığı damgalaması", geçerli sosyal normlara uygun vücut ağırlığı ve şekline uymayanların maruz kaldığı sosyal reddetme ve dışlama halidir (10-12). "Vücut ağırlığı damgalaması" Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen ayrımcılıklar arasında 4. sıradadır (13).

Dünya Obezite Federasyonu tarafından 2018 Dünya Obezite Günü'nde başlatılan kilo damgasına son verme kampanyası, 2017 yılında DSÖ Avrupa Bölge Ofisinin yayınladığı ağırlık yanlılığı ve obezite damgalaması hakkındaki yayın gibi eylemlerle bu konuda farkındalığın artırılması ve kilo damgalamasının ortadan kaldırılması için yapılacak müdahaleler ve politika önerileri gündeme getirilmektedir (14,15). Bu girişimlerde özellikle "vücut ağırlığı damgalaması"nın obez bireylerin, yeme bozuklukları geliştirmelerine, kilo almalarına, obeziteye atfedilen birçok sağlık sorunu yaşamalarına neden olabileceği ve bu damgalamanın genellikle yabancılar değil arkadaşlar ve aile gibi yakın çevre tarafından yapıldığına ve bu damgalamanın bireyler tarafından içselleştirilebildiğine vurgu yapılmaktadır (16). Obez bireyler özellikle sağlık hizmet alımında ve eğitimleri sırasında da bu damgalanmaya maruz kalmaktadır (10,17-19). Çalışmalar obezite önyargısının çocukluktan başladığını ve bu önyargının zamanla

daha da kötü bir noktaya gittiğini göstermektedir (20). Öğretmenler, daha çok öğrencilerin okul yaşamında başarılı olabilmeleri için gerekli beceri ve bilgileri keşfetmeli ve motivasyonlarını sürdürmeye yardımcı olmalıdır (21). Okula başlayan bir çocuk aile ortamından ilk kez uzaklaşacak, yeni arkadaşlar edinecek, yeni bir sosyal çevreye sahip olacaktır. Anne-babanın olmadığı bu ortamda çocuk için rol model olan öğretmenin her tavrı, sözleri, davranışı çocuk için çok önemlidir (22). Öğretmenlerin obeziteye karşı önyargılı davranış ve tutumları obez çocuklarda kötü psikolojik etkilere neden olup kilo kontrollerini daha da zorlaştırabilir. Aynı zamanda öğretmenler çocuklar için eğitici ve rol model olma konularından dolayı obezite ile mücadelede de iyi bir paydaş da olabilirler.

Okul çağı çocuklarının yakın çevresinde yer alan, önemli bir otorite olan, çocukların kilo kontrolünde bilicli veya bilicisiz olarak, olumlu ya da olumsuz etkiler gösterebilecek olan öğretmenlerin obezite önyargı durumlarını ortaya koymak önemlidir. Öğretmenlerin obeziteye karşı önyargılı olmaları obez öğrencilerin hem kilo vermelerini olumsuz etkiliyor hem de eğitimlerinde eşitsizliğe maruz kalmalarına neden oluyor olabilir. Bu çalışmanın sonuçları çocukluk çağı obezitesiyle mücadelede, önemli bir paydaş olabilecek öğretmenlerin obezite önyargı durumlarını ve etkili faktörleri ortaya koyarak, bu alanda yeni politikalar geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Öğretmenlerin obezite önyargı durumları hakkında literatürde çok az çalışma mevcuttur, çalışma bu konuda literatüre de katkı sağlayacaktır. Çalışmada Kırşehir il merkezindeki ilkokul öğretmenlerinin obezite önyargı durumunun ve obez öğrencilere karşı yaklaşımının belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Tanımlayıcı kesitsel nitelikte olan tanımlayıcı bu çalışma, 1 Mart 2021-31 Ağustos 2021 tarihleri arasında Kırşehir ili merkezindeki ilkokullarda görev yapan öğretmenler ile yapıldı.

Araştırma Evreninin Seçimi ve Bireylerin Belirlenmesi

Araştırmanın evrenini Kırşehir il merkezindeki toplam 31 ilkokulda görev yapan 531 öğretmen oluşturmaktadır. Ulaşılmaması gereken en küçük örneklem büyüklüğü Epi-Info paket programı yardımıyla (obezite önyargısına sahip olma prevalansı daha önce yapılmış benzer bir çalışmada hesap edilmiş %21 değeri varsayılarak, %5 sapma ile %95 güven aralığında) 173 olarak hesaplandı (23), çalışmaya 200 öğretmenin alınmasına karar verildi. Kırşehir merkezdeki toplam 31 ilkokuldan 22 sinden 200 öğretmenin okul

öğretmen sayılarına oranlanarak hesaplanan dağılımı şu şekilde oldu; Öğretmen Ömer Aydın İlkokuldan 10, Öğretmen Ziya Kılıçözü İlkokulundan 6, Kırşehir Merkez İlkokulundan 8, Öğretmen Bedia-Köksal İlkokulundan 8, Hüsnü M. Özyeğin İlkokulundan 16, 30 Ağustos Zafer İlkokulundan 16, İnönü İlkokulundan 4, Ahi Evran İlkokulundan 4, Cumhuriyet İlkokulundan 20, Hürriyet İlkokulundan 12, İMKB Zernişan-Vakkas İlkokulundan 8, İMKB 23 Nisan İlkokulundan 4, Prof. Dr.Erol Güngör İlkokulundan 12, Süleyman Türkmani İlkokulundan 12, Sırrı Kardeş İlkokulundan 10, Aşıkpaşa İlkokulundan 6, Necatibey İlkokulundan 6, Şehit Dr. Ulucan Dayan İlkokulundan 8, 24 Aralık Atatürk İlkokulundan 4, Şehit Ömer Halisdemir İlkokulundan 8, Özel Kırşehir İlkokulundan 12, Özel Bil İlkokulundan 6. Okullarda anketlerin yapılacağı öğretmenler basit tesadüfi örnekleme yöntemiyle seçildi. 9' dan az öğretmeni olan 9 okul araştırmaya dahil edilmedi. Okullardan hangi öğretmenlerin çalışmaya dahil edileceği basit randomize yöntemle belirlendi. Araştırmaya katılması teklif edilen öğretmenlerin hepsi çalışma için gönüllü oldu.

Veri Toplama Yöntemi

Veriler 1 Mart 2021- 31 Ağustos 2021 tarihleri arasında araştırmacı (E.G) tarafından anket formu aracılığıyla yüz yüze görüşülerek toplandı. Verilerin toplanmasında kullanılan anket formu iki bölümden oluşuyordu, ilk bölümde öğretmenlerin sosyodemografik özelliklerini ve obez öğrenciler hakkındaki düşüncelerini sorgulayan sorular, ikinci bölümde ise OÖÖ vardı. Anket formunda ölçeğe ilave araştırmacılar tarafından hazırlanan 32 soru ile birlikte toplam 59 soru bulunmaktadır. GAMS-27 OÖÖ, 2015 yılında Ercan A ve ark ları tarafından geliştirilmiştir (24). 27 sorudan oluşan ölçekte her bir ölçek maddesi "kesinlikle katılıyorum", "katılıyorum", "kararsızım", "katılmıyorum" ve "kesinlikle katılmıyorum" şeklinde derecelendirilmiştir. Ölçekteki olumlu maddeler "kesinlikle katılıyorum" seçeneğinden başlamak üzere 5'den 1'e doğru; olumsuz maddeler ise "kesinlikle katılıyorum" seçeneğinden başlamak üzere 1'den 5'e doğru puanlanmıştır. Ölçek sorularından 12 maddede olumlu (2, 4, 7, 10, 11, 14, 15, 17, 20, 22, 25, 27), 15 maddede ise olumsuz (1, 3, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 16, 18, 19, 21, 23, 24, 26) ifade yer almaktadır. Ölçekten alınabilecek toplam puan minimum 27, maximum 135'tir (24). OÖÖ ölçeğinden alınan puanların artması obezlere karşı önyargının artması anlamına gelmektedir. Toplam puana göre bireylerin obezite önyargı düzeyleri şu şekilde belirlenmektedir: 68 puan ve altı önyargısız, 68.01-84.99 puan arası önyargıya eğimli, 85 puan ve üstü önyargılı. BKİ hesaplanırken vücut ağırlığı/(boy uzunluğu x boy uzunluğu) formülü kullanıldı. BKİ'ye göre vücut ağırlığı değerlendirilmesi

DSÖ'nün sınıflamasına göre 18.5 altı zayıf, 18.5-24.99 normal, 25.0-29.99 arası fazla kilolu, 30.0 ve üstü şişman olarak kabul edildi (25).

Araştırma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.09.2020 tarih ve 2020/475 karar numarası ile etik izin alınmıştır, Kırşehir İl Millî Eğitim Müdürlüğünden idari izin ve katılımcılardan onam alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Tanımlayıcı bulgular sayı ve yüzdelerle ifade edildi. Verilerin dağılımının normalliğini göstermek üzere çarpıklık ve basıklık değerleri +1.5-1.5 arasında bulundu ve veriler normal dağılıma uygun kabul edildi (26) Karşılaştırmalı analizlerde, t testi ve tek yönlü ANOVA testi, post hoc analizlerde Duncan testi kullanıldı. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Araştırmanın Sınırlılıkları: Çalışmanın tek bir ilde görev yapan öğretmenlerde gerçekleştirilmiş olması, sonuçlarının genellenemez olması çalışmanın kısıtlılığdır.

BULGULAR

Öğretmenlerin yaş ortalaması 45.11 ± 7.75 olup, %52.0'si (n=104) kadın, %93.5'i (n=187) evliydi. Öğretmenlerin sosyodemografik ve mesleki özellikleri **Tablo 1**'de gösterildi.

Öğretmenlerin obezite önyargı ölçeğinden aldıkları puan ortalaması 80.22 ± 11.37 idi. Öğretmenlerin %98.0'i kendilerini obez öğrencilere karşı önyargısız olarak tanımlamıştı, obezite önyargı ölçeğine göre ise öğretmenlerin %15.5'i obezlere karşı önyargısızdı. Öğretmenlerin obez öğrencilere karşı önyargılı olup olmadığını düşünme durumları ve OÖÖ'ye göre obezite önyargı durumları **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Öğretmenlerin kendi beyanlarına göre hesaplanan BKİ'lerine göre ağırlık durumları; %58.0'i (n=116) normalin üstü, %41.0'i normal, %1.0'i ise zayıf şeklindeydi. Öğretmenlerin %4.0'ü (n=8) kendisini zayıf, %78.5'u (n=157) kendisini normal, %17.5'u (n=35) ise kendisini normalin üstünde kilolu olarak gördüğü belirtmişti.

Öğretmenlerin obez öğrencilerle diğer öğrenciler arasındaki ders başarı durumları hakkındaki düşünceleri sorulduğunda; obez öğrencilerin ders durumu-

Tablo 1. Öğretmenlerin sosyodemografik ve mesleki özellikleri

Özellikler (n=200)	Sayı	%
Cinsiyet		
Erkek	96	48.0
Kadın	104	52.0
Yaş		
30 yaş ve altı	4	2.0
31-45 yaş	97	48.5
46-60 yaş	96	48.0
61 yaş ve üstü	3	1.5
Medeni durum		
Evli	187	93.5
Evli değil	13	6.5
Eğitim durumu		
Üniversite	178	89.0
Lisansüstü	22	11.0
Kendi beyanına göre ekonomik durumu		
Kötü	8	4.0
Orta	81	40.5
İyi	111	55.5
Çocuk sahibi olma durumu		
Çocuk sahibi olmayan	18	9.0
Çocuk sahibi olan	182	91.0
Çocuk sahibi olanların sahip olduğu çocuk sayısı (n=182)		
1	27	14.8
2	116	63.7
3	37	20.3
4	2	1.2
Görevi		
Sınıf öğretmeni	183	91.5
Branş öğretmeni	17	8.5
Branş öğretmenlerinin dağılımı (n=17)		
İngilizce	7	41.2
Rehberlik	9	52.9
Özel eğitim	1	5.9
Sınıf öğretmenlerinin okuttuğu sınıf (n=183)		
1.sınıf	37	20.2
2.sınıf	46	25.1
3.sınıf	54	29.5
4.sınıf	46	25.2
Meslekteki çalışma süresi		
10 yıl ve altı	14	7.0
11-15 yıl	37	18.5
16-20 yıl	35	17.5
20 yıl üstü	114	57.0

Tablo 2. Öğretmenlerin obez öğrencilere karşı önyargılı olup olmadığını düşünme durumları ve Obezite Önyargı Ölçeği'ne göre obezite önyargı durumları

Özellikler (n=200)	Sayı	%
Obez öğrencilere karşı önyargılı olup olmadığını düşünme durumu		
Önyargılıyım	4	2.0
Önyargısızım	196	98.0
Obezite Önyargı Ölçeği'ne göre obezite önyargı durumu		
Önyargısız	31	15.5
Önyargıya eğimli	98	49.0
Önyargılı	71	35.5

nu daha iyi olduğunu söyleyenler %10.5 (n=21), daha kötü olduğunu söyleyenler %16.5 (n=33), fark olmadığını söyleyenler ise %73.0 (n=146) idi. Öğretmenlerin %42.0'si (n=84) obez öğrencilerin diğer öğrencilere göre arkadaşlık ilişkilerinin daha iyi olduğunu, %41.0'i (n=82) fark olmadığını, %17.0'si (n=34) ise kötü olduğunu düşünmekteydi.

Öğretmenlere göre, obez öğrencilerin %38.5'i (n=77) kendi fazla kilolarının farkında değilken, %26.5'i (n=53) fazla kilolarından memnun, %35.0'i (n=70) ise kilolarından memnun değildi.

Öğretmenlerin %3.0'ü (n=6) öğrencilerini sağlıksız bir yiyecek tüketirken gördüklerinde herhangi bir tepki vermeyeceklerini, %97.0'si (n=194) ise sözlü olarak uyaracaklarını ya da tüketmemesini sağlayacaklarını beyan etti.

Öğretmenlerin %19.5'u (n=39) öğrencilerinin ağırlık durumunu takip etmediklerini, %80.5'i (n=161) ise takip ettiğini ifade etti. Öğretmenlerin %16.0'si (n=32) öğrencilerinin beslenme durumlarını takip etmediklerini beyan etti. Öğretmenlerin %4.0'ü (n=8) çoğu öğrencinin yeterli ve dengeli beslendiğini, %96.0'si (n=192) ise çoğu öğrencinin yeterli ve dengeli beslenmediğini düşündüğünü söyledi.

Öğretmenlere okul çağı çocuklarında obezitenin en önemli sebebi sorulduğunda; %75.0'i (n=150) dengesiz beslenme, %19.5'i (n=39) hareketsizlik, %1.0'i (n=2) göre hastalık, %4.5'i (n=9) ise genetik olarak ifade etti.

Öğretmenlerin sosyodemografik özelliklerine ve kendi vücut ağırlıklarına göre ölçekten aldıkları puanlar arasında fark yoktu (**Tablo 3**).

Öğretmenlerin obez öğrencilerle diğer öğrenciler arasındaki ders başarı durumları hakkındaki düşünceleri, diğer öğrenciler arasındaki arkadaşlık ilişkileri hakkında düşünceleri, obez öğrencilerin kendi kilolarından memnuniyet durumları hakkında düşünceleri ile OÖÖ puan ortalamaları arasında anlamlı farklar

Tablo 3. Öğretmenlerin bazı özelliklerine göre Obezite Önyargı Ölçeği puan ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Puan ortalaması	Standart sapma	p
Cinsiyet			
Erkek	80.833	10.393	0.068
Kadın	79.663	12.228	
Eğitim Durumu			
Üniversite	79.865	11.157	0.472
Lisansüstü	83.136	12.889	
Medeni durum			
Evli	79.807	11.319	0.769
Evli değil	85.000	10.623	
Yaş			
45 yaş ve altı	78.653	10.983	0.456
46 yaş ve üstü	81.828	11.590	
Meslekteki çalışma süreleri			
10 yıl ve altı	77.642	12.425	0.535
11-15 yıl	80.378	10.149	
16-20 yıl	78.200	11.821	
21 yıl ve üstü	81.114	11.497	
Çocuk sahibi olma durumu			
Evet	80.329	11.269	0.461
Hayır	79.166	12.654	
Ekonomik durum			
İyi	79.315	11.681	0.072
Orta	81.382	10.304	
Kötü	81.125	16.991	
Eğitim verdiği sınıf			
1	77.054	11.860	0.136
2	79.369	11.980	
3	82.092	10.571	
4	81.913	11.165	
BKİ' ye göre kendi ağırlık durumu			
Şişman değil	86.500	10.696	0.054
Şişman	78.207	11.705	

BKİ: Beden Kitle İndeksi

bulundu (Tablo 4). Obez öğrencilerin ders durumu daha kötü olduğunu, arkadaşlık ilişkilerinde diğer öğrencilere göre daha kötü olduğunu beyan eden öğretmenlerin OÖÖ puanı daha düşükken, obez öğrencilerin kilolarından memnun olduğunu iddia eden öğretmenlerin OÖÖ puanı daha yüksekti. Öğretmenlerin öğrencilerin sağlıksız bir yiyecek tükettiklerini gördüklerinde verdiklerini söyledikleri tepki ile OÖÖ puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulundu. Öğrenciler sağlıksız bir yiyecek tükettiklerinde karışmayacağını beyan eden öğretmenlerin OÖÖ puan ortalamaları daha yüksekti.

Öğretmenlerin %35.5'i (n=71) daha önce beslenme konusunda eğitim aldığını beyan etti. Daha önce eğitim almayan %64.5 (n=129) oranındaki öğretmenlerden ise %72.1'i (n=93) beslenme eğitimi almak istediğini beyan etti. Öğretmenlerin, öğrencilerin beslenme eğitimi almalarına olumlu olarak bakanların oranı ise %99.5 (n=199) olarak saptandı.

Öğretmenlerin %93.5'i öğrencileri yeterli ve dengeli beslenmelerinin sağlanması konusunda sağlık profesyonelleriyle işbirliğine olumlu baktığını beyan etti (Tablo 5).

Tablo 4. Öğretmenlerin öğrencilerle ilgili bazı davranışları ve düşüncelerine göre Obezite Önyargı Ölçeği puan ortalamaları

Değişken	Puan ortalaması	Standart sapma	p
Kendi ağırlık durumu hakkındaki düşüncesi			
Zayıf	74.500	10.717	0.148
Normal	80.777	11.460	
Şişman	79.057	10.954	
Obez öğrencilerle diğer öğrenciler arasındaki ders başarı durumları hakkındaki düşünceleri			
Daha iyi	84.047	10.571	0.002
Fark yok	81.006	10.893	
Daha kötü*	74.333	12.182	
Obez öğrencilerle diğer öğrenciler arasındaki arkadaşlık ilişkileri hakkında düşünceleri			
Daha iyi	82.547	11.263	0.003
Fark yok	80.109	11.114	
Daha kötü*	74.764	10.628	
Obez öğrencilerin kendi kilolarından memnuniyet durumları hakkındaki düşünceleri			
Öğrenciler kilolarından memnun değil	77.985	11.523	0.015
Fazla kiloları olduğunun farkında değil	79.753	11.238	
Öğrenciler kilolarından memnun*	83.867	10.651	
Obez öğrencilerine fazla kilolarını vermeleri hakkındaki davranışları			
Sözel olarak uyarırım	79.555	11.119	0.521
Kilo vermeleri için yardımcı olmaya çalışırım	80.460	11.585	
Hiçbir şey yapmam	84.833	11.303	
Öğrencilerin beslenme durumu takip etme			
Sadece kilolu olanlarınkini takip ederim	76.000	13.469	0.159
Sadece çok zayıf olanlarınkini takip ederim	78.000	8.648	
Hem zayıf hem de kilolu olanlarınkini takip ederim	81.214	10.716	
Hiçbirini takip etmem	76.000	13.734	
Öğrencilerin sağlıksız bir yiyecek yediğini gördüğündeki vereceği tepki			
Sözel olarak uyarırım	79.541	11.069	0.033
Yemesine engel olurum	85.421	12.144	
Karışmam*	92.000	19.970	
Obez öğrencilere karşı kendi önyargı durumlarını değerlendirme			
Önyargılıyım (4 kişi)	74.000	8.124	0.584
Önyargısızım	80.352	11.407	
Öğrencilerin gözlemsel olarak ağırlıklarını takip etme durumu			
Takip ederim	80.043	11.681	0.167
Takip etmem	80.974	10.095	
Öğrencilerin yeterli ve dengeli beslendiklerini düşünme durumu			
Yeterli ve dengeli besleniyorlar	82.875	8.659	0.353
Yeterli ve dengeli beslenmiyorlar	80.114	11.474	
Öğrencilerde obezitenin en önemli nedeni			
Dengesiz beslenme	79.760	10.612	0.074
Hareketsizlik	80.384	13.538	
Beslenme konusunda daha önce bir eğitim alma durumu			
Evet	82.140	10.665	0.479
Hayır	79.170	11.657	
Beslenme konusunda eğitim almayı isteme durumu			
Evet	78.268	11.717	0.810
Hayır	81.500	11.292	
Öğretmenlerin obezite konusunda sağlık profesyonelleri ile işbirliği yapmayı isteme durumu			
Evet	80.021	11.496	0.454
Hayır	83.153	9.272	

*: farkın kaynaklandığı grup

Tablo 5. Öğretmenlerin öğrencilerin yeterli ve dengeli beslenmelerinin sağlanması konusunda sağlık profesyonelleriyle işbirliğine bakış açılarına göre dağılımı

Özellikler (n=200)	Sayı	%
Öğretmenlerin sağlık profesyonelleriyle işbirliğine bakış açısı durumunun dağılımı		
Olumlu	187	93.5
Olumsuz	13	6.5

TARTIŞMA

İlkokul öğretmenlerinin obez öğrencilere karşı yaklaşım ve obezite önyargı durumlarının belirlenmesinin amaçlandığı bu çalışmada 200 öğretmenin GAMS-27 ölçeği değerlendirme sonucuna göre, öğretmenler arasında obezlere karşı önyargılı olanların oranı %35.5, önyargıya eğilimlilerin oranı %49.0, önyargısız olanların oranı da %15.5 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre öğretmenlerin çoğu (%84.5) obezlere karşı önyargılı veya önyargıya eğilimlidir. Türkiye’de GAMS-27 OÖÖ nin kullanıldığı bir çalışmada yetişkinler arasında obezlere karşı önyargılı olma oranı %50.8, önyargıya eğilimli olma oranı %44.7 iken önyargısız olma oranı %4.5 olarak bulunmuştur (27). Çalışmada obezlere karşı önyargılı veya önyargıya eğilimli olma oranlarının genel yetişkin popülasyonda yapılan çalışmadan daha düşük bulunması; öğretmenlerin eğitim seviyesinin genel popülasyon ortalamasından daha yüksek olması ve/veya aldıkları mesleki eğitimin bir sonucu olabilir. Yine Türkiye’de yapılan çalışmalarda sağlık personeli arasında obezlere önyargılı olma oranı %14.5 (23), hemşirelik öğrencilerinde %11.9 (28), ebeklik öğrencilerinde ise %10.4 olarak bulunmuştur (29). Sağlık personelinde yapılan çalışmalarda tespit edilen obezite önyargı düzeyleri çalışmada öğretmenlerde tespit edilenden daha düşüktür. Çalışmada öğretmenlerin OÖÖ puan ortalaması 80.22 ± 11.37 olarak bulundu. OÖÖ puan ortalaması İspir’in beslenme ve diyet öğrencilerinde yaptığı çalışmada 76.9 ± 9.74 (30), Ormancı’nın 20-40 yaş kadınlar arasında yaptığı çalışmada 75.97 ± 11.99 (31), Kasar ve Akyol’un hemşirelik öğrencilerinde yaptığı bir çalışmada ise 75.47 ± 9.23 (28) olarak bulunmuştur. Çalışmalarda bulunan OÖÖ puan ortalamaları birbirine benzer, çalışmada tespit edilen öğretmenlerdeki puan ortalamasından ise daha düşüktür. Sağlık alanında eğitim almış olmak obezite önyargısına azaltıcı etki sağlıyor olabilir. Öğretmenler çocukların hayatında çok önemli bir role sahiptirler ve onların kişiliklerinin gelişiminde çok etkilidirler (22). Beden eğitimi branşında öğretmenlik eğitimi alan ve diğer öğretmenlik eğitimi alanların obezite önyargılarının karşılaştırılmasının amaçlandığı bir çalışmada her iki öğretmen aday grubunda güçlü örtük ve orta düzeyde obezite önyargısı tespit edilmiş ayrıca katılımcıların çoğunluğu tarafından

güçlü bir şekilde obez çocukların daha az sağlıklı, daha az bilinçli ve kendilerinden daha az memnun olduklarına dair inançlar, desteklediği belirtilmiştir (32). Beden eğitimi öğretmenleri ile matematik öğretmenlerinin fazla kiloya karşı tutumlarının değerlendirildiği bir çalışmada iki grup arasında örtük tutumlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır, her iki gruptaki öğretmenlerin yaklaşık %80’inin örtük olumsuz tutumlar gösterdiği, %42’sinin ise güçlü örtük tutumlar sergilediği tespit edilmiştir (33).

Öğrencilerle günlük ilişkilerde samimi, sıcak, saygı içeren etkileşimler öğrencilerin okula adaptasyonuna yardımcı olmaktadır (33). Başka bir çalışmada da öğretmenlerin davranışlarının öğrencileri olumlu ya da olumsuz etkileyebildiği fakat öğretmenlerin bu davranışlarının etkilerinin tam farkında olmadıkları beyan edilmiştir (21). Ayrıca obezlere karşı takınılan önyargılı tavırların onların zayıflama çabalarını olumsuz etkilediği hatta ağırlıklarında artışa neden olabilecek davranışlar geliştirmelerine neden olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle çalışmada ortaya konulan öğretmenlerin çoğunlukla obeziteye karşı önyargılı oldukları bulgusu endişe vericidir.

Öğretmenlerden kendisini önyargılı olarak tanımlayanların OÖÖ puan ortalaması 74.00 ± 8.12 , önyargısız olarak tanımlayanların OÖÖ puan ortalaması 80.35 ± 11.41 olarak bulundu. Öğretmenlerin kendilerine göre önyargı beyanlarına göre önyargılı olan ve olmayanların OÖÖ puan ortalamaları arasında fark bulunmadı. Ancak çalışmada kendini önyargılı olarak tanımlayan öğretmen sayısı çok azdı (4 kişi). Türkiye’de üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada kendilerini önyargılı olarak tanımlayanlarda OÖÖ puan ortalaması 72.5 ± 10.40 , önyargısız olarak tanımlayanlarda ise OÖÖ puan ortalaması 79.00 ± 11.20 olarak bulunmuştu ve bu üniversite öğrencilerinde obezite önyargısı olmadığını düşünenlerin OÖÖ puan ortalaması anlamlı bir şekilde daha yüksekti (34). Çalışma sonuçlarına göre öğretmenlerin hemen hemen tamamı kendilerini önyargısız olarak tanımlamaktayken, ölçekten elde edilen sonuçlara göre çoğu (%84.5) önyargılı veya önyargıya eğilimli idi. Bu sonuç öğretmenlerin kendilerinin farkında olmaksızın obeziteye karşı önyargı geliştirmiş olduklarını düşündürmektedir.

Öğretmenlerin cinsiyetleri ile OÖÖ'den aldıkları puanları karşılaştırıldığında Cinsiyetlere göre baktığımızda erkek öğretmenlerin OÖÖ puan ortalaması (80.83±10.39), kadın öğretmenlerinkinden (79.66±12.23) biraz yüksek olmakla birlikte, aradaki fark anlamsızdır. Merdol (2019)' un Türkiye' de yetişkinlerde yaptığı çalışma ve Akgül (2018)'ün özel hastane personellerinde yaptığı çalışmalarda da çalışmaya benzer şekilde erkekler arasında OÖ durumu fark anlamsız olmakla birlikte yüksek bulunmuştur (27). Ancak Altun'un Türkiye'de üniversite öğrencilerinde yaptığı çalışmada ise bu çalışmalardan farklı olarak kadınlar arasında OÖ oranı erkeklerinkinden fazla bulunmuştur ancak bu çalışmada katılımcıların %78.8'ini kadınlar oluşturmaktaydı (34). Kadınların genellikle daha duygusal olmaları, empati yeteneklerinin daha gelişmiş olması (35), onların OÖ daha az geliştirmelerine sebep oluyor olabilir ayrıca çalışmalardaki farkın anlamlı anlamsız olmasında etkili olmuş olabilir.

45 yaş ve altı ile 45 yaş üstü öğretmenlerin OÖÖ puanlarının karşılaştırmasında da 45 yaş üstü öğretmenlerin OÖÖ puan ortalaması daha yüksek olmakla birlikte fark anlamlı değildir. Merdol'un Türkiye'de yetişkinlerde yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak genç yaşlarda OÖÖ puan ortalamaları daha yüksek çıkmış olsa da, aralarındaki fark anlamsızdır. (27). Hellbardt ve ark.' in diyetisyenlerle yaptığı çalışmada, diyetisyenlerin ilerleyen yaşlarda obezite önyargısının azaldığı gösterilmiştir (36). Bu çalışmada genç öğretmenlerin yaşlarının yakınlığı nedeniyle öğrencilerle daha kolay empati yapabilmelerinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmada evlilerin OÖÖ puan ortalaması (79.81±11.32), evli olmayanlarınkinden (85.00±10.62) düşüktür ancak bu fark anlamlı değildir. Akgül' ün özel hastane personeline yaptığı çalışmada bu çalışmaya benzer şekilde evli olmayanların OÖÖ puan ortalaması evli olanlarınkinden yüksek bulunmuştur ancak fark anlamsızdır (23). Evli bireyler daha fazla ortak paylaşımlara sahip olduğu için diğer insanları daha kolay kabul ediyor olabilirler.

Öğretmenlerin kendilerinin kilolu olması ya da ailelerinde kilolu birey olması obezlere karşı önyargılarının daha az olabileceğini düşündürmekteydi ancak çalışmada her iki durumda öğretmenlerin OÖ puanlarını etkilemediği görüldü. Bu çalışmada olduğu gibi Merdol'un yetişkinlerde yaptığı çalışmada da ailelerinde kilolu birey varlığı duruma göre yetişkinlerin OÖÖ puan ortalamaları arasında fark yoktu (27).

Obez öğrencilerin ders durumlarının daha iyi olduğunu, arkadaşlık ilişkilerinde daha iyi olduğunu obez öğrencilerin kilolarından memnun olduğunu iddia eden öğretmenlerin OÖÖ puanı daha yüksekti. Obez

öğrencilerin derslerinin ve arkadaşlık ilişkilerinin daha kötü olabileceğini düşünmek obez öğrencilere karşı olumsuz bir önyargı belirtisi olabileceken, çalışmada öğretmenlerin bu iki konuda obez öğrencilere karşı olumlu bir önyargı içinde olduklarını göstermiştir. Türkiye'de yapılmış öğretmenlerin obezitenin eğitim öğretim sürecine yansımaları hakkındaki görüşlerinin araştırıldığı nitel bir çalışmada 17 katılımcı obesitenin akademik başarıyı olumsuz etkilediğini iddia ederken, 3 katılımcı etkisi olmadığını iddia etmiştir (37). Yine aynı çalışmada öğretmenler çoğunlukla obez öğrencilerin sosyal ilişkilerde çok iyi olmadığını, asosyal davranışları olduğu iddia etmişlerdir (37). Çalışmalar arası farklılıklar çalışmaların türlerinin farklılığından kaynaklanabileceği gibi, çalışma yapılan grupların farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada sadece ilkökul öğretmenlerinin görüşü alınmışken, nitel çalışmada ilkökul, ortaokul ve lise öğretmenleri çalışmaya dahil edilmiştir. Öğretmenler daha erken yaşlardaki obez öğrencilerin ders başarı ve arkadaş ilişkilerini etkilemediğini düşünüyor olabilirler. Öğretmenlerin obez öğrencilerinin kilolarından memnun oldukları düşüncesi ve sağlıklı bir şey tükettiklerinde karışmayacaklarını beyan etmeleri obezitenin obezlerin kendi suçu olduğu düşüncesiyle uyumludur ve bu düşünce de zaten bir önyargı göstergesidir. Bu öğretmenlerin OÖÖ puan ortalamalarının daha yüksek olması beklenen bir durumdur.

Öğretmenlerin beslenme konusunda eğitim alma durumlarıyla OÖÖ puan ortalaması arasında bir fark bulunmadı. Bu durum beslenme ile ilgili eğitimlerde obezite önyargısı konusunun da gündeme getirilmesi gerektiği düşüncesini oluşturmuştur.

Öğretmenlerinin çoğunun beslenme konusunda eğitim almaya istekli olması, hemen hemen tamamının öğrencilerde yeterli dengeli beslenme konusunda sağlık profesyonelleriyle işbirliğine olumlu bakıyor olmaları öğretmenlerin çocukluk çağı obezitesiyle mücadelede iyi bir paydaş olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, İlköğretim öğretmenlerinin hemen hemen tamamı kendilerini obezlere karşı önyargısız olarak tanımlasa da OÖÖ ile öğretmenler değerlendirildiğinde, çoğunun obezlere karşı önyargılı ya da önyargıya eğilimli (%84.5) oldukları tespit edilmiştir. Öğretmenlerin çoğu beslenme konusunda herhangi bir eğitim almamıştı (%64.5), eğitim almamış olanların çoğu (%72.1) beslenme konusunda eğitim almak istiyordu ve hemen hemen tamamı (%93.5) öğrencilerin yeterli ve dengeli beslenmesi konusunda sağlık profesyonelleriyle işbirliğine olumlu bakmaktaydı. Ayrıca öğretmenlerin hemen hemen tamamı (%99.5) öğrencilerin beslenme eğitimi almalarını istemekteydi. Öğretmenlerin öğrenciler üzerinde etkili olabilecekleri, onlar

için rol model olabilecekleri göz önünde bulundurularak çocukluk çağı obesitesiyle mücadelede öğretmenler önemli bir paydaş olabilirler. Öğretmenlere verilecek eğitimlerde öğrencilere nasıl yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığını kazandırılacağına yanısıra obezite önyargısının ortadan kaldırılmasına yönelik vurgular da yapılmalıdır. Böylelikle hem çağımızın önemli bir sağlık sorunu olan obeziteyle mücadele hem de okul sağlığı adına olumlu adımlar atılabilir.

Çıkar Beyannamesi: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler. Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Teşekkür: Çalışmamıza katılan Kırşehir il merkezindeki ilkököl öğretmenlerine teşekkür ederiz.

Etik Onam: Araştırma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.09.2020 tarih ve 2020/475 karar numarası ile etik izin alınmıştır, Kırşehir İl Milli Eğitim Müdürlüğünden idari izin ve katılımcılardan onam alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. WHO Discussion Paper: draft recommendations for the prevention and management of obesity over the life course, including potential targets. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/who-discussion-paperdraft-recommendations-for-the-prevention-and-management-of-obesity-over-the-life-course-including-potential-targets>). Erişim Tarihi: 16.06.2022
2. Obesity and other hyperalimentation (E65–E68). International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://icd.who.int/browse10/2016/en#/E65-E68>). Erişim Tarihi: 16.06.2022
3. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/94384>). Erişim Tarihi: 16.06.2022
4. Townsend N, Scriver A. Public Health Mini-Guides: Obesity. Angela Scriver. Obesity Prevalance and Trends. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2014; 22-48.
5. Clinical Practice Guidelines For The Management Of Overweight And Obesity In Adults. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2013.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye'de Obezitenin Görülme Sıklığı, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html#:~:text=0%2D5%20ya%C5%9Fta%20fazla%20kilolu,%22%2C5%20olarak%20bulunmu%C5%9Ftur>. Erişim Tarihi: 07.08.2022.
7. WHO European Regional Obesity Report 2022 (in section 5. Public Awareness of Obesity as a Risk Factor) Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>. Erişim Tarihi: 15.06.2022
8. Wu YK, Berry DC. Impact Of Weight Stigma On Physiological And Psychological Health Outcomes For Overweight And Obese Adults: A Systematic Review. *J Adv Nurs*. 2018;74(5):1030–1042.
9. Puhl RM, Heuer CA. Weight Bias: A Review and Update. *Obesity*, 2009;17(5): 941–964.
10. Puhl RM, Suh Y. Health consequences of weight stigma: Implications for obesity prevention and treatment. *Curr Obes Rep*. 2015;4(2),182–90.
11. Spahlholz J, Baer N, König H-H, Riedel-Heller SG, Luck-Sikorski C. Obesity and discrimination-A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev*, 2016;17(1):43–55.
12. Mulherin K, Miller YD, Barlow FK, Diedrichs PC, Thompson R. weight stigma in maternity care: Women's experiences and care providers' attitudes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2013;13(19):1-13.
13. Global press release. In: World Obesity Day 2018: Press releases [website]. London: World Obesity Federation; 2019 (<https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-day-2018-press-releases>). Erişim Tarihi: 15.06.2022
14. Weight bias and obesity stigma: considerations for the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/353613>). Erişim Tarihi: 16.06.2022
15. Coltman-Patel T. Weight Stigma: Five Unspoken Truths. *The Conversation*. 11 October 2018. (<https://theconversation.com/weight-stigma-five-unspoken-truths-104074>). Erişim Tarihi: 15.06.2022
16. Beeryman DE, Dubale GM, Manchester DS, Mittelstaedt R. Dietetics students possess negative attitudes toward obesity similar to nondietetics students. *J Am Diet Assoc.*, 2006;106:1678–1682.
17. Cohen R, Shikora S. Fighting Weight Bias And Obesity Stigma: A Call For Action. *Obes Surg*, 2020;30(5):1623–1624.
18. Pantenburg B, Sikorski C, Lupp M, Schomerus G, König HH, Werner P et al. Medical students' attitudes towards overweight and obesity. *PLoS One*, 2012;7(11):e48113.
19. Poon MY, Tarrant M. Obesity: Attitudes of undergraduate student nurses and registered nurses. *J Clin Nurs.*, 2009;18(16):2355–2365.
20. Puhl RM, Brownell KD. Confronting and coping with weight stigma: an investigation of overweight and obese adults. *Obesity*, 2006;14(10):1802-1815.
21. Sürücü A, Ünal A. Öğrenci motivasyonunu artıran ve azaltan öğretmen davranışlarının incelenmesi. *OPUS-Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, 2018; 8(14):253-295.
22. Başar M, Doğan MC, Şener N, Uzun Ö, Topal H. İlkokulda öğretmen öğrenci iletişimi ve sonuçları. *Uşak Üniversitesi Eğitim Araştırmaları Dergisi*, 2018;4(1):1-17.
23. Akgül PG. Özel Bir Hastanede Çalışan personelin obezite önyargıları ve ortorektik davranışlarının değerlendirilmesi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi Ankara, 2018.
24. Ercan A, Ok MA, Kızıltan G, Altun S. Gams-27 Obezite sağlık bilimleri öğrencileri için obezite önyargı ölçeğinin geliştirilmesi: önyargı ölçeği. *Uluslararası Hakemli Beslenme Araştırmaları Dergisi*, 2015;2(3):29-43.
25. Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanlıgil SM. Beslenme durumunun saptanması. M. Tahir Hatipoğlu. *Diyet El Kitabı*, 8.baskı, Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, 2014; 67-143.
26. Tabachnick BG, Fidell LS (2013). *Using Multivariate Statistics*, 2013; (6th ed.). Boston, MA.
27. Merdol DS. Yetişkin bireylerde obezite önyargısı ile yaşam kalitesi ve beslenme durumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019.

28. Kasar KS, Akyol A. Hemşirelik öğrencilerinin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının obezite önyargı düzeyine etkisi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 2019;16 (2):79-86.
29. Altınayak SÖ, Gür EY, Apay SE, Özkan H. Ebelik öğrencilerinin obez gebelere karşı önyargısı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017;10(3):201-207.
30. İspir BE. Beslenme ve diyetetik eğitimi alan öğrencilerin obeziteye karşı önyargı, tutum ve davranışlarının belirlenmesi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2018.
31. Ormancı N. Gazimağusa İlçesinde İkamet Eden 20-40 Yaş arası kadınların obezite ile ilgili önyargılarının ve sağlıklı beslenme takıntılarının değerlendirilmesi, Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Gazimağusa, 2017.
32. Lynagh M, Cliff K, Morgan PJ. Attitudes And Beliefs Of Non-specialist And Specialist Trainee Health And Physical Education Teachers Toward Obese Children: Evidence For "Anti-Fat" Bias. *Journal of School Health*, 2015;85(9):595-603.
33. Zee M, Koomen HMY. Similarities And Dissimilarities Between Teachers' And Students' Relationship Views In Upper Elementary School: The role of personal teacher and student attributes. *Journal of School Psychology*, 2017;64:43-60.
34. Altun S. Üniversite Öğrencilerinin obeziteye ilişkin önyargılarının belirlenmesi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2015.
35. Goleman, D. (1996). *Duygusal Zeka; Neden IQ'dan daha önemlidir*, çev: Banu Seçkin Yüksel, Varlık Yayınları, 6. Baskı
36. Hellbardt M, Riedel-Heller SG, Sikorski C. Dietitians' attitudes towards obese patients. *Ernahrungs Umschau*, 2014;61(5),78-81.
37. Doğan, S, Uğurlu C, Çetinkaya M. (2015). Öğretmen görüşlerine göre obezitenin eğitim öğretim süreçlerine yansımaları. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*;14 (54).

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalları Tarafından Hematoloji Konusunda Yapılan Uzmanlık Tezlerinin Yayınlanma Durumu

Publication Status of Speciality Theses on Hematology by Internal Medicine Departments

Muhammed ÇİFTÇİOĞLU¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma ülkemizdeki tıp fakültelerinin iç hastalıkları anabilim dalları tarafından yayınlanan hematoloji konusundaki tıpta uzmanlık tezlerinin bilimsel dergilerde yayınlanma durumunun değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi internet veri tabanında (<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>) yer alan, ülkemizdeki tüm tıp fakültelerinin iç hastalıkları anabilim dalları tarafından hematoloji konusunda sisteme girilmiş 2015-2017 yılları arasında yayınlanmış 186 adet iç hastalıkları tıpta uzmanlık tezi dâhil edildi. Bu tezler yapıldıkları yıl, sayfa sayısı, yazar cinsiyeti, tez danışmanın cinsiyeti ve akademik unvanı yayınlanma durumu, yayına ait özellikler açısından incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda yer alan 2015-2017 yılları arasında hematoloji konusunda yapılmış 186 adet iç hastalıkları tıpta uzmanlık tezinin 57'si (%30.6) yayınlanmıştır. Bu yayınların 18'i (%31.6) SCI/SCI-E, 21'i (%36.8) uluslararası diğer indekslerde, 14'ü (%24.6) Ulakbim TR, 4'ü (%7.0) ulusal hakemli dergilerde yayınlanmıştır. Tezlerin 141'i (%75.8) retrospektif, 45'i (%24.2) ise prospektif çalışma idi. Retrospektif çalışmaların 37'si (%26.2), prospektif çalışmaların 20'si (%44.4) yayınlanmıştır. Prospektif çalışmaların yayınlanma oranı retrospektif çalışmalara göre daha yüksek bulundu ($p=0.021$).

Sonuçlar: Sonuç olarak çalışmamızda iç hastalıkları tıpta uzmanlık eğitimi sonunda hematoloji konusunda yazılan tıpta uzmanlık tezlerinin makale olarak yayınlanma oranının diğer klinik branşlardan yüksek olduğu ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Hematoloji, İç Hastalıkları, Uzmanlık tezi

Abstract

Objective: This study planned to evaluate the publication status in scientific journals of medical specialty theses on hematology published by internal medicine departments of all medical faculties in our country.

Materials and Methods: One hundred and eighty-six internal medicine speciality theses on hematology available in the Council of Higher Education National Thesis Center web database (<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>), which were entered in the system via the internal medicine departments of all medical faculties in our country and published between 2015 and 2017 were included in this study. These theses were examined regarding the year they were conducted, the gender of the author, the academic title of the thesis advisor, the publication status and the other characteristics of the thesis authors.

Results: Fifty seven (30.6%) out of 186 internal medicine speciality theses on hematology that are included in our study were published in the scientific journals. Eighteen (31.6%) of these were published in a journal with Science Citation Index (SCI)/Science Citation Index-Expanded (SCI-E), 21 (36.8%) in the other international indexes, 14 (24.6%) in Ulakbim TR index, 4 (7.0%) was published in the national peer-reviewed journals. Of the theses, 141 (75.8%) were retrospective studies and 45 (24.2%) were prospective studies. Thirty seven (26.2%) of retrospective studies and 20 (44.4%) of prospective studies were published. The publication rate of prospective studies was found to be higher than retrospective studies ($p=0.021$).

Conclusions: In conclusion, it was revealed that the publication rate of the internal medicine speciality theses on hematology as articles that were written at the end of the internal medicine speciality training is higher than that of other clinical branches.

Keywords: Hematology, Internal Medicine, Speciality thesis

Yazışma Adresi: Muhammed ÇİFTÇİOĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Avşar Yerleşkesi, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 05077556388 **e-mail:** drmuhammedciftcioglu@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8017-6502

Geliş tarihi: 29.06.2022

Kabul tarihi: 10.10.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.1137216

GİRİŞ

İç hastalıkları uzmanlık alanı kronik hastalığı olan çoklu sistem sorunlu yetişkin hastaların; tanı, tedavi ve izleminin gerçekleştirildiği tıbbın en geniş alanıdır. Ülkemizde iç hastalıkları uzmanlık eğitimi TC. Sağlık Bakanlığı Tıpta Uzmanlık Kuruluna göre 4 yıldır. Bu süre boyunca iç hastalıkları uzmanlık öğrencisi genel dahiliye servis ve polikliniklerinde ve iç hastalıkları anabilim dalının Hematoloji, Endokrinoloji, Gastroenteroloji vs. gibi alt bilim dallarında belirlenen sürelerde rotasyon şeklinde çalışır ve ayrıca zorunlu dış rotasyonlardan belirlenen sürelerde eğitim alır.

Ülkemizde tıp fakültelerinin iç hastalıkları tıpta uzmanlık eğitiminde tez çalışması yapılması zorunludur. Tez hazırlama tıpta uzmanlık öğrencilerine hipotez oluşturma, hipotezi kanıtlamak için çalışma dizayn etme, veri toplama, verileri analiz etme, sonuçları yorumlayabilme ve bilimsel bir metin yazabilme yetisi kazandırmaktadır. Tezin bilimsel bir dergide makale olarak yayınlanması bilime ve kişinin akademik olarak ilerlemesine önemli katkılar sunmaktadır. Tezlerin yayınlanması oldukça zorlu bir süreçtir ve yapılan çalışmalara göre tıpta uzmanlık tezlerin yayına dönüşme oranlarının düşük olduğu görülmüştür (1-4). Literatürde ülkemizde yayınlanan iç hastalıkları tıpta uzmanlık tezlerinin bilimsel dergilerde yayınlanma durumunu değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışma ülkemizdeki tıp fakültelerinin iç hastalıkları anabilim dalları tarafından 2015-2017 yılları arasında yayınlanan hematoloji konusundaki tıpta uzmanlık tezlerinin bilimsel dergilerde yayınlanma durumunun değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tanımlayıcı bir araştırma olan bu çalışmada tarama modeli kullanıldı. Çalışmada Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi internet veri tabanında (<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>) yer alan, tüm tıp fakültelerinin iç hastalıkları anabilim dalı birimlerinden hematoloji konusunda sisteme girilmiş, 2015 ile 2017 yılları arasında yayınlanmış hematoloji konulu tüm iç hastalıkları tıpta uzmanlık tezleri incelendi. Tezlerin yayına dönüştürülme süresinin uzamış olabileceği göz önünde bulundurularak 2018-2022 tarihleri arasında yayınlanan uzmanlık tezleri çalışmaya dâhil edilmedi. Ayrıca, konu kısmında çoklu girişe sahip olan tezler tek tek incelendi ve iç hastalıkları anabilim dalına ait olmayan uzmanlık tezleri çalışma dışı bırakıldı.

Tezin yayına dönüştürülüp dönüştürülmediği Google akademik (<https://scholar.google.com.tr/>) ve PubMed Central (PMC) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

pubmed) veri tabanı üzerinden tez başlığının Türkçe ve İngilizcesi ve tez yazarı ve danışmanının adı-soyadı kullanılarak tezin başlığı, konusu ve özeti ile makale başlığı ve özetinin karşılaştırılması sonucu belirlendi. Tam metin, özet veya yazar isimleri ile başlıktan yayınlanan makalenin tezden türetildiği belirlenen yayınlar değerlendirmeye alındı. Tezlerin yayınlandığı dergilerin, Science Citation Index (SCI)/Science Citation Index-Expanded (SCI-E), uluslararası diğer alanlar (PubMed, Medline, Scopus, Index Copernicus vs.), Ulakbim TR veri tabanlarından hangisinde yer aldığı bu veri tabanlarının ve dergilerin internet siteleri incelenerek ortaya kondu.

Tez yazarının cinsiyeti, yayında tez yazarının isim sırası, tezin sisteme girildiği anda tez danışmanının akademik unvanı, tez danışmanın cinsiyeti, yayında tez danışmanın isim sırası, tezin sayfa sayısı, tezin yayınlanması için geçen süre ve makalenin yayınlandığı dizin uluslararası mı ulusal mı olduğu değerlendirildi.

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu (Oturum No: 2022/14, Karar No: 12; Tarih: 26.04.2022) tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Test sonuçları, $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Ulusal Tez Merkezi internet veri tabanında 2015-2017 yılları arasında yayınlanan toplam 209 adet hematoloji konusundaki tıpta uzmanlık tezine ulaşıldı. Çalışmaya dâhil edilen 2015-2017 yılları arasında yayınlanan toplam 209 adet hematoloji konusundaki tıpta uzmanlık tezinin 33'ünün konu kısmında çoklu girişe sahip olduğu ve bu tezlerin 19'unun iç hastalıkları anabilim dalına ait olduğu ve hematoloji konusunda yapılan tıpta uzmanlık tezi olduğu geriye kalan 14'ünün ise başka alanlara ait olduğu belirlendi ve çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca konu kısmı sadece hematoloji olarak girilmiş olmasına rağmen 9 adet tıpta uzmanlık tezinin de başka alanlara ait olduğu belirlendi ve bu tezler de çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 2015-2017 yılları arasında yayınlanmış toplam 186 adet hematoloji konusunda yapılan iç hastalıkları tıpta uzmanlık tezi dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hematoloji konusundaki toplam 186 adet tezin 69'u 2017 yılında, 65'i 2016 yılında, 52'si ise 2015 yılında ülkemizdeki tıp fakültelerinin iç hastalıkları ana bilim dalları tarafından yayınlanmıştır.

Tezler ortalama 70.37 ± 17.96 (35-138) sayfadan oluşmaktaydı. Tez sahiplerinin 104'ü erkek (%55.9), 46'sı kadındı (%44.1). Yıllara göre tez sahiplerinin cinsiyet dağılımında fark yoktu ($p=0.103$). Tezlerin 183'ünde (%98.4) 1, 2 (%1.1) tanesinde 2, 1 tanesinde (%0.5) 3 tez danışmanı mevcuttu. Tez danışmanlarının 113'ü (%60.8) profesör, 52'si (%28.0) doçent, 14'ü (%7.5) doktor öğretim üyesi, 6'sı (%3.2) uzman doktor, 1'i (0.5) ise öğretim görevlisi (1.2%) idi. Tez danışmanlarının 128'i erkek (%68.8), 58'i (%31.2) kadındı.

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Hematoloji alanında 2015-2017 yılları arasında yapılan 186 tıpta uzmanlık tezinin 57'sinin (%30.6) bilimsel bir dergide yayınlandığı, 129'unun (%69.4) ise yayınlanmadığı tespit edildi. Yayınların 18'i (%31.6), SCI/SCI-E, 21'i (%36.8) uluslararası diğer indekslerde, 14'ü (%24.6) Ulakbim TR, 4'ü (%7.0) ulusal hakemli dergilerde yayınlanmıştı.

Tezlerin 141'i (%75.8) retrospektif, 45'i (%24.2) ise prospektif çalışma idi. Retrospektif çalışmaların 37'si (%26.2), prospektif çalışmaların 20'si (%44.4) yayınlanmıştı. Prospektif çalışmaların yayınlanma oranı retrospektif çalışmalara göre daha yüksek bulundu ($p=0.021$).

57 tezin 1 tanesi (%1.8) tez basım tarihinden 1 yıl önce, 1 tanesi (%1.8) basım tarihiyle aynı yıl, 9 tanesi (%15.8) tez basım tarihinden 1 yıl sonra, 13 tanesi (%22.8) 2 yıl sonra, 11 tanesi (%19.3) 3 yıl sonra, 10 tanesi (%17.5) 4 yıl sonra, 4 tanesi (%7.0) 5 yıl sonra, 8 tanesi (%14.0) 6 yıl sonra bilimsel bir dergide yayınlanmıştı. Tezlerin ortalama yayınlanma tarihi 3.09 ± 1.71 (0-6) yıl idi. Elli yedi yayındaki kişi sayısı değerlendirildiğinde 2'sinde (%8.8) 2 kişi, 13'ünde (%22.8) 3 kişi, 16'sında (%28.1) 4 kişi, 2'sinde (%3.5) 5 kişi, 8'inde (%14.0) 6 kişi, 3'ünde (%5.3) 7 kişi, 2'sinde (%3.5) 8 kişi, 1'inde (%1.8) 9 kişi, 1'inde (%1.8) 10 kişi, 2'sinde (%3.5) 11 kişi, 1'inde (%1.8) 12 kişi, 1'inde (%1.8) 13 kişi ve 2'sinde (%3.5) 15 kişi yer almaktaydı. Yayınlardaki ortalama kişi sayısı 5.33 ± 3.19 (2-15) kişi idi. Tez sahipleri yayınların 4'ünde (%86.0) birinci isim iken, 7'sinde (%12.3) ikinci ve 1'inde (%1.8) üçüncü isimdi. Yayınlanan 57 tez incelendiğinde, 35 (%61.4) tez sahibinin erkek, 22 (%38.6) tez sahibinin kadın olduğu belirlendi. Toplam 104 erkek tez sahibinin 35'inin (%33.7), toplam 82 kadın tez sahibinin 22'sinin (%26.8) tezi yayınlanmıştı. Cinsiyet açısından tezlerin yayına dönüşme oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.316$). Yayınlanan 57 tez incelendiğinde, 38 (%66.7) tez danışmanının erkek, 19 (%33.3) tez danışmanının kadın olduğu belirlendi. Tez danışmanlarının cinsiyetine ve akademik unvanına göre tezlerin yayınlanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla; $p=0.674$, 0.060). Tez danışmanları yayınların 5'inde (%8.9) birinci isim iken, 15'inde

(%26.8) ikinci, 3'ünde (%5.4) üçüncü, 1'inde (%1.8) on dördüncü, 30'unda (%53.6) sonuncu iken 2'sinde (%3.6) tez hocasının adı yoktu.

Tezlerin yapıldığı yıllara göre dağılımı değerlendirildiğinde 2015'de 52 (%28.0), 2016'da 65 (%34.9), 2017'de 69 (%37.1) adet uzmanlık tezinin sisteme yüklenmiş olduğu görüldü. Tezlerin yıllara göre yayınlanma durumu ve yıllara göre yayınlandığı dergiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla; $p=0.264$, 0.542).

TARTIŞMA

Bu çalışma ülkemizde yayınlanan iç hastalıkları ana bilim dalları tarafından hematoloji konusundaki tıpta uzmanlık tezlerinin bilimsel dergilerde yayınlanma durumunu değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda 2015-2017 yılları arasında iç hastalıkları ana bilim dalları tarafından yapılmış hematoloji konusundaki tıpta uzmanlık tezlerinin yayınlanma oranının %30.6 olduğu bulundu. SCI/SCI-E dizinine giren dergilerde yayınlanma oranı %31.6, uluslararası diğer dizinlerde yayınlanma oranı %36.8, Ulakbim TR dizine giren dergilerde yayınlanma oranı %24.6, ulusal hakemli dergilerde yayınlanma oranı %7.0 olarak bulundu.

Çalışmamızda yer alan 186 tezin 141'i (%75.8) retrospektif, 45'i (%24.2) ise prospektif çalışma idi. Retrospektif çalışmaların 37'si (%26.2), prospektif çalışmaların 20'si (%44.4) yayınlanmıştı. Çalışmamızda prospektif çalışmaların yayınlanma oranı retrospektif çalışmalara göre daha yüksek bulundu. Çalışmamızla benzer şekilde Çakır çetin ve ark. 2017 yılında yaptıkları 2007-2012 yılları arasında yazılan kulak burun boğaz (KBB) uzmanlık tezlerinin bilimsel dergilerde yayınlanma oranını değerlendirdikleri çalışmalarının sonucunda prospektif çalışmaların %37.3'ünün retrospektif çalışmaların ise %16'sının yayına dönüşmüş olduğu bildirmişlerdir (5).

Çalışmamızdaki ana hedefimiz güncel sonuçları ortaya koyabilmektir. Scherer ve ark. bir çalışmanın yayına dönüşebilmesi için 5 yıl gerekli olduğunu bildirmişlerdir (6). Bu nedenle çalışmamıza 2018 sonrasındaki verileri dâhil etmedik. Bazı SCI dergilerde yayının gönderi ile yayınlanma arasında geçen süre 3.5 yılı bulmaktadır (7). Kaya ve ark. 2020 yılında yaptıkları 2000-2018 yılları arasında halk sağlığı uzmanlık tezlerinin bilimsel dergilerde yayınlanma oranını değerlendirdikleri çalışmalarında halk sağlığı uzmanlık tezlerinin yayınlanması için geçen ortalama süreyi 3.17 ± 2.60 yıl olarak bulmuşlardır (8). Bizim çalışmamızda da yayınlanma için geçen ortalama süre 3.09 ± 1.71 (0-6) yıl idi.

Türkiye’de çeşitli uzmanlık alanlarında yapılan tezlerin yayına dönüşme oranlarının inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır (1-5, 8-12). Özgen ve ark. 1980-2005 yılları arasında yapılan 22.625 tıp tezinin SCI-E kapsamındaki dergilerde yayına dönüşme oranının %6.2 olduğunu bildirmişlerdir (1). Anestezi ve Reanimasyon alanında yazılan uzmanlık tezlerinin yayınlanma oranının %11.3 olduğu bildirilmiştir (9). Aile hekimliği uzmanlık eğitimi sonucunda yazılan tezlerin bilimsel dergilerde yayınlanma oranının %11.5 olduğu ve bunların %0.8’inin SCI dergilerde, %3.1’inin SCI-E dergilerde ve %7.6’sının ulusal dergilerde yayınlanmış olduğu bildirilmiştir (4). Cevik ve ark. 1998-2013 yılları arasında acil tıp alanında yapılan tezlerin yayınlanma oranının %27.1 olduğunu bunların da %14.9’unun SCI/SCI-E kapsamındaki dergilerde yayınlanmış olduğunu, Tekin ve ark. ise 2010-2015 yılları arasında acil tıp alanında yapılan uzmanlık tezlerinin yayınlanma oranının %20.8 olduğunu ve bu yayınların sadece %9.8’inin SCI/SCI-E kapsamındaki dergilerde yayınlanmış olduğunu bildirmişlerdir (10,11). Öğrenci ve ark. 2004-2013 yılları arasında beyin cerrahisi alanında yapılan tezlerin SCI/SCI-E kapsamındaki dergilerde yayınlanma oranının %18.0 olduğunu bildirmişlerdir (2). Sipahi ve ark. mikrobiyoloji ve klinik mikrobiyoloji uzmanlık tezlerinin %10.7, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlık tezlerinin ise %10.2 oranında yayına dönüştürülmüş olduğunu bildirmişlerdir (3). Halk sağlığı alanında 1978-2010 yılları arasında halk sağlığı alanında yapılan uzmanlık tezlerinin ise %13.6’sının PubMed veya SCI-E’de indekslenen dergilerde, aynı alanda 2000-2018 yılları arasında yapılan tezlerin ise %30.3’ünün yayınlandığı ve bunların da %10.4’ünün SCI/SCI-E dizinine giren dergilerde yayınlanmış olduğu bildirilmiştir (8,12). Çakır Çetin ve ark. KBB uzmanlık tezlerinin yayınlanma oranının %35.6 olduğunu bildirmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda iç hastalıkları ana bilim dalları tarafından yapılmış hematoloji konusundaki tıpta uzmanlık tezlerinin yayınlanma oranı %30.6 ve SCI/SCI-E dizinine giren dergilerde yayınlanma oranı ise %31.6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda saptanan oranların ülkemizdeki farklı klinik branşlardan bildirilen oranlara göre yüksek bulunması dikkat çekici ve sevindiricidir.

Çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Makaleye geçiş sırasında kadın yazarların soyadının değişmiş olması ve yayınlanan makalenin başlığı ile tez başlığının uyumsuzluğu değerlendirilmesinin eksik olmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda iç hastalıkları tıpta uzmanlık eğitimi sonunda hematoloji konusunda yazılan tıpta uzmanlık tezlerinin makale olarak yayınlanma oranının diğer klinik branşlardan yüksek olduğu ortaya konulmuştur.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Bu çalışma herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından finanse edilmemiştir. Bu çalışmada herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Onam: Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu (Oturma No: 2022/14, Karar No: 12; Tarih: 26.04.2022) tarafından onaylanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Özgen Ü, Eğri M, Aktaş M, Sandikkaya A, Öztürk ÖF, Can S et al. Publication Pattern of Turkish Medical Theses: Analysis of 22.625 Medical Theses Completed in Years 1980-2005. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2011;31(5):1122-1131.
2. Öğrenci A, Eksi MS, Ozcan-Eksi EE, Koban O. From idea to publication: Publication rates of theses in neurosurgery from Turkey. Neurol Neurochir Pol. 2016;50:45-47.
3. Sipahi OR, Serin DC, Pullukcu H, Tasbakan M, Ulu DK, Yamazhan T, et al. Ülkemizde Tıbbi Mikrobiyoloji, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Dallarında Yapılan Tıpta Uzmanlık ve Doktora Tezlerinin Uluslararası Dergilerde Yayına Dönüşüm Oranları. Mikrobiyol Bul. 2014;48(2):341-345.
4. Üçer H, Ketten HS. Aile hekimliği alanında yapılan tıpta uzmanlık tezleri bilimsel makale olarak yayınlanıyor mu? KSU Tıp Fak Der. 2016;11(1):22-25.
5. Çakır Çetin A, Boran C, Erdağ TK. Kulak burun boğaz uzmanlık tezleri yayına dönüşüyor mu? Kulak Burun Bogaz İhtis Derg. 2017;27(4):185-193.
6. Scherer RW, Dickersin K, Langenberg P. Full publication of results initially presented in abstracts. A meta-analysis. JAMA. 1994;272:158-162.
7. Kalcioğlu MT, Ileri Y, Karaca S, Egilmez OK, Kokten N. Research on the Submission, Acceptance and Publication Times of Articles Submitted to International Otorhinolaryngology Journals. Acta Inform Med. 2015;23:379-384.
8. Kaya E, Üçer H, Erdoğan Ekinci Ö. Türkiye’de Halk Sağlığı Alanındaki Uzmanlık Tezlerinin Bilimsel Yayına Dönüştürülme Oranlarının Değerlendirilmesi. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2020;5(3):410-417.
9. Ferhatoğlu SY, Kudsioglu T, Yapıcı N. From Theory to Science: Publication Characteristics of Medical Thesis Composed by Anesthesia Reanimation Residents in Turkey. Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2020;26(4):244-249.
10. Cevik E, Karakus Yılmaz B, Acar YA, Dokur M. Systematic analysis of thesis in the field of emergency medicine in Turkey. Turk J Emerg Med. 2015;15(1):28-32.
11. Tekin E, Karagöz S, Akbaş İ. Acil tıp uzmanlık tezlerinin dergilerde yayınlanması bakımından analizi. Ahi Evran Med J. 2019;3(1):26-30.
12. Sipahi H, Durusoy R, Ergin I, Hassoy H, Davas A, Karababa AO. Publication rates of public health theses in international and national peer-review journals in Turkey. Iran J Public Health. 2012;41(9):31-35.

Burnout in Medical Oncology Staff: Confronting National Facts

Tıbbi Onkoloji Çalışanlarında Tükenmişlik: Ulusal Gerçeklerle Yüzleşmek

Ozge KAMA BASCI¹, Ferhat EKINCI², Atike Pinar ERDOGAN³, Erhan ESER⁴

¹ Balıkesir University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Balıkesir, Turkey

² Sirmak State Hospital, Department of Medical Oncology, Sirmak, Turkey

³ Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Division of Medical Oncology, Manisa, Turkey

⁴ Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Manisa, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışma, Türkiye’de onkoloji kliniklerinde çalışan hekim, hemşire ve biyologlarda tükenmişlik sendromu prevalansını ortaya koymayı amaçlamıştır. Ayrıca tükenmişliği etkileyen sosyodemografik faktörlerin incelenmesi, kurumsal önlemlerin yeterliliğinin sorgulanması ve çözüm önerilerine katılımlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel olarak tasarlanmış bu çalışma, Türkiye’de aktif olarak çalışan tüm tıbbi onkoloji personeline ulaşmayı amaçlamış, 323 kişi araştırmaya katılmayı kabul etmiştir. Katılımcıların tükenmişlik durumlarını ölçmek için Maslach Tükenmişlik Envanteri (MBI) kullanılmıştır. İçerisinde üç alt ölçek bulunmaktadır: Duygusal Tükenmişlik (EE), Duyarsızlaşma (DP) ve Kişisel Başarı (PA). Kliniklerde tükenmişliği azaltmaya yönelik çözümlerin uygulanabilirliği sorgulanmış ve tükenmişlik sendromunu önleyici yöntem soruları hazırlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık dikkate alındı ve tüm istatistiksel testler iki yönlüydü ($p<0.05$).

Bulgular: 323 katılımcının %38’i tıbbi onkolog, %58’i hemşire ve %4’ü biyologdu. Ortanca yaş 37 ± 9 yıl idi. MBI alt ölçeklerine göre onkoloji personelinin ortalama±SD tükenmişlik düzeyleri EE için 19.7 ± 7.8 (yüksek), DP için 6.0 ± 4.3 (orta) ve PA için 20.9 ± 5.1 (yüksek)’dir. Kırk bir yaşın altındaki katılımcılar daha yüksek riske sahiptir. Bir hobisi olan, iyi bir uyku düzenine sahip olan, düzenli egzersiz yapan katılımcıların tükenmişlik puanları anlamlı olarak daha düşüktür.

Sonuç: Onkoloji çalışanlarının yarısından fazlasında tükenmişlik sendromu saptandı. Genç yaş, aile tipi, uyku, egzersiz ve hobi sahibi olma gibi kişisel faktörler tükenmişliği etkiler. Sağlık çalışanları için tükenmişlik önleyici tedbirler ve hem kurum içi hem genel kapsamlı müdahaleler gereklidir

Anahtar kelimeler: Koruyucu önlemler, Sağlık çalışanı, Tıbbi onkolog, Tükenmişlik

Abstract

Objective: This study aimed to reveal the prevalence of burnout syndrome among physicians, nurses and biologists working in oncology clinics in Turkey. Sociodemographic factors affecting burnout were revealed. The adequacy of institutional measures was questioned and their participation in solution proposals was examined.

Materials and Methods: This cross-sectionally designed study aimed to reach all actively working medical oncology staff in Turkey. 323 of them agreed to participate in the study. Maslach Burnout Inventory (MBI) was used to measure the burnout status of the participants. The scale consists of three subscales: Emotional Exhaustion (EE), depersonalization (DP) and the sensation of reduced personal accomplishment (PA). Clinical burnout reduction solutions were also questioned. The burnout prevention questions were prepared. Statistical significance was considered, and all statistical tests were two-sided ($p<0.05$).

Results: Of 323 participants, 38% were medical oncologists, 58% were nurses and 4% were biologists. The median age was 37 ± 9 years. According to the MBI subscales, the mean±SD burnout levels of the oncology staff are 19.7 ± 7.8 (high) for EE, 6.0 ± 4.3 (moderate) for DP and 20.9 ± 5.1 (high) for PA. Respondents under 41 age has higher risk. The participants who are having a hobby, good sleep pattern, making regular exercises has significantly lower burnout scores.

Conclusion: Burnout syndrome was detected in more than half of oncology workers. Personal factors such as young age, family type, sleep, exercise and having a hobby affect burnout. Preventive measures and interventions are required for health workers

Keywords: Burnout, Health professionals, Medical oncologist, Preventive solutions

Yazışma Adresi: Özge KAMA BAŞCI, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

Telefon: +905544482591 **e-mail:** ozgee.kama@gmail.com

ORCID No (Sirasıyla): 0000-0002-2755-6768, 0000-0002-9317-942X, 0000-0003-4859-7574, 0000-0002-2514-0056

Geliş tarihi: 31.07.2022

Kabul tarihi: 04.10.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1151313

INTRODUCTION

Burnout is a psychological syndrome that occurs as a long term response to chronic occupational stress (1). Dealing with cancer is known to be extremely stressful (2). Various health care professional groups, especially doctors, nurses and other assistant health care professionals working in oncology centers, may experience burnout. Continuous exposure to fatal diseases and to patients with physical pain, ethical dilemmas regarding treatment decisions, intensive and complex treatment protocols are the precipitating factors to develop burnout syndrome for oncology healthcare workers (3). Approximately 62% of oncologists in the United States experience symptoms of burnout (4). It ranges from 52 to 78 in Europe and Australia. Occupational stress may cause the deterioration of private and professional lives of health care professionals (5). Burnout among oncologists is associated with decreased quality of patient care, more frequent medical error rate and the lack of empathy. Institutional strategies as well as individual efforts are required to prevent or reduce burnout.

In this study, it was planned to reach all physicians, nurses and biologists working at medical oncology departments, and to determine the prevalence of burnout syndrome among medical oncology staff across the country. It has been observed that in previous studies from our country, institutional measures to reduce burnout syndrome have not been questioned (6). Our study differs in terms of shedding light on future solutions by questioning the factors leading to burnout syndrome both individually and institutionally.

MATERIAL AND METHODS

The study was approved by Manisa Celal Bayar University Clinical Research Ethics Committee with the number 20.478.486 dated 15.01.2020. This cross-sectionally designed study aimed to reach all actively working medical oncology doctors, nurses and other staff of chemotherapy units in Turkey. The number of doctors and nurses in the country was reached on a provincial basis by obtaining permission from the Ministry of Health, Department of Personnel. At the time of the study, there were a total of 432 medical oncology doctors and 649 nurses. In addition, we reached 420 more unlisted private hospital employees and medical oncology fellowship physicians from the Turkish Society of Medical Oncology. 620 of them agreed to volunteer between January-April 2020. The number of staff who agreed to participate in the study on a voluntary basis and completed forms was 323. Other volunteers were excluded because they did not complete the questionnaire. As a result, 21.5% of all registered medical oncology workers in Turkey have been reached.

Data Collection

All forms were prepared electronically and sent to the participants via mobile phone message or e-mail. Before sending to the volunteers, the forms were filled out by five independent medical oncologists to check that the questions were understandable. The electronic message was programmed in such a way that it cannot be completed without answering all questions. Thus, all participants answered all questions. General information such as age, gender, hobby, screen exposure, habits and professional characteristics (professional year, income level, working hours.. etc.) were conducted in the socio-demographic information form. Professional satisfaction and clinical burnout reduction solutions were also questioned. The burnout prevention questions were prepared based on intervention studies from literature. (7) Apart from these, the Maslach Burnout Inventory (MBI), which is the most commonly used inventory all over the world, was used to measure the burnout status of the participants. The reliability and validity of the Turkish version of this scale were confirmed by Ergin *et al.* (8). An individual with burnout syndrome is expected to have higher scores on EE and D and lower scores on PA. In our study, based on the relevant literature, burnout scores are expressed as low, medium and high levels of burnout (EE: low: 0–11, medium 12–17, high: ≥ 18 ; D: low: 0–5, moderate: 6–9, high: ≥ 10 ; and PA: low: ≥ 26 , moderate: 22–25, high: 0–21) (9–11). In this study, Cronbach's Alpha coefficients were 0.89 for emotional exhaustion, 0.77 for depersonalization, and 0.79 for personal accomplishment.

Statistical Analyses

An evaluation of descriptive statistics was performed for all demographic information. Means and standard deviations (SD) were calculated for continuous variables, while numbers and percentages were produced for non-numerical variables. Analysis of variance (ANOVA) F-test comparison of score means and the post-hoc analysis were used to compare the MBI-HSS scores using demographic variables to determine whether there were any significant differences. About the linear-by-linear association of variables and burnout, Chi-square test was applied to investigate associations between variables and the presence of burnout. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to determine the factors associated with subdimensions of the MBI.

Statistical significance was considered, and all statistical tests were two-sided ($p < 0.05$). All operations were done using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 23.0.

RESULTS

Of 323 participants, 38% were medical oncologists, 58% were nurses and 4% were biologists 71 percent of the respondents were female. The median age of participants was 37 ± 9 years, most of them live in a nuclear family (62%). Forty-two point seven percent of the respondents reported exercising regularly and 89% of them have at least one hobby. Only 21.7% of the participants define having good sleep quality and 37.8% of them say their income is more than their expenses. Physicians reported working 44.9 ± 11.9 hours per week. Thirty-six point five percent of the participants have night shifts. According to the MBI subscales, the mean \pm SD burnout levels of the oncology staff are 19.7 ± 7.8 (high) for EE, 6.0 ± 4.3 (moderate) for DP and 20.9 ± 5.1 (high) for PA. The socio-demographic and occupational characteristics of the participants were summarized with subdimensions of the MBI (**Table 1**). Relation of the subdimensions with characteristics was shown (**Table 2**).

Likert scale questions were asked about work satisfaction and the adequacy of in-clinic measures. Frequency of the answers was summarized in **Table 3**. The table also shows the correlation between answers and MBI scores. Univariate relationships (ORs) with subdimensions and the organizational and characteristic measures were summarized in **Table 4**. Respondents under 41 age has more severe EE, DP and PA ($p=0.036$). Burnout scores of those with higher income were found to be higher ($p=0.031$). The participants who are having a hobby, good sleep pattern, making regular exercises has significantly lower burnout scores. While no significant change was observed in EE and DP scores of smokers, personal achievement scores were higher than non-smokers. Higher levels of burnout have observed in the respondents who think that burnout prevention methods are not sufficient in clinic.

DISCUSSION

This study covers a significant amount of all physicians, nurses and biologists working in the oncology department in Turkey. Sixty-one point three percent of the respondents have high risk for emotional exhaustion, 28.4 % of them have depersonalization and 58.8% of them have high risk for decrease of personal accomplishment. In a systematic review and meta-analysis in which 4876 European oncologists were evaluated according to emotional exhaustion values, the prevalence of burnout was between 23% and 48%, with an average of 32% (12). This rate was found to be 71.7% in another study examining the burnout syndrome of oncologists working in Eastern Europe (13). In a study

conducted on oncology nurses, burnout was found at a rate of 58.6% (14). In general, the results we obtained were consistent with the literature.

There are various studies on burnout syndrome in physicians and nurses. However, our study makes a difference by determining internal causes that increase and prevent burnout. The sociodemographic characteristics found to affect burnout among health care staff in this study were the age (younger), medical practise, exercises, alcohol drinks, income status, family type, sleep patterns and having a hobby (**Table 2**). Recent studies have stated that female gender, young age, less professional experience and not having children are associated with burnout syndrome (15,16). In our study, while there was no difference between the genders, the increase in experience was found to be proportional to the risk of burnout. Apart from the literature, there is a positive correlation between income status and burnout levels. No association was found with smoking and screen exposure.

Likert-scale questions were asked about work satisfaction and interventions for solutions. Inadequate tolerant management, in-hospital education and improvement of problem solving mechanisms have found as related with all three subdimensions. Other factors were found to be related with depersonalization and decrease in personal accomplishment. In one study, while IE was significantly correlated with lack of reward system and work satisfaction showed a significant correlation with personal mission (17). In a study from Canada, 1500 oncology physicians evaluated for burnout and satisfaction. Long working hours, the anxiety of going through the procedures and starting the treatment quickly, the inability to reduce the paperwork were found to be significant among the factors increasing burnout (18).

A meta-analysis of interventions to reduce burnout in oncology doctors showed that; organization-based interventions are more beneficial than employee-based measures. The vast majority of organization-based interventions reviewed were on simple workload, hourly shift rescheduling, and reward system (19). In another meta-analysis on burnout-reducing interventions in oncology nurses, it was stated that group support sessions, encouragement to daily meditation and a mindfulness program applied regularly for a month, significantly reduced burnout and compassion fatigue (20). In this study based on meta-analyses, it was questioned whether organization-based anti-burnout interventions were applied to oncology staff. We asked about their intention to implement these interventions. According to the respondents, preventive burnout interventions were applied between 10-20% in institutions.

Table 1. The socio-demographic and occupational characteristics of the participants

Variables (Mean±SD)	Groups (Frequency)	EE			DP			PA		
		0-11 (low)	12-17 (mod)	18+ (high)	0-5 (low)	6-9 (mod)	10+ (high)	0-21 (high)	22-25 (mod)	26+ (low)
Age, years (37±9)	0-30	7	30	52	31	34	24	49	31	7
	31-40	4	44	85	38	53	42	88	38	7
	≥41	13	26	61	39	35	26	53	40	7
Sex	Female (70.9%)	14	69	146	82	84	63	139	76	12
	Male (29.1%)	10	31	52	26	38	29	51	33	9
Specialization	Nurse (58%)	9	57	122	66	75	47	111	64	11
	Biologist (4%)	1	5	5	6	4	1	5	5	1
	Specialist (10%)	5	20	48	20	24	29	50	19	4
	Academic Physician (28%)	9	18	23	16	19	15	24	21	5
Status	Regular (67%)	13	69	137	69	83	67	136	72	11
	Specialist (9%)	4	9	16	9	17	3	12	13	3
	Contracted (24%)	7	22	44	30	22	21	42	23	7
Income-Outcome Status	Less (33.4%)	5	26	77	34	42	32	64	36	7
	Equal (28.8%)	8	29	55	38	34	20	60	27	4
	More (37.8%)	11	45	66	36	46	40	66	46	10
Regular Exercises (per week)	None (48.3%)	9	38	108	48	63	44	96	53	5
	1-2 days (21%)	5	36	59	30	38	32	58	33	8
	≥3 days (31.7%)	10	26	31	30	21	16	36	23	8
Alcohol use (per week)	None (73%)	149	75	12	78	97	63	149	75	12
	1-2 days (16%)	20	23	8	22	12	17	20	23	8
	≥2 days (11%)	21	11	1	8	13	12	21	11	1
Sleep patterns	Bad (33.7%)	4	20	84	28	39	41	67	39	1
	Not bad (44.6%)	13	7	84	50	56	38	89	43	11
	Good (21.7%)	7	33	30	30	27	13	34	27	9
Having a Hobby	No Hobby (11%)	1	8	28	6	16	15	28	8	0
	Sightseeing (8%)	0	6	12	9	6	3	12	4	2
	Others (81%)	23	86	158	93	100	74	150	97	19
Relationship Status	Single (11%)	2	10	24	12	13	11	19	11	5
	Nuclear family (62%)	10	59	131	63	76	61	121	65	13
	Cross-Generational family (5%)	2	6	8	4	8	4	11	4	1
	Single-Parented family (6%)	2	4	11	5	7	5	10	7	0
	Unmarried (16%)	8	21	24	24	18	11	29	22	2
Children	No children (33%)	7	33	67	34	38	35	60	39	7
	1 (29%)	8	29	57	33	33	28	56	32	5
	≥2 (38%)	9	38	74	41	51	29	74	38	9
Length of medical service (years) (14.0±9.1)	0-5	7	19	32	22	21	15	35	20	3
	6-10	2	23	56	20	36	25	48	26	5
	≥11	15	58	110	66	65	52	107	63	13
Length of oncology service (years) (7.0±9.0)	0-5	13	52	109	55	62	57	108	52	12
	6-10	4	31	50	28	37	20	52	29	4
	≥11	24	100	198	25	23	15	30	28	5

EE: Emotional Exhaustion, DP: Depersonalization, PA: Personal accomplishment

Table 2. Relationship between socio-demographic characteristics with MBI scores

Variable	EE P	DP P	PA P
Age (31-40)	0.058	-	-
Specialization	0.032	-	-
Status	0.038	0.064	-
Family type	0.001	-	-
Income-outcome (Less)	0.01	-	-
Exercise (None)	0.005	-	0.049
Sleep patterns	0.000	0.042	0.013
Hobby	0.029		0.011
Smoking	-	-	0.002
Alcohol drinks	-	-	0.007
Chronic disease/disability	0.051	0.046	-

EE: Emotional Exhaustion, DP: Depersonalizaiton, PA: Personal accomplishment

Table 3. Relationship between likert-scale answers and the MBI subdimensions

	Definetly not %	Possibly/Probably not %	Definitely %	EE	DP	PA
Personal mission	53.6	26.3	20.1	0.000	-	0.031
Changes in duty period	55.4	25.7	18.9	0.000	-	0.020
Reward system	74.9	11.8	13.3	0.000	-	0.001
Tolerant management	53.9	22.9	23.2	0.000	0.049	0.002
In-hospital education	49.8	30.3	19.8	0.010	0.022	0.001
Appropriate environment	74.6	11.1	14.2	0.000	-	0.003
Inclusive social activity	71.2	15.2	13.6	0.008	-	0.002
Reduction of paperwork	74	15.8	10.2	0.000	-	0.038
Internal communication	57.9	24.1	18	0.001	-	0.002
Problem solving mechanisms	61.6	23.5	14.9	0.000	0.077	0.000
	Disagree%	Undecided%	Agree%			
Reduction of working hours	16.7	19.8	63.5	0.000	0.003	-
Change partition	53.9	21.7	24.5	0.000	0.001	0.061
Early retirement request	22	17.6	60.4	0.000	0.000	0.045
Request to quit	57.6	19.5	22.9	0.000	0.000	0.051
Reduction of weekly working hours	16.7	19.8	63.5	0.028	-	-
Night shift				0.005	0.001	0.001

EE: Emotional Exhaustion, DP: Depersonalizaiton, PA: Personal accomplishment

Table 4. Univariate relationships (ORs) with MBU dimensions and the organizational measures that should be taken.

Variable	EE OR (C.I 95%)	DP OR (C.I 95%)	PA OR (C.I 95%)
Gender (Female)	0.70 (0.42-1.15)	1.50 (0.92- 2.43)	1.30 (0.79-2.11)
Age			
Ref: ≥41	0.89 (0.49-1.66)	0.97 (0.54-1.73)	
<41	1.12 (0.65-1.92)	1.31 (0.54-1.73)	0.92 (0.68-1.23)
Family type			
Ref: Cross-generational family	1.87 (0.67-5.18)	2.30 (0.73-7.16)	1.82 (0.55- 5.97)
Unmarried	0.82 (0.27-2.53)	1.77 (0.95-3.28)	1.23 (0.67-2.24)
Income-outcome status			
Ref: More	2.08 (1.20-3.61)	0.82 (0.49-1.38)	0.88 (0.67- 1.14)
Less	1.25 (0.75-2.18)	0.63 (0.36-1.10)	
Specialization			
Ref: Academic personnel		1.84 (0.43-1.51)	2.35 (1.12- 4.95)
Physician. fellow		0.40 (0.09-1.71)	0.90 (0.24-3.34)
Status			
Ref: Regular		0.92 (0.24-1.21)	1.17 (0.68-2.01)
Contracted		0.54 (0.24-1.21)	0.53 (0.22-1.59)
Smoking habits			
Ref: at least once a day			2.27 (1.39- 3.50)
Alcohol drinks			
Ref: None			0.97 (0.53- 1.67)
Once a week			0.36 (0.14-0.91)
Exercise			
Ref: ≥3 days/week	2.82 (1.55-3.13)	1.93 (1.07-3.49)	1.42 (0.79- 2.54)
None	1.75 (0.93-3.30)	1.72 (0.91-3.24)	1.21 (0.65-2.27)
Sleep patterns			
Ref: Bad	4.55 (2.36-8.78)	1.98 (1.07-3.67)	1.77 (0.96- 3.26)
Good	1.82 (1.02-3.25)	1.20 (0.67-2.14)	1.74 (0.97-3.11)
Hobby			
Ref: No	2.09 (0.94-4.63)	1.75 (0.86- 3.58)	0.61 (0.41- 0.90)
Yes	1.28 (0.46-3.56)	0.43 (0.14-1.24)	
Night shift	2.15 (1.31-3.51)	2.05 (1.29- 3.26)	2.47 (1.51- 4.05)
Chronic disease	2.13 (1.12-4.02)	1.56 (0.88- 2.74)	0.94 (0.45- 2.08)
Personnel mission (ref:definitely)			
Possibly	1.64 (0.85-3.16)	0.86 (0.44-1.66)	
Definitely not	3.17 (1.75-5.73)	1.34 (0.75- 2.38)	1.71 (0.96- 3.04)
Changes in duty period (ref:definitely)			
Possibly	1.60 (0.82-3.13)	0.79 (0.40-1.55)	2.06 (1.14-3.73)
Definitely not	2.82 (1.55-5.13)	1.26 (0.70-2.25)	2.66 (1.14- 3.73)
Reward system (ref:definitely)			
Possibly	1.79 (0.73-4.38)	1.33 (0.55-3.22)	2.43 (0.98-6.04)
Definitely not	2.96 (1.52-5.77)	1.15 (0.60-2.21)	3.84 (1.92- 7.67)

Tolerant management (ref: definitely)			
Possibly	1.68 (0.87-3.22)	0.99 (0.51-1.90)	1.89 (0.98-3.64)
Definitely not	3.17 (1.80-5.59)	1.45 (0.84-2.51)	2.10 (1.21- 3.66)
In-hospital education (ref: definitely)			
Possibly	1.45 (0.77-2.74)	0.90 (0.47-1.70)	2.07 (1.08-3.94)
Definitely not	2.27 (1.25-4.12)	1.45 (0.81-2.61)	2.47 (1.36- 4.49)
Appropriate environment (ref: definitely)			
Possibly	1.50 (0.62-3.64)	0.75 (0.31-1.81)	1.50 (0.62-3.64)
Definitely not	2.78 (1.46- 5.31)	0.92 (0.48- 1.72)	2.52 (1.32- 4.81)
Inclusive social activity (ref: definitely)			
Possibly	0.66 (0.29-1.51)	0.57 (0.25- 1.30)	3.19 (1.36-7.48)
Definitely not	1.23 (0.63-2.38)	0.76 (0.39- 1.45)	2.94 (1.50- 5.75)
Reduction of paperwork (ref: definitely)			
Possibly		0.58 (0.23-1.41)	1.65 (0.68-3.99)
Definitely not	2.11 (1.27-3.51)	1.07 (0.51-2.22)	2.28 (1.09- 4.77)
Internal communication (ref: definitely)			
Possibly	1.45 (0.73-2.87)		1.88 (0.93-1.76)
Definitely not	2.41 (1.32-4.40)		3.11 (1.69- 5.73)
Problem solving mechanisms (ref: definitely)			
Possibly	1.35 (0.65-2.79)	1.00 (0.48-2.10)	1.79 (0.85-3.77)
Definitely not	2.14 (1.13-4.05)	1.47 (0.77- 2.78)	3.24 (1.68- 6.26)

EE: Emotional Exhaustion, DP: Depersonalization, PA: Personal accomplishment

Tolerant management, personal mission and in-hospital training were the most applied interventions. Sixty point four of them want to retire early, 22.9% of them request to quit the job.

One of the limitations in our study may be the lower number of doctors than nurses. Surgical oncology and radiation oncology were not included study. Therefore, the number of physicians was limited. Considering that burnout scores were higher in female gender and younger workers, this may have caused bias in the study results. Another limitation of the study is that it is made in a cross-sectional design, creating difficulties in evaluating causality.

CONCLUSION

Burnout in oncology workers is a common syndrome that significantly affects personal life and professional satisfaction. Regular exercise, sleep quality, family type and hobbies are the factors that reduce

burnout. Organization-based interventions may need to be increased and supervised in order to reduce the desire of employees for early retirement and quitting, and to provide an efficient working environment.

Acknowledgement: The authors would like to thank Prof. Dr. Gamze Göksel for her continuous support and guidance during the study.

Funding: The authors declared that this study has received no financial support.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval: The study was approved by Manisa Celal Bayar University Clinical Research Ethics Committee with the number 20.478.486 dated 15.01.2020.

Author contributions: All authors contributed equally to the article.

REFERENCES

1. Arnsten AFT, Shanafelt T. Physician distress and burnout, the neurobiological perspective. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(3):763-769.
2. Shanafelt T, Dyrbye L. Oncologist burnout: Causes, consequences, and responses. *J Clin Oncol.* 2012;30(11):1235-1241.
3. Wu Y, Wang J, Luo C, Hu S, Lin X, Anderson AE et al. A Comparison of burnout frequency among oncology physicians and nurses working on the frontline and usual wards during the COVID-19 epidemic in Wuhan, China. *J Pain Symptom Manage* 2020;60(1):60-65.
4. Ledda C, Teodoro M, Virga D, Alabi RO, Hietanen P, Elmusrati M et al. Mitigating Burnout in an oncological unit: A scoping review. *Front Public Heal* 2021;9:677915.
5. McFarland DC, Hlubocky F, Susaimanickam B, O'Hanlon R, Riba M. Addressing Depression, burnout, and suicide in oncology physicians. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2019;39:590-598.
6. Avcı O, İriağaç Y, Çavdar E, Şeber ES. Mindfulness Among Medical Oncology Doctors and Its Relation With Burnout: Turkish Oncology Group (TOG) Study. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(7):917-924.
7. Awa WL, Plaumann M, Walter U. Burnout prevention: A review of intervention programs. *Patient Educ Couns.* 2010;78(2):184-190.
8. Ergin C. Doktor ve Hemşirelerde tükenmişlik ve maslach tükenmişlik ölçeğinin uyarlanması. 7. Ulusal Psikol Kongresi Bilim Çalışmaları, Türk Psikologlar Derneği Yayınları. 1993;143-154.
9. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job Burnout. *Annu Rev Psychol.* 2001;52:397-422.
10. Sahraian A, Fazelzadeh A, Mehdizadeh AR, Toobae SH. Burnout in hospital nurses: A comparison of internal, surgery, psychiatry and burns wards. *Int Nurs Rev.* 2008;55(1):62-67.
11. Brenninkmeijer V, Van Yperen N. How to conduct research on burnout: Advantages and disadvantages of a unidimensional approach in burnout research. *Occup Environ Med.* 2003;60(SUPPL. 1):16-20.
12. Medisaukaite A, Kamau C. Prevalence of oncologists in distress: Systematic review and meta-analysis. *Psychooncology.* 2017;26(11):1732-1740.
13. Kust D, Murgic J, Vukovic P, Kruljac I, Prpic M, Zilic A et al. Oncologist burnout syndrome in Eastern Europe: Results of the multinational survey. *J Oncol Pract.* 2020;16(4):366-376.
14. Kamisli S, Yuce D, Karakilic B, Kilickap S, Hayran M. Cancer patients and oncology nursing: Perspectives of oncology nurses in Turkey. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(9):1065-1073.
15. Tetzlaff ED, Hylton HM, DeMora L, Ruth K, Wong YN. National study of burnout and career satisfaction among physician assistants in oncology: Implications for team-based care. *J Oncol Pract.* 2018;14(1):11-22.
16. Hlubocky FJ, Shanafelt TD, Back AL, Paice JA, Tetzlaff ED, Friese CR et al. Creating a blueprint of well-being in oncology: an approach for addressing burnout from ASCO's clinician well-being taskforce. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2021;(41):339-353.
17. Font A, Corti V, Berger R. Burnout in healthcare professionals in oncology. *Procedia Economics and Finance.* 2015;228-232.
18. Nguyen TP, Tam VC, Lester RE, Ruiz JC, Bouchard-Fortier A, Card C et al. Burnout among Canadian oncologists and oncology residents. 2014;32(15-suppl):6549-6549.
19. Panagioti M, Panagopoulou E, Bower P, Lewith G, Kontopantelis E, Chew-Graham C et al. Controlled Interventions to reduce burnout in physicians: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(2):195-205.
20. Ortega-Campos E, Vargas-Román K, Velando-Soriano A, Suleiman-Martos N, Cañadas-de la Fuente GA, Albendín-García L et al. Compassion Fatigue, compassion satisfaction, and burnout in oncology nurses: A systematic review and meta-analysis. *Sustainability.* 2020; 12(1):72.

Evaluation of Hematological Indices in Acromegalic Patients

Akromegali Hastalarında Hematolojik İndekslerin Değerlendirilmesi

Emek TOPUZ¹, Dilek TUZUN¹, Umit Nur OZBAY¹, Murat SAHİN¹

¹ Division of Endocrinology and Metabolism, Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Amaç: Akromegali, genellikle hipofiz adenomu tarafından salgılanan otonom büyüme hormonu (BH) fazlalığı ile giden bir hastalıktır. Akromegalide mortalitenin ana nedeni serebrovasküler, kardiyovasküler, solunum olayları ve malignitelerdir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit/lenfosit oranı (MLR), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve trombosit dağılım genişliği (PDW), Delta nötrofil indeksi (DNI) popüler inflamasyon markerleridir. Bu çalışmada akromegali hastalarında tedavi öncesi ve sonrasında IGF-1, BH, DNI, NLR, MLR, RDW ve PDW parametrelerini inceleyerek değerlendirmeyi ve akromegali tedavisinin bu parametreler üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz Endokrinoloji polikliniğinde Nisan 2014 -Şubat 2022 yıllarında takip ve tedavi edilen akromegali hastalarının dosyalarından ve hastane kayıtlarından yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, patoloji sonuçları, tümör boyutları, ek komorbiditelerini kaydederek sonuçlarını değerlendirdik. Tedavi öncesi ve sonrasında rutin olarak elde edilmiş olan IGF-1, BH, DNI, NLR, MLR, RDW ve PDW düzeylerini inceleyerek karşılaştırdık.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 26 hastanın, 12 si kadın (%46), 14 ü erkek (%53) idi. Hastaların yaşları 25 ile 79 (ortalama: 53.73±16.21) arasındaydı. Hastaların 11 tanesinin (%42) tip 2 diyabetes mellitus, 9 tanesinin (%34) hipertansiyon tanısı mevcuttu. Hastaların cerrahi öncesi aktif hastalık döneminde ve cerrahi sonrası kür olan hastaların 6. aydaki değerleri ile cerrahi sonrası remisyona girmeyen medikal tedavi alan hastaların, tedavi sonrası BH, IGF-1, NLR, DNI, PDW, RDW değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi. M/L oranında da tedavi sonrası değerler tedavi öncesi değerlere göre düşmüştü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Akromegali hastalarında tanı anındaki IGF-1 düzeyi ile NLR, RDW, PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Akromegalide kardiyovasküler hastalık sıklığı ve kardiyovasküler risk faktörleri artmıştır. Akromegali hastalarında dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeyleri ve bunların tedaviyle ilişkisi üzerine yapılan çalışmaları çelişkilidir. Bizim çalışmamızda GH, IGF-1, NLR, DNI, PDW, RDW değerlerinde tedavi öncesinde tedavi sonrasında göre yüksek değer saptanmıştır. Yüksek seviyelerde IGF-1'e uzun süreli maruz kalmanın, NLR gibi inflamatuvar belirteçlerde artış ve aterosklerotik riskte artma ve buna bağlı olarak artmış kardiyovasküler riske de yol açabileceğini düşündürmektedir. Kontrolsüz hastalığa bağlı subklinik inflamasyondaki artışlar, akromegali hastalarında artan morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabilir. Bu nedenle akromegalide erken tanı ve tedavi çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Akromegali, Delta nötrofil indeksi, Monosit/lenfosit oranı, Nötrofil/lenfosit oranı

Abstract

Objective: Acromegaly is a chronic systemic disease characterized by autonomous and excessive secretion of growth hormone (GH). Acromegaly is most commonly caused by a somatotroph adenoma of the anterior pituitary. In acromegaly, mortality primarily results from are cerebrovascular, cardiovascular, respiratory diseases and malignancies. Monocyte/lymphocyte ratio (MLR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), red cell distribution width (RDW), platelet distribution width (PDW) and delta neutrophil index (DNI) are popular inflammatory markers. This study's purpose was to assess pre/post-treatment levels of NLR, GH, RDW, MLR, PDW and DNI in acromegalic patients and to investigate the impact of acromegaly treatment on these markers.

Materials and Methods: Twenty-six patients with acromegaly, treated and followed at our endocrinology outpatient clinic between April 2014 and February 2022 were included in the study. Age, sex, comorbidities, medications, complete blood count, kidney and liver function tests, pathology reports, tumor size, pre/post-treatment levels of IGF-1, GH, DNI, NLR, MLR, RDW and PDW were retrieved from patients' files and outcomes were evaluated.

Results: Among 26 patients included in the study, 12 (46%) were female and 14 (53%) were male. The average age of the patients was 53.73±16.21 years (range, 25-79). There were 11 (42%) patients with type 2 diabetes mellitus and 9 (34%) patients with hypertension. A statistically significant reduction was observed in post-operative GH, IGF-1, NLR, DNI, PDW and RDW values compared to preoperative values (during active disease phase) and at 6 months in patients with postoperative cure, and compared to pretreatment values in patients without postoperative remission who received medical treatment. A reduction was also observed in post-treatment MLR compared to pretreatment ratio but the difference was non-significant. There was no statistically significant correlation between the IGF-1 levels at the time of diagnosis and NLR, RDW, PDW in patients with acromegaly.

Conclusion: Studies on the values of circulating inflammatory biomarkers in patients with acromegaly and their relationship to treatment remain unclear. In our study, higher pre-treatment GH, IGF-1, NLR, DNI, PDW, RDW values were found compared to post-treatment. This suggests that having chronically higher than normal values of IGF-1 may also lead to increased inflammatory markers such as NLR and increased atherosclerotic risk. Chronic subclinical inflammation caused by uncontrolled disease might lead to an increase in mortality and morbidity in acromegalic patients. Therefore, early diagnosis and treatment of acromegaly are crucial.

Keywords: Acromegaly, neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, delta neutrophil index.

Yazışma Adresi: Emek TOPUZ, Kahramanmaraş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Avşar Mahallesi, Batı Çevreyolu Blv. No: 251/A 46040 Onikişubat/Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +905057278598 **e-mail:** emektopuz@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-7265-2321, 0000-0002-6693-4928, 0000-0003-4660-9690, 0000-0001-7969-9157

Geliş tarihi: 25.09.2022

Kabul tarihi: 13.01.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1179747

INTRODUCTION

Acromegaly is caused by unrestrained secretion of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF)-1. The prevalence and incidence of acromegaly are not clearly known (1). In an epidemiological study, prevalence estimates ranging from 2.8 to 13.7 cases/100.000 people and an annual incidence of 0.2-1.1 cases/100.000 people have been reported (2). Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and GH promote cell growth through several biochemical pathways, resulting in mortality and severe morbidity. In acromegaly, mortality primarily results from cardiovascular, cerebrovascular, respiratory diseases and malignancies (3).

Delta neutrophil index (DNI) represents the number of immature granulocytes which are not normally present in peripheral blood. DNI is a common term that refers to granulocyte precursors including myelocytes, promyelocytes and metamyelocytes found in bone marrow. DNI and elevated immature granulocyte (IG) count indicate activation of bone marrow. Delta neutrophil index which reflects an increase in immature granulocytes in infectious and inflammatory events also contributes to changes in WBC (white blood cell) count (4). DNI has been used in patient populations with conditions predominantly associated with inflammatory process such as sepsis, acute appendicitis, meningitis, decompensated heart failure, acute gout attack and acute pancreatitis in a number of studies, which suggested that it can provide guidance to clinicians about disease severity (5). PDW, RDW, NLR and MLR are inflammatory biomarkers obtained from a routine complete blood cell count (CBC). There is a growing interest in these markers. Several studies have demonstrated that these subclinical inflammatory markers are correlated with complications of many other diseases including diabetes mellitus (6,7), ischemic heart disease (8,9) and malignancies (10,11).

As far as we know, the correlation of DNI with treatment has not been studied in acromegalic patients. Thus, in this study, we aimed to analyze DNI, NLR, MLR, RDW and PDW before and after treatment in acromegalic patients and to investigate the impact of acromegaly treatment on these parameters.

MATERIALS AND METHODS

Ethics committee approval was obtained from Ethics Committee of the Healthcare Application and Research Hospital of Kahramanmaraş Sutcu Imam University (date: 23.02.2022; session no: 2022/04; decision no: 06) prior to initiation of the study. The institutional review board approved this retrospective study and waived the informed consent requirement. This study

was conducted in accordance with the Principles of the Declaration of Helsinki.

Medical charts and hospital records of acromegalic patients treated and followed at the Endocrinology outpatient clinic of our hospital between April 2014 and February 2022 were reviewed retrospectively. Age, sex, comorbidities, medications, Complete Blood Count (CBC), kidney function tests, liver function tests, pathology reports, tumor dimensions and comorbidities of the patients were retrieved and outcomes evaluated. Pre/post-treatment levels of IGF-1, BH, DNI, NLR, MLR, RDW and PDW were compared.

The diagnosis of acromegaly was made based on typical clinical characteristics and confirmed by measuring high GH levels after oral glucose loading and increased IGF-1 levels for sex and age.

Among 26 acromegalic patients included in the study, none had comorbid conditions that could adversely affect the course and results of the study, including an active infection, chronic infection, rheumatic diseases, chronic kidney failure, malignancy and chronic obstructive pulmonary disease.

IGF-1, GH, DNI, monocyte, neutrophil, RDW and PDW values of acromegalic patients were recorded during the active disease phase preoperatively and at 6 months postoperatively, and after medical therapy in patients without surgical cure. Postoperative cure was defined as an IGF-1 within normal range for sex and age and a GH level of <1 ng/ml on post-operative Oral Glucose Tolerance Test (OGTT). Disease in remission was defined as an IGF-1 value within normal range for sex and age following pharmacological treatment.

Laboratory Workup

Serum growth hormone concentrations was measured in blood samples obtained at 8 am after overnight fasting using electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) (human GH kit, Architect c8000 Chemistry Analyzer, Abbott Diagnostics). The diagnosis of acromegaly was confirmed by measuring growth hormone levels at every 30 minutes over a total duration of 120 minutes following glucose administration (75 grams) after overnight fasting.

Serum total Insulin-like growth factor 1 was obtained using immunometric chemiluminescence assay (IMMULITE 2000, Siemens, Washington, D.C., USA).

Neutrophil ($3.39-8.86 \times 10^3 \mu\text{l}$), lymphocyte ($1.05-3.17 \times 10^3 \mu\text{l}$) and monocyte ($0.22-0.68 \times 10^3 \mu\text{l}$) counts, and RDW (11.2-14%) and PDW (9.5-15), DNI (0.01-0.04) were obtained using an automated hematological analyzer (XN3000; Sysmex Corp., Kobe, Japan). Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and monocyte/

lymphocyte ratio (MLR) were calculated manually. The immature granulocyte fraction includes myelocytes, metamyelocytes and promyelocytes but not myeloblasts or band neutrophils.

NLR, MLR, PDW, RDW and DNI values of acromegalic patients obtained during the preoperative active disease phase and preoperatively and at 6 months postoperatively for patients achieving postoperative cure, and preoperatively and after completion of medical treatment for patients without postoperative cure were compared. The aforementioned parameters were compared before and after medical treatment for three patients who did not undergo surgery.

Statistical Analysis

SPSS, version 19 software (IBM Corp., Armonk, NY) was used for statistical analyses. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check the normality of data. Non-parametric tests were used since the data were non-normally distributed. The variables were also analyzed using Pearson and exact chi-square tests. Spearman's correlation test was used to examine the correlation between variables. If p value was <0.05, it was considered statistically significant.

RESULTS

We presented 26 acromegaly patients. The mean age of the patients was 53.73±16.21 years (range, 25-79), 53% (n=14) were male and 47% (n=12) were female. There were 11 (42%) patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and 9 (34%) patients with hypertension.

Except for 3 patients who were medically treated because of advanced age and refusal of surgery, all other patients (n=23) underwent transsphenoidal pituitary surgery. Postoperative cure was achieved in 6 (23%) patients. 12 patients were treated with SSAs (somatostatin

analogues) alone and 6 patients received SSA treatment in combination with dopamine agonist cabergoline. Disease control was achieved after surgery in 14 patients. Remission was achieved with medical treatment (SSA and cabergoline) in 3 patients who did not undergo surgery. Remission was achieved in a total of 17 (65%) patients. Despite surgery and maximum medical treatment, disease control couldn't be achieved in 3 (11%) patients.

A statistically significant reduction was observed in post-operative GH, IGF-1, NLR, DNI, PDW and RDW values compared to preoperative values (during active disease phase) and at 6 months in patients with postoperative cure, and compared to pretreatment values in patients without postoperative remission who received medical treatment (Table 1).

For MLR, post-treatment values also showed a reduction versus pre-treatment values, although the difference was not statistically significant. At the time of diagnosis, IGF-1 level was not significantly associated with NLR, RDW and PDW in acromegalic patients (Table 2).

DISCUSSION

Studies in acromegalic patients have reported conflicting findings on the inflammatory biomarkers in serum and their correlation with treatment (12,13). White blood cell (WBC), lymphocyte, monocyte, neutrophil, immature granulocyte and platelet counts are established indicators of inflammation (14). In addition to WBC count, MLR and NLR are potential markers that indicate immune response and inflammation. MLR and NLR, novel markers, proved superior to neutrophil, monocyte, lymphocyte, leukocyte and platelet counts in the assessment of inflammation. A number of studies have reported that NLR and MLR are positively correlated with traditional markers of inflammation.

Table 1. Pre-treatment vs post-treatment comparison of hematological and biochemical parameters

	n	Pre-treatment (mean±SD)	Post-treatment (mean±SD)	p
IGF-1	26	640.19±280.83	212.46±128.19	0.0001*
GH	26	9.64±7.69	1.63±3.05	0.0001*
NLR	26	2.36 ±0.92	1.93±0.59	0.011*
MLR	26	0.24±0.09	0.23±0.09	0.492
DNI	26	0.04±0.02	0.028±0.02	0.001*
RDW	26	14.22±1.19	13.17±0.77	0.0001*
PDW	26	20.17±12.51	11.74±1.62	0.0001*

*Statistically significant. GH, growth hormone; IGF-1, Insulin-like Growth Factor-1; NLR, Neutrophil-to-lymphocyte ratio; MLR, monocyte-to- lymphocyte ratio; DNI, delta neutrophil index; RDW, red cell distribution width; PDW, platelet distribution width; SD, standard deviation.

Table 2. Relationship of IGF-1 level with GH, RDW, PDW, NLR, DNI and MLR

Variables		IGF-1	GH	RDW	PDW	NLR	DNI	MLR
IGF-1	r	1	0,109	0,109	0,086	-0,58	-0,105	-0,157
	p		0,349	0,597	0,675	0,778	0,609	0,443
GH	r	0,109	1	-0,264	0,350	-0,12	-0,308	-0,117
	p	0,349		0,193	0,080	0,954	0,421	0,569
RDW	r	0,109	0,109	1	-0,128	0,328	0,166	0,146
	p	0,597	0,193		0,532	0,102	0,670	0,477
PDW	r	0,086	0,350	-0,128	1	-0,252	-0,614	-0,278
	p	0,675	0,080	0,532		0,214	0,079	0,169
NLR	r	-0,58	-0,12	0,328	-0,252	1	0,223	0,574
	p	0,778	0,954	0,102	0,214		0,565	0,020
DNI	r	-0,105	-0,308	0,166	-0,614	0,223	1	0,058
	p	0,609	0,451	0,670	0,079	0,565		0,083
MLR	r	-0,157	-0,117	0,146	-0,278	0,574	0,058	1
	p	0,043	0,569	0,477	0,169	0,020	0,083	

IGF-1, Insulin-like Growth Factor-1; GH, growth hormone; NLR, Neutrophil/lymphocyte ratio; MLR, monocyte/lymphocyte ratio; DNI, delta neutrophil index; RDW, red cell distribution width; PDW, platelet distribution width

Moreover, large studies have reported the predictive power of MLR and NLR in some diseases such as DM, acute coronary syndrome and a multitude of cancers (15,16). PDW and RDW represent diameter differences in platelets and erythrocytes, respectively, and have been identified as inflammatory markers in several studies (17,18).

Immature granulocytes indicate increased production of myeloid cells. An increase in the amount of granulocytes occurs in the presence of infectious and inflammatory conditions. DNI is a novel inflammatory biomarker that reflects circulating IG fractions (4). In previous studies, DNI has been used utilized for the assessment of many infectious diseases (e.g., sepsis, pneumonia) and non-infectious inflammatory responses (the risk of cardiac mortality after acute myocardial infarction) (19–21).

Boero *et al.* investigated inflammatory biomarkers in patients with active acromegaly and healthy subjects. They reported higher concentrations of ceruloplasmin, endothelin, OxLDL and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) but comparable levels of myeloperoxidase, paraoxonase-1, superoxide dismutase and platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) in acromegalic patients versus control group (22).

In a separate study, Arıkan *et al.* looked at the effect of persistent elevation of IGF-1 and GH levels on inflammatory markers and reported higher values of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and interleukin (IL)-8, IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, hsCRP and homocysteine in acromegalic patients compared to control group (23).

Limited literature data are available on the relationship between chronic inflammation and acromegaly. Ünübol *et al.* reported a significantly higher MPV in patients with acromegaly versus controls and found a positive correlation between MPV and IGF-1 values (24).

In a study by Üçler *et al.*, IGF-1 levels were positively correlated with NLR. The authors suggested that chronic high IGF-1 levels may result in increased risk of atherosclerosis and hence, increased cardiovascular risk, caused by high inflammatory biomarkers such as NLR (25). Chronic subclinical inflammation caused by uncontrolled disease may be associated with high rates of morbidity and mortality. In the current study, IGF-1 at the time of diagnosis was not significantly associated with NLR, DNI, RDW and PDW.

In another study, NLR was observed to be lower than preoperative levels in patients with acromegaly who had healed after operation. MLR also decreased postoperatively but the difference was non-significant. In patients with remission after medical treatment, preoperative and post-treatment PDW, RDW, NLR and MLR values were comparable (26). In contrast, in our study, a significant decrease was found in GH, IGF-1, NLR, DNI, PDW and RDW compared to preoperative active disease phase and at postoperative 6 months versus preoperative values in patients achieving postoperative cure, and post-treatment versus pre-treatment GH, IGF-1, NLR, DNI, PDW and RDW values in patients without postoperative remission who received medical treatment. A reduction was also seen in post-treatment

versus pre-treatment MLR values but the difference was non-significant. Our findings suggest that surgical treatment and medical therapy can provide a reduction in inflammatory state in acromegalic patients. Chronic high levels of IGF-1 may result in an increase in inflammatory markers including NLR and this, in turn, may result in increased risk of atherosclerosis and cardiovascular disease. Early diagnosis and treatment are crucial in acromegaly because increases in subclinical inflammation associated with uncontrolled disease may be associated with high rates of morbidity and mortality.

Acromegaly can be regarded as an inflammatory disease both through direct effects of IGF-1 and GH and caused by inflammatory state associated with the condition. Additionally, inflammation can be suppressed by achieving cure with surgical treatment in particular as well as disease control through medical therapy. In this study, no significant relationships were observed between serum IGF-1 levels with inflammatory markers including NLR, RDW and PDW values in newly diagnosed patients with acromegaly. DNI, NLR, PDW and RDW can be considered as appropriate markers to assess inflammation in acromegaly. On the basis of these results, we believe that subclinical inflammation should be borne in mind in the management of acromegaly, since subclinical inflammation associated with uncontrolled IGF-1 levels may play an important role in increased morbidity and mortality. Further prospective, well-designed studies are warranted to corroborate these findings.

A number of limitations should be noted for the study. One limitation associated with the present study is that it had a retrospective design and was conducted at a single institution. Large, prospective and randomized clinical studies are needed to evaluate the clinical applicability of our findings. This study investigated subclinical inflammatory markers but not traditional inflammatory markers. Correlations between classic markers and novel inflammatory markers, DNI, NLR, MLR, PDW and RDW, were not analyzed.

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

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

Ethical Approval: Ethics committee approval was obtained from Ethics Committee of the Healthcare Application and Research Hospital of Kahramanmaraş Sutcu Imam University (date: 23.02.2022; session no: 2022/04; decision no: 06) prior to initiation of the study.

Author Contribution Statement: Authors declare that they have contributed equally to the article

REFERENCES

- Hoskuldottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary*. 2015;18(6):803–807.
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: Review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4–9.
- Hipofiz çalışma grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara, 2020.
- Kim TY, Kim SJ, Kim YS, Lee JW, Park EJ, Lee SJ et al. Delta neutrophil index as an early predictive marker of severe acute pancreatitis in the emergency department. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(4):488–495.
- Kim H, Kim Y, Lee HK, Kim KH, Yeo CD. Comparison of the delta neutrophil index with procalcitonin and C-reactive protein in sepsis. *Clin Lab*. 2014;60(12):2015–2021.
- Akbas EM, Demirtas L, Ozcicek A, Timuroglu A, Bakirci EM, Hamur H et al. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(7):1794–1801.
- Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11420–11427.
- Akyel A, Yayla Ç, Erat M, Çimen T, Doğan M, Açikel S et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemodynamic significance of coronary artery stenosis. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(12):1002–1007.
- Oylumlu M, Yıldız A, Oylumlu M, Yüksel M, Polat N, Bilik MZ et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(4):277–283.
- Ural ÜM, Şehitoğlu İ, Tekin YB, Şahin FK. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(3):445–448.
- Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(4):265–273.
- Wolters TLC, van der Heijden CDCC, van Leeuwen N, Hijmans-Kersten BTP, Netea MG, Smit JW, et al. Persistent inflammation and endothelial dysfunction in patients with treated acromegaly. *Endocr Connect*. 2019;8(12):1553–1567.
- Verhelst J, Velkeniers B, Maiter D, Haentjens P, T'Sjoen G, Rietzschel E et al. Active acromegaly is associated with decreased hs-CRP and NT-proBNP serum levels: insights from the Belgian registry of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(2):177–184.
- Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1638–1843.
- Liu J, Du J, Fan J, Liu K, Zhang B, Wang S et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Correlates with Age in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(2):109–116.
- Yue S, Zhang J, Wu J, Teng W, Liu L, Chen L. Use of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio to Predict Diabetic Retinopathy. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Aug 21;12(8):10009–10019.
- Song CS, Park D II, Yoon MY, Seok HS, Park JH, Kim HJ, et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57(4):1033–1038.
- Bekler A, Ozkan MTA, Tenekecioglu E, Gazi E, Yener AU, Temiz A et al. Increased Platelet Distribution Width Is Associated With Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2015;66(7):638–643.

19. Lee SJ, Park EJ, Lee KJ, Cha YS. The delta neutrophil index is an early predictive marker of severe acute cholecystitis. *Dig Liver Dis.* 2019;51(11):1593–1598.
20. Yune HY, Chung SP, Park YS, Chung HS, Lee HS, Lee JW *et al.* Delta neutrophil index as a promising prognostic marker in out of hospital cardiac arrest. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120677.
21. Kong T, Kim TH, Park YS, Chung SP, Lee HS, Hong JH *et al.* Usefulness of the delta neutrophil index to predict 30-day mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Sci Rep.* 2017;7(1):15718.
22. Boero L, Cuniberti L, Magnani N, Manavela M, Yapur V, Bustos M *et al.* Increased oxidized low density lipoprotein associated with high ceruloplasmin activity in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(5):654–660.
23. Arikan S, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. Serum tumour necrosis factor-alpha and interleukin-8 levels in acromegalic patients: acromegaly may be associated with moderate inflammation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(3):498–499.
24. Unübol M, Güney E, Türe M, Eryılmaz U. Mean platelet volume and arterial stiffness in patients with acromegaly. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(5):456–463.
25. Üçler R, Aslan M, Atmaca M, Alay M, Ademoğlu EN, Gülşen I. Evaluation of blood neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios according to plasma glucose status and serum insulin-like growth factor 1 levels in patients with acromegaly. *Hum Exp Toxicol.* 2016;35(6):608–612.
26. Akyay ÖZ, Selek A, Batman A, Çetinarslan B, Cantürk Z, Tarkun İ. Hematological Indices and Their Relationship with Treatment in Acromegaly Patients. *Kocaeli Med J.* 2021;10(60):5–11.

The Impact of Coronavirus-19 Lockdowns on The Number of Cranial and Spinal Trauma Cases in Geriatric Patients

Koronavirüs-19 Pandemi Dönemi Kısıtlamalarının Geriatrik Hasta Grubunda Kafa ve Spinal Travma Sayıları Üzerine Etkisi

Emrullah Cem KESİLMEZ¹, Kasım Zafer YUKSEL¹

¹ Kahramanmaraş Sıtcu İmam University Faculty of Medicine, Neurosurgery Department, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Amaç: Osteoporoz ve sedatif yaşam nedeniyle geriatrik hastalar travma sonrası yaralanmaya daha açıktırlar. Özellikle düşme sonrası kafa travması ve spinal kemik kırıkları oluşmaktadır. Koronavirüs-19 (Covid-19) pandemisi döneminde ülkemizde alınan önlemlerden ilki 65 yaş ve üzeri sokağa çıkma kısıtlaması olmuştur. Bu çalışmanın amacı sokağa çıkma kısıtlaması olan 21 mart-3 haziran 2020 tarihleri arasında evlerinde kalmak zorunda olan 65 yaş ve üzeri yaş grubunda bir önceki yıla göre kafa travması ve spinal travma sayılarının değişimini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Kafa ve omurga travması nedeniyle şehrimizdeki iki travma merkezi acil servisine ve beyin cerrahisi kliniğine 21 Mart-3 haziran 2020 ve 21 Mart-3 haziran 2019 tarihleri arası başvuran 65 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaş cinsiyet travma tipi ve tedavi şekli olarak retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda 21 Mart-3 Haziran 2019 tarihleri arasında 95 hasta hastaneye başvururken 21 Mart-3 Haziran 2020 tarihleri arasında 12 hasta hastaneye başvurmuştu ($p<0.001$). 2019 yılının aynı döneminde hastaneye başvuran toplam 83 hastanın 4'ü erkek 40'ı ise kadın hasta iken 2020 yılında başvuran 12 hastanın 4'ü erkek iken 8'i kadın hastaydı ($p=0.232$). 2019 yılında başvuran hastaların 37'si izole kranial travma, 27'si izole spinal travma ve 19'u ise spinal+ortopedik travma iken; 2020 yılında başvuran 12 hastanın 3'ü izole kranial travma, 6'sı izole spinal travma ve 3'ü ise spinal+ortopedik travma şeklindeydi ($p=0.33$). 2019 yılında ve kısıtlamaların olduğu dönemlerdeki geriatrik yaralanmaların en önemli sebebi düşmeydi.

Sonuç: Çalışmamızda gördüğümüz üzere travma en çok ev dışında meydana gelmektedir. Bu sebeple bu yaş grubu popülasyonunun ev dışı travmaya maruziyetinin sebepleri araştırılmalı ve ona göre önlemler alınarak travmayı azaltacak çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Geriatri, Pandemi, Travma

Abstract

Objective: Geriatric patients are more prone to traumatic injuries, particularly cranial traumas and spinal fractures resulting from falls, due to osteoporosis and sedentary lifestyles. As a primary measure against the Coronavirus-19 (Covid-19) pandemic, Turkey put into effect a lockdown for people aged 65 and above. This study aimed to compare the change in the number of cranial and spinal trauma cases in the age group of 65 and above who were placed under lockdown between 21st March and 3rd June 2020 with the number in the previous year.

Materials and Methods: The study included patients aged 65 and above who presented to the emergency departments and neurosurgery clinics of two trauma centers in our city with cranial and spinal traumas between 21st March and 3rd June in 2019 and 2020. The patients were retrospectively categorized in terms of age, gender, type of trauma and treatment.

Results: In total, 83 patients presented to the hospital between 21st March and 3rd June 2019 while only 12 patients presented between 21st March and 3rd June 2020 ($p<0.001$). Of the 83 patients hospitalised in 2019, 43 were male and 40 were female, and of the 12 patients admitted in 2020, 4 were male and 8 were female ($p=0.232$). In 2019, 37 of the patients presented with isolated cranial trauma, 27 with isolated spinal trauma and 19 with spinal+orthopaedic trauma. In 2020, 3 patients presented with isolated cranial trauma, 6 with isolated spinal trauma and 3 with spinal+orthopaedic trauma ($p=0.33$). Falls were the most common cause of geriatric injuries in 2019 and during the lockdown period.

Conclusion: Our study reported that trauma was most likely to occur outside the home. Therefore, further research should be conducted to identify the causes of trauma outside the home for this age group and measures need to be taken accordingly to the reduce occurrence of such traumas.

Keywords: Covid-19, Geriatrics, Pandemic, Trauma

Yazışma Adresi: Emrullah Cem KESİLMEZ, Kahramanmaraş Sıtcu İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 05054579546 **e-mail:** cemkesilmez@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-3905-2206, 0000-0002-9234-5908

Geliş tarihi: 22.11.2022

Kabul tarihi: 19.12.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1208380

INTRODUCTION

The geriatric population (aged 65 and above) has experienced an increase in recent years owing to the developments in healthcare (1). The health services required by the growing elderly population have also become extensively varied (2). As the geriatric population has a higher propensity towards injury, its increase further leads to amplified rates of traumatic injuries among older adults (3). Hence, this patient population requires closer follow-ups in terms of healthcare than the younger patient population. With the current advances in medicine, the life expectancy of elderly patients has increased along with the need for an active and functionally independent life (4,5).

Geriatric patients with trauma have significantly higher mortality and worse functional outcomes following injuries. Falls are a leading cause of traumatic injuries in the elderly, especially in developed countries (6). Compared to the younger population, blunt trauma is more common in elderly patients, with blunt cranial trauma being one of the primary causes of mortality for this age group (7). In elderly patients, mortality after post-traumatic brain injury is directly proportional to age (especially in the age group of 65 and above) (8). In these patients, subdural haemorrhage, contusion and subarachnoid haemorrhage are more commonly observed (9,10). Being active or inactive in terms of mobility also affects the propensity towards trauma in geriatric individuals.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has led to a worldwide pandemic since its first detection in Wuhan, China in December 2019 (11,12). Although no country's healthcare system was prepared to cope with a crisis of such magnitude, each country tried to contain the Covid-19 pandemic by following their specific guidelines (13) and taking various measures to increase the capacity of their healthcare services in preventing the spread of the pandemic (14).

The first protection against the Covid-19 pandemic taken in Turkey was a lockdown for people aged 65 and above. In this study, we aimed to compare the change in the number of cranial and spinal trauma cases in this age group during the lockdown between 21st March and 3rd June 2020 with that the number in the previous year.

MATERIALS AND METHODS

This study compared the number of patients aged 65 and above who were admitted to the emergency departments and neurosurgery clinics of Kahramanmaraş Sutcu Imam University and Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital with cranial and spinal traumas between 21st March and 3rd June 2020 and between 21st

March and 3rd June 2019 (**Figure 1**). The patient data were obtained from patients' discharge reports and diagnosis codes recorded in the electronic system. This study was approved by clinical research ethics committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine (date: 27.01.2021-decision no: 06).

Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 (IBM) was used for statistical evaluation. For the comparison among independent groups, the Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the conformity of numerical data to the normal distribution. The student t test or Mann-Whitney U test was used depending on the normality of distribution of the numerical data, analysis of variance or Kruskal-Wallis test was used depending on the normality of distribution in the comparison of the subgroups and Chi-square test or Fischer's exact test was used in the evaluation of categorical data. The data analysed by variance analysis was evaluated using the Post Hoc Tukey Honest Significant Difference test. Numerical values were expressed in mean \pm standard deviation (minimum-maximum values) or median (25%-75% value) depending on the normality of distribution; categorical values were expressed in number-percentage (n%).

RESULTS

Of the 95 patients who met the study criteria, 83 were admitted to the hospital between 21st March and 3rd June 2019 while 12 of them were admitted to the hospital between 21st March and 3rd June 2020 ($p < 0.001$) (**Table 1**).

Of the 83 patients who were hospitalised in the corresponding period of 2019, 43 were male and 40 were female, and of the 12 patients admitted in 2020, 4 were male and 8 were female ($p=0.232$). In 2019, 37 of the patients suffered from isolated cranial trauma, 27 from isolated spinal trauma and 19 from spinal+orthopaedic trauma. Of the 12 patients admitted in 2020, 3 presented with isolated cranial trauma, 6 with isolated spinal trauma and 3 with spinal+orthopaedic trauma ($p=0.33$) (**Table 2**). Falls were the most common cause of geriatric injuries in 2019 and during the lockdown period in 2020. Other demographic distributions are given in **Table 2**.

DISCUSSION

As in the United States, the number of geriatric patients (>65 years) is increasing in Turkey (15,16), which has led to an increase in the number of geriatric injuries (15). Older age causes loss of muscle mass, and consequently, reduced muscle strength and activity (16).

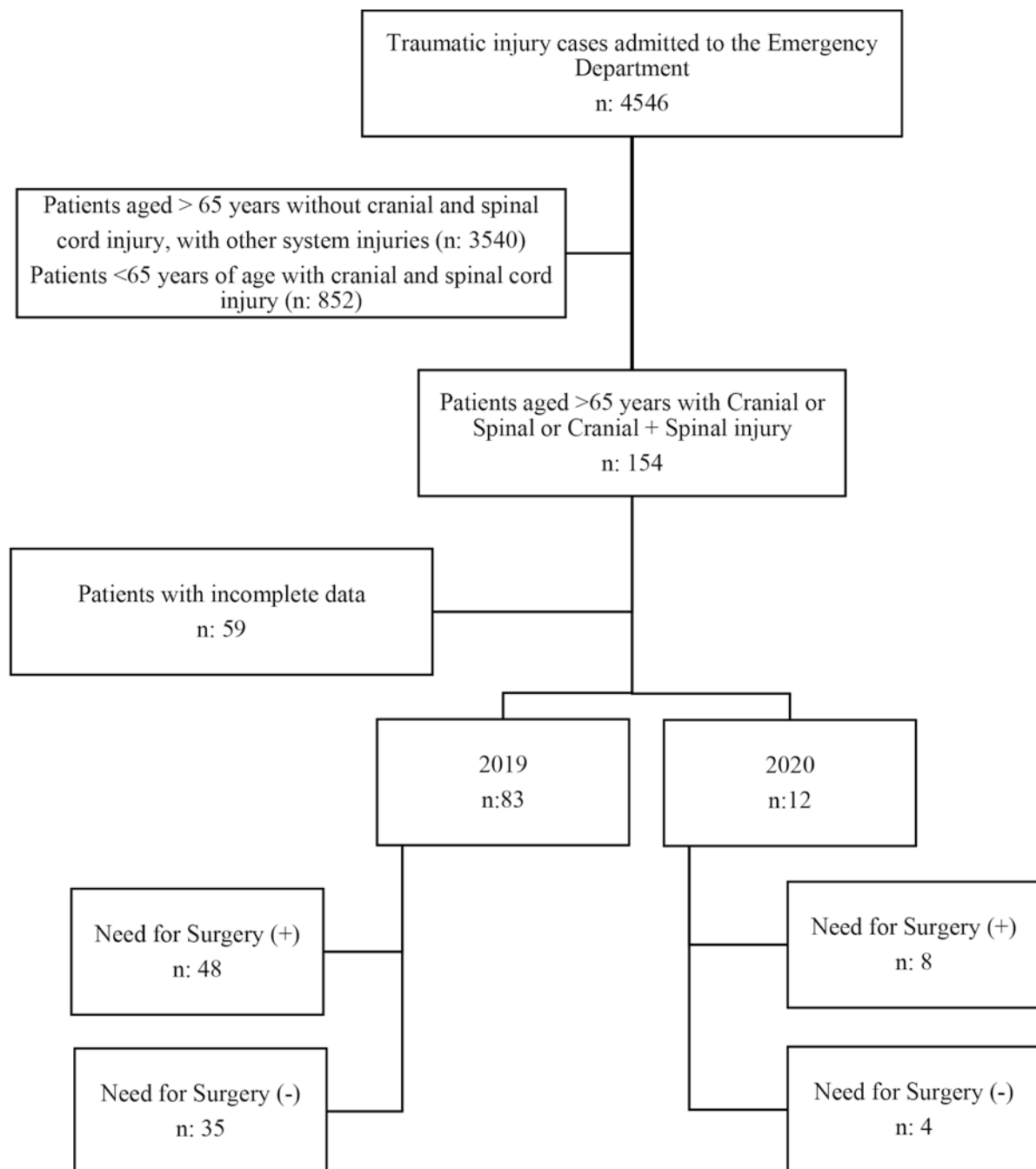


Figure 1. Flowchart of the study design

Ageing also leads to declined mental activity, decreased sensory functions (vision and hearing), perception disorders, movement deficits and reduced reflexes (17). The rate of hospital emergencies concerning the geriatric patient population has reached 25% in 2020 (17).

Previous studies have reported motor vehicle accidents and falls as the most common reasons for geriatric trauma cases (18–20), and hence, serious injuries due to falls are more critical in the elderly population. In tandem with the existing literature, our study also showed falls to be the most common cause of trauma in geriatric patients even during the absence of lockdowns prior to the pandemic.

Most falls occur due to certain predisposing factors such as age, gender, extremity weakness, a previous history of falling, balance problems, stroke sequelae and multiple drug use (21,22). Advancing age gradually causes declined mobility, increased co-morbidities and worsening motor skills in geriatric patients; therefore, increasing the frequency of trauma. The literature reports that the frequency of falls increases with age and are more common in women than in men, making the female gender a risk factor for falls (21–24). However, geriatric trauma studies conducted in Turkey reported the frequency of falls to be higher in males (19,25). Our study found a significant reduction in traumatic injuries in patients aged

Table 1. Demographic data of all patients (gender, aetiology, type of injury, need for surgery, type of surgery, need for hospitalisation, treatment, year of admission)

Parameter	Count (n) and Percent (%)
Gender	
Male	47 (49.5%)
Female	48 (50.5%)
Aetiology	
Battery	4 (4.2%)
Fall	79 (83.2%)
Traffic accident	12 (12.6%)
Type of Injury	
Isolated Cranial	40 (42.1%)
Isolated Spinal	33 (34.7%)
Spinal+Orthopaedic	22 (23.2%)
Need for Surgery	
Yes	56 (58.9%)
No	39 (41.1%)
Type of Surgery	
Burr Hole	14 (14.7%)
Craniotomy	5 (5.3%)
PSE	7 (7.4%)
Vertebroplasty	30 (31.6%)
None	39 (41.1%)
Need for Hospitalisation	
Yes	83 (87.4%)
No	12 (12.6%)
Treatment (Hospitalised Patients)	
Medical treatment	14 (16.9%)
Neurological follow-up	13 (15.7%)
Surgical	56 (67.4%)
Year of Admission	
2019	83 (87.4%)
2020	12 (12.6%)

PSE: Posterior Segmental Instrumentation

65 and above during the lockdown imposed during the Covid-19 pandemic. All traumatic injuries that occurred during the lockdown were caused by falling. While the majority of patients aged 65 and above, who sustained traumatic injuries before the pandemic, were male, an increase in the proportion of female geriatric patients was seen during the pandemic lockdowns (67%). This is probably due to the male population in Turkey spending more time outdoors before the lockdowns.

Studies have reported that falls most commonly

cause cranial and extremity injuries (6,23,25,26). Our study found that most of the admissions to our clinic were cases of cranial trauma (44.5%), followed by isolated spinal trauma cases (32.5%) in the pre-pandemic period. Isolated extremity fractures are also commonly observed after falls (6,23,27). During the lockdown period, all the presenting patients sustained traumas due to falling, but contrary to the literature, our study found that the most common type of trauma caused by falls was isolated vertebral fracture (50%).

Table 2. Comparison between the groups (number of patients, gender, age, aetiology, type of injury, hospitalisation, length of hospital stay, need for surgery, treatment and mortality)

Parameter	Groups		p value
	Group 1 (2019)	Group 2 (2020)	
Number of Patients (n%)	83 (87.4%)	12 (12.6%)	<0.001* ^f
Gender (n%)			
Male	43	4	0.232
Female	40	8	
Age (years) [mean ± SD (min–max values)]	76.92±7.73 (65–93)	78.58±7.61 (69–90)	0.449
Aetiology (n%)			
Battery	4	0	0.253
Fall	67	12	
Traffic accident	12	0	
Type of Injury (n%)			
Isolated Cranial	37	3	0.330
Isolated Spinal	27	6	
Spinal+Orthopaedic	19	3	
Hospitalisation (n%)			
Yes	71	12	0.177
No	12	0	
Length of Hospital Stay (days) [mean ± SD (min–max values)]	4.71±3.80 (0–18)	6±3.95 (2–12)	0.309
Need for Surgery			
Yes	48	8	0.756
No	35	4	
Treatment (n%)			
Medical treatment	11	3	0.600
Neurological follow-up	12	1	
Surgical	48	8	
Mortality (n%)	0	0	

*p<0.05

^f : According to the paired samples t test

CONCLUSION

Mortality and morbidity due to traumatic injuries are emerging as serious health complications in the growing geriatric population. During the pandemic, this age group had to stay at home due to the imposed lockdowns, and a significant reduction in the trauma rates in the geriatric population was observed. As reported in this study, trauma is most commonly observed to occur outside the home. Therefore, further research needs to be conducted to identify the causes of trauma outside the home for this age group and corresponding measures need to be taken to reduce such trauma cases.

Funding: The authors declared that this study has received no financial support.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval: This study was approved by clinical research ethics committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine (date: 27.01.2021-decision no: 06).

Author contributions: All authors contributed equally to the article.

REFERENCES

1. Schemitsch E, Bhandari M. Femoral neck fractures: Controversies and evidence. *J Orthop Trauma*. 2009;23(6):385.
2. Brooks SE, Peetz AB. Evidence-based care of geriatric trauma patients. *Surg Clin North Am*. 2017;97(5):1157–1174.
3. Callaway DW, Wolfe R. Geriatric trauma. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25(3):837–860.
4. Leslie MP, Baumgaertner MR. Osteoporotic pelvic ring injuries. *Orthop Clin North Am*. 2013;44(2):217–224.
5. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: The challenges ahead. *Lancet*. 2009;374(9696):1196–1208.
6. Sadigh S, Reimers A, Andersson R, Laflamme L. Falls and fall-related injuries among the elderly: A Survey of residential-care facilities in a Swedish municipality. *J Community Health*. 2004;29(2):129–140.
7. Lowe JA, Pearson J, Leslie M, Griffin R. Ten-Year incidence of high-energy geriatric trauma at a level 1 Trauma Center. *J Orthop Trauma*. 2018;32(3):129–133.
8. Ramanathan DM, McWilliams N, Schatz P, Hillary FG. Epidemiological shifts in elderly traumatic brain injury: 18-year trends in Pennsylvania. *J Neurotrauma*. 2012;29(7):1371–1378.
9. McIntyre A, Mehta S, Aubut J, Dijkers M, Teasell RW. Mortality among older adults after a traumatic brain injury: A meta-analysis. *Brain Inj*. 2013;27(1):31–40.
10. Coronado VG, Thomas KE, Sattin RW, Johnson RL. The CDC Traumatic brain injury surveillance system. *J Head Trauma Rehabil*. 2005;20(3):215–228.
11. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M *et al.* COVID-19: A multidisciplinary review. *Front public Heal*. 2020;8:383.
12. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707–708.
13. Coimbra R, Edwards S, Kurihara H, Bass GA, Balogh ZJ, Tilsed J *et al.* European Society of Trauma and Emergency Surgery (ESTES) recommendations for trauma and emergency surgery preparation during times of COVID-19 infection. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020;46(3):505–510.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for health system contingency planning during widespread transmission of SARS-CoV-2 with high impact on healthcare services. Stock ECDC [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-guidance-health-systems-contingency-planning.pdf>
15. Horst MA, Morgan ME, Vernon TM, Bradburn EH, Cook AD, Shtayyeh T *et al.* The geriatric trauma patient: A neglected individual in a mature trauma system. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89(1):192–198.
16. Fidan S, Kurtoglu Celik G, Özhasenekler A, Şener A, Tanriverdi F, Pamukçu Günaydın G *ve ark.* Evaluation of revised trauma score in geriatric trauma patients. *Ankara Med J*. 2020;20(3):578–587.
17. Aktürk A, Avcı A, Gülen M, Ay MO, İçme F, Satar S. Prospective Analysis of geriatric patients admitted to emergency department with trauma. *Cukurova Med J [Internet]*. 2013;38(4):687–695.
18. Bergeron E, Clement J, Lavoie A, Ratte S, Bamvita J-M, Aumont F *et al.* A simple fall in the elderly: Not so simple. *J Trauma Infect Crit Care*. 2006;60(2):268–273.
19. Yildiz M, Bozdemir MN, Kiliçaslan I, Ateşçelik M, Gürbüz S, Mutlu B *et al.* Elderly trauma: The two years experience of a university-affiliated emergency department. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(Suppl 1):62–67.
20. Aktaş C, Eren SH, Eryılmaz M. Effects of co-morbid disease and drug consumption on trauma patients 65 years of age and older: A university emergency department experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2008;14(4):313–317.
21. Işık AT, Cankurtaran M, Doruk H, Mas MR. Geriatrik olgularda düşmelerin değerlendirilmesi. *Turkish J Geriatr*. 2006;9(1):45–50.
22. Guse CE, Porinsky R. Risk factors associated with hospitalization for unintentional falls: Wisconsin hospital discharge data for patients aged 65 and over. *WMJ*. 2003;102(4):37–42.
23. Adam SH, Eid HO, Barss P, Lunsjo K, Grivna M, Torab FC *et al.* Epidemiology of geriatric trauma in United Arab Emirates. *Arch Gerontol Geriatr*. 47(3):377–832.
24. Grossman MD, Miller D, Scaff DW, Arcona S. When Is an elder old? Effect of preexisting conditions on mortality in geriatric trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2002;52(2):242–246.
25. Akköse Aydın S, Bulut M, Fedakar R, Özgürer A, Özdemir F. Trauma in the elderly patients in Bursa. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2006;12(3):230–234.
26. Gowing R, Jain MK. Injury patterns and outcomes associated with elderly trauma victims in Kingston, Ontario. *Can J Surg*. 2007;50(6):437–444.
27. Liberman M, Mulder DS, Sampalis JS. Increasing volume of patients at level I trauma centres: is there a need for triage modification in elderly patients with injuries of low severity? *Can J Surg*. 2003;46(6):446–452.

Clinical Significance of CRP/Albumin Value on Hospitalization and Length of Hospital Stay of Patients with Coronavirus-19: A Prospective Study

CRP/Albumin Değerinin Koronavirüs-19 Hastalarının Hastanede Yatış Süresi ve Hastanede Kalış Süresi Üzerindeki Klinik Önemi: Prospektif Çalışma Çalışma

Ugur LOK¹, Umut GULACTI², Huseyin KAFADAR³, Hakan KAYA⁴

¹ Department of Emergency Medicine, Sutcu Imam University Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

² Department of Emergency Medicine, Adiyaman University Faculty of Medicine, Adiyaman, Turkey

³ Department of Forensic Medicine, Harran University Education and Research Hospital, Adiyaman, Turkey

⁴ Department of Cardiology, Adiyaman University Faculty of Medicine, Adiyaman, Turkey

Özet

Amaç: İlk tanısı acil servise te yapılan Koronavirüs 2019 (COVID-19) hastalarda C-reaktif protein/albumin oranının (CAR) tanıs ve prognostik önemini araştırması.

Gereç ve Yöntemler: Burada sunduğumuz çalışma, tek merkezli, ileriye dönük gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya toplam 745 katılımcı (385 hasta, 360 kişi) dâhil edildi. CAR, C-reaktif protein (CRP; mg/L) değerinin albumin değerine (gr) bölünmesiyle hesaplandı. Veriler MedCalc İstatistik Yazılımı v12.7.0.0 (Oostende, Belçika) ve Student t testi, ki kare testi ve Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 355 hasta yatarak tedavi edildi ve bunların 30'u ayaktan takip edildi. Hastanede yatan hastaların ve ayaktan hastaların ortalama CAR değerleri sırasıyla 0.34 ± 0.89 ve 0.39 ± 0.72 idi (%95 güven aralığı [GA]: -0.31 ila 0.40; $p = 0.796$). 309 hasta koşullarda, 46 hasta ise yoğun bakım ünitesinde tedavi edilirken; ortalama CAR değerleri sırasıyla 0.33 ± 0.92 ve 0.44 ± 0.74 idi (%95 GA: -0.17 ila 0.39; $p = 0.449$). CAR değeri arttıkça hastanede kalış süresi de arttı ($p < 0.0001$). COVID-19 teşhisi için en iyi kesme noktasında CAR'ın %82.66 özgüllük, %69.72 duyarlılık, 4.02 pozitif olasılık ve 0.37 negatif olasılığa sahip olduğu gösterildi.

Sonuç: Çalışmadaki COVID-19 hastalarının hastanede kalış süresi, ilk acil servise başvuru anında tespit edilen CAR değerleri ile yakından ilişkiliydi.

Anahtar kelimeler: C-reaktif protein-albumin oranı, İlk başvuru, Hastanede kalış süresi, Koronavirüs hastalığı

Abstract

Objective: To investigate the diagnostic and prognostic significance of the C-reactive protein-to-albumin ratio (CAR) in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients admitted for the first time to a hospital emergency department (ED).

Materials and methods: The study we report herein was a single-center, prospective observational study. A total of 745 participants (385 patients, 360 individuals) were included in the study. The CAR was calculated by dividing the C-reactive protein (CRP; mg/L) value by the albumin value (gr). The data were analyzed using MedCalc Statistical Software v12.7.0.0 (Oostend, Belgium) and Student's t-test, chi square test, and Pearson's correlation coefficient. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 355 patients were hospitalized, and 30 of them were followed as outpatients. The mean CAR values of the hospitalized patients and the outpatients were 0.34 ± 0.89 and 0.39 ± 0.72 respectively (95% confidence interval [CI]: -0.31 to 0.40; $p = 0.796$). A 309 patients were hospitalized in wards and 46, in intensive care units; their mean CAR values were 0.33 ± 0.92 and 0.44 ± 0.74 , respectively (95% CI: -0.17 to 0.39; $p = 0.449$). As the CAR value increased, the length of hospital stay also increased ($p < 0.0001$). At the best cut-off point for COVID-19 diagnosis, CAR was shown to have 82.66% specificity, 69.72% sensitivity, 4.02 positive likelihood, and 0.37 negative likelihood.

Conclusion: The length of stay in the hospital of the COVID-19 patients in the study was closely related to their CAR values obtained at the time of their first ED admission.

Keywords: Coronavirus disease, C reactive protein to albumin ratio, First admission, Length of stay in the hospital

Yazışma Adresi: Uğur LÖK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 05321759594 **e-mail:** ugurlok@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-6091-9401, 0000-0003-2151-7212, 0000-0002-6844-7517, 0000-0002-5925-5150

Geliş tarihi: 22.12.2022

Kabul tarihi: 01.05.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1222637

INTRODUCTION

CRP is an inflammatory peptide, increasing quickly early stage of the occurrence of infectious diseases and inflammation. The albumin is known as a negative acute inflammatory marker of inflammation and infectious diseases, which opposite correlation with inflammation severity. Nowadays a new inflammatory marker was introduced which is calculated by dividing CRP to albumin, and was claimed to be a predictor parameter of inflammation severity, adverse events, and mortality. A number of previous studies have speculated that an increased CAR value is a powerful predictor of a worst clinic conditions, especially in cancer patients, cardiovascular disease, and other medical illnesses which, has been reported that CAR is more sensitive and specific tool for measuring the systemic inflammation (1-5).

The COVID-19 related pandemic goes on to be a challenge on the health care systems of countries across the world, and the number of affected patients and death rates continue to rise day by day. In many cases, the COVID-19 disease is mild, but in some cases, the clinical picture is moderate or severe, and it can quickly result in acute respiratory failure, sepsis-septic shock, multiple organ failure, disseminated intravascular coagulopathy and ultimately death. Older people are frail and more vulnerable to pneumonia, respiratory dysfunction or various complications related to severe COVID-19 (6,7).

One of the main difficulties for ED physicians is how to quickly identify COVID-19 patients at high risk for worse outcomes and triage for hospitalization (8). Hence, identifying diagnostic and prognostic biomarkers and initiating an appropriate treatment regimen by making an early diagnosis of the cases that are likely to progress to severe or life-threatening forms are vitally important in terms of saving lives and reducing

treatment costs. Thus, in the current study, we comprehensively investigated whether there are relationships between severity of illnesses, hospitalization, hospital stay, and CAR values in patients with first admission to the ED and first diagnosed with COVID-19 therein.

MATERIALS AND METHODS

This study is a prospective single center, observational scientific work which carried out over a 3-month period (April 1–June 30, 2020) in pandemic hospital ED of a tertiary care in southeast Turkey that is a referral center. This work was approved by the ethics committee of Turkish Ministry of Health care and Adiyaman University ethical committee (Approval No. 2020/6-42). From all the study participants written informed consent was obtained.

A total of 745 participants (385 patients, 360 control individuals) were collected in the study. The participants were selected among the patients who admitted to our hospital ED for the first time and diagnosed with COVID-19 on the basis of the World Health Organization and the Turkey Ministry of Health COVID-19 Commission Interim Guidance were accepted in the study scope. The control group was composed of the individuals who have non-infectious and non-inflammatory disease and visiting emergency department in the same study period days. The participants who had diseases with high CRP levels such as malignancies rheumatic diseases, other concomitant infections, applied for trauma, were referred to our hospital from another hospital for COVID-19 treatment, had missing data in their medical records and patient charts, were returning to the ED on the same day, refused diagnosis and treatment, and did not want to join the study were excluded from the study scope (Figure 1).

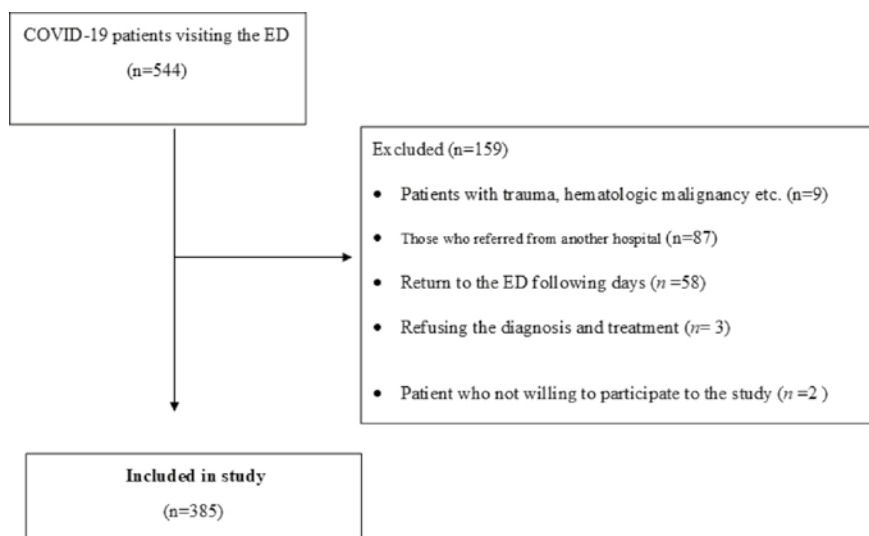


Figure 1. Patient flow diagram (n: number of patients, ED: emergency department)

Data were collected for the study by emergency medicine residents and attending physicians. The diagnoses were confirmed via patient history, physical examination, computerized tomography, and nasal and pharyngeal swab samples assay with real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction of coronavirus.

Blood samples were obtained from all the participants to analyze their serum albumin and CRP levels at the time of their initial first acceptance to the ED COVID-19 facility. Taking into account each participant's blood value measured upon his/her admission to the hospital ED, the CAR value was calculated by dividing the CRP (mg/L) value by the albumin (gr) value. The CRP assay was measured using the nephelometric technique (normal range: 0-0.8 mg/dL). The serum albumin analyzed by automatic photometry commercial kits (Abbott C8000i; Abbott Park, Illinois), (normal range: 3.5-5 gr/dL).

Statistical Analysis

This study's results were analyzed using MedCalc Statistical Software v12.7.0.0 (Ostend, Belgium). Continuous data with a normal distribution were shown as mean and standard deviation (SD) while categorical data were shown as frequency and percentage. To compare

the means and to analyze the differences between study groups Student's t-test was performed. To analyze categorical data chi-square test were used. The relationship between length of hospital stays and CAR was tested using Pearson's correlation coefficient. To evaluate the diagnostic performances of the albumin, CRP, and CAR continuous variables, the receiver operating characteristic (ROC) was performed, and the positive and negative likelihood values at the best cut-off point for each variable were calculated. Each independent variable was presented using a 95% confidence interval (CI), and a P value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The study population was composed of 385 patients (210 men, 175 women) and a control group consisting of 360 controls (178 men, 182 women). The median ages of the patients and controls were 51.28 and 46.92 years, respectively, which were statistically significant ($p=0.003$). There were no statistically significant differences between the groups according to gender and co-morbidities, but there were statistically significant differences according to age ($p=0.003$), immune and allergic condition ($p=0.003$), and other diseases ($p=0.0001$) (Table 1).

Table 1. Characteristics of the patient and control groups

	Total	Patients n=385	Controls n=360	p*
Age, years (SD)		51.28 (19.26)	46.92 (19.92)	0.003**
Gender (%)				
Female	357 (47.9)	175 (45.5)	182 (50.6)	0.16
Male	388 (52.1)	210 (54.1)	178 (45.9)	
Comorbidity n (%)				
Diabetes Mellitus	89 (12.2)	48 (13.1)	41(11.4)	0.50
Hypertension	141 (19.3)	66 (17.8)	75 (20.8)	0.31
Coronary artery disease	144 (19.8)	70 (19.6)	74 (20.6)	0.59
Congestive heart failure	22 (3.0)	13 (3.5)	9 (2.5)	0.42
Chronic obstructive pulmonary disease	58 (7.9)	35 (9.5)	23 (6.4)	0.13
Cancer	7 (1.0)	3 (0.8)	4 (1.1)	0.77
Hyperlipidemia	32 (4.4)	20 (5.4)	12 (3.3)	0.18
Chronic renal failure	11 (1.5)	5 (1.3)	6 (1.7)	0.72
Stroke	14 (1.9)	3 (0.8)	11 (3.1)	0.03
Neurodegenerative and Neurological Disorders	27 (3.7)	7 (1.9)	20 (5.6)	0.01
Thyroid diseases	18 (2.5)	6 (1.6)	12 (3.3)	0.13
Immune and Allergic Condition	54 (7.4)	17 (4.6)	37 (10.3)	0.003
Psychiatric Disorder	23 (6.4)	23 (6.4)	0	>0.05
Gastrointestinal Tract Disease	68 (18.9)	68 (18.9)	0	>0.05
Other	200 (27.4)	128 (34.7)	72 (20.0)	0.0001

*Chi-square test, ** Student t test

The patients' and controls' mean albumin levels and the mean total albumin level were 3.78 ± 0.66 , 4.34 ± 1.90 , and 4.05 ± 1.43 , respectively, which were all statistically significant (95% CI: 0.36–0.76; $p < 0.0001$). The patients' and controls' mean CRP levels and the mean total CRP level were 3.67 ± 5.02 , 0.95 ± 2.06 , and 2.33 ± 4.09 , respectively, which were also all statistically significant (95% CI: -3.28 to -2.16; $p < 0.0001$). The mean total CAR value was 0.68 ± 1.31 , and the patients' and controls' mean CAR values were 1.11 ± 1.64 and 0.25 ± 0.61 , respectively. There was a statistically significant difference between the patients and the controls in terms of mean CAR value (95% CI: -1.04 to -0.68; $p < 0.0001$) (Table 2).

Of all the patients, 355 were hospitalized for COVID 19 pneumonia, and 30 were treated as outpatients. The inpatients and outpatients' mean CAR values were 0.34 ± 0.89 and 0.39 ± 0.72 , respectively. There was no statistical difference between the inpatients and outpatients in terms of the mean CAR value (95% CI: -0.31 to 0.40; $p = 0.796$). The mean CAR values of the patients who were admitted to a hospital room ($n = 309$) and of the patients who were admitted to the intensive care unit (ICU) ($n = 46$) were 0.33 ± 0.92 and 0.44 ± 0.74 , respectively. There was no statistically significant difference between the patients admitted to the wards and those admitted to the ICU in terms of the mean CAR value (95% CI: -0.17 to 0.39; $p = 0.449$) (Table 3). As the CAR value increased, the length of stay in hospital also increased, but they had a weak correlation ($r: 0.3000$;

95% CI: 0.18–0.41; $p < 0.0001$) (Figure 2).

The best cut-off points (optimal cut-off) for distinguishing the two groups were 4.09, 0.32, and 0.09 for the albumin level, CRP level, and CAR value, respectively. At the best cut-off point for COVID-19 diagnosis, albumin had 55.6% specificity, 60.69% sensitivity, a 2.5 positive likelihood value, and a 0.53 negative likelihood value; CRP had 88.2% specificity, 64.4% sensitivity, a 5.5 positive likelihood value, and a 0.40 negative likelihood value; and CAR had 82.7% specificity, 69.7% sensitivity, a 4.02 positive likelihood value, and a 0.37 negative likelihood value (Table 4, Figure 3).

DISCUSSION

The study findings showed that the COVID-19 patients' mean CAR value was higher than the controls', and as CAR value increased, length of hospital stay also increased. Additionally, CAR had 82.7% specificity and 69.7% sensitivity for COVID-19 diagnosis. COVID-19 pandemic outbreaks rapidly across the globe, and infected large numbers of individual. Although there have been many publications on it, many of these are conflicting, and various clinical aspects of the disease remain unclear needing to explanation. The findings of this study will enable the early recognition of high-risk patients requiring timely initiation of more appropriate management protocols and specific treatments, which can save lives and lessen the cost of medical treatment (9,10).

Table 2. Patients, controls and total mean albumin levels

	Patients	Controls	Total	95% CI	p value*
Albumin . mean \pm SD (gram/dL)	3.78 ± 0.66	4.34 ± 1.90	4.05 ± 1.43	0.36 to 0.76	< 0.0001
CRP. mean \pm SD	3.67 ± 5.02	0.95 ± 2.06	2.33 ± 4.09	-3.28 to -2.16	< 0.0001
CRP to Albumin ratio \pm SD	1.11 ± 1.64	0.25 ± 0.61	0.68 ± 1.31	-1.04 to -0.68	< 0.0001

*Student T test,

Abbreviations: SD; standard deviation, CRP: C-Reactive Protein

Table 3. Participants CAR values

	CAR value \pm SD	95% CI	p value
Patients	1.11 ± 1.64	-1.04 to -0.68	< 0.0001
Controls	0.25 ± 0.61		
Inpatients	0.34 ± 0.89	-0.31 to 0.40	0.796
Outpatients	0.39 ± 0.72		
Hospital room	0.33 ± 0.92	-0.17 to 0.39	0.449
Intensive care unit	0.44 ± 0.74		
Total	0.68 ± 1.31		

Abbreviations: CAR; C-reactive protein to albumin ratio, SD; standard deviation

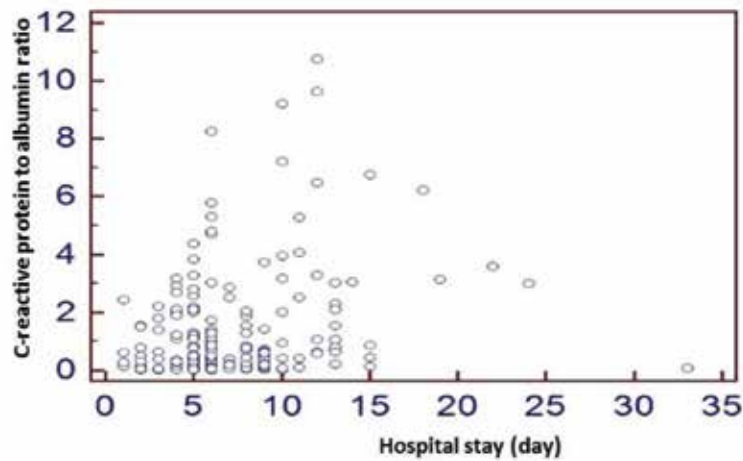


Figure 2. Relationships between CAR and hospital stay (day)

Table 4. Areas under curve (AUC) of Albumin, CRP and CAR

Test result Variables	AUC	Std. Error	p value	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower bound	Upper Bound
Albumin	0.722	0.0186	<0.0001	0.688	0.754
CRP	0.789	0.0171	<0.0001	0.756	0.823
CAR	0.805	0.0165	<0.0001	0.773	0.838

Abbreviations: AUC; Areas under curve, CRP: C-reactive protein, CAR: C-reactive protein to albumin ratio, Std.; standardized

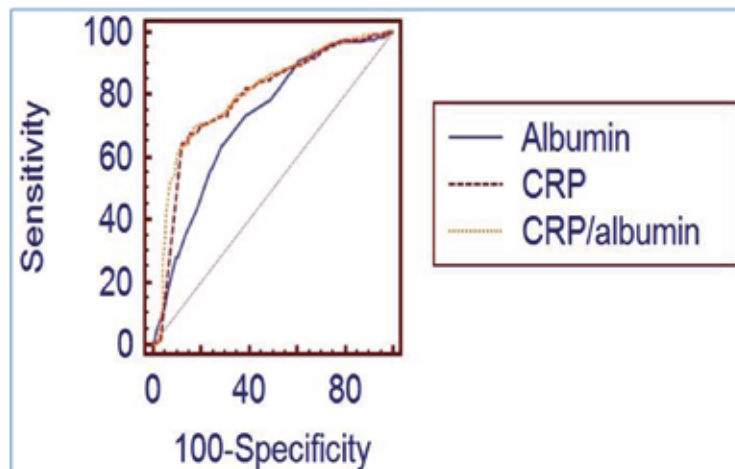


Figure 3. ROC curve graph for CRP and CRP to Albumin ratio

Serum albumin has been known as a non-specific biomarker of diseases which is inversely correlated severity and poor outcome, in the literatures. It is mainly produced in the liver, and can be negatively affected by many acute and chronic diseases due to the magnitude of the inflammatory response rather than nutritional intake. Some authors have reported that early identification of the serum albumin and CRP levels during hospitalization may help in the risk grading of patients, in which hypoalbuminemia is associated

with the development of a poor prognosis and potential life-threatening adverse effects such as pneumonia, septic shock, acute cardiac insufficiency, acute respiratory insufficiency, and acute renal failure. It has also declared by some authors that many older patients have coexisting poor conditions and outcomes (1,11-17). In our study, the patients' mean albumin level was 3.78 ± 0.66 , significantly lower than the controls' (4.34 ± 1.90), which is compatible with the data in the literature (Table 2).

CRP is commonly used in clinical situations and mediated by pro-inflammatory cytokines, especially IL-6 (9,10,18). The presence of a systemic inflammatory status, which is produced and secreted by the hepatocytes to the systemic blood circulation, promotes the host's defense system. CRP is also a well-known inflammatory mediator of severe pneumonia and has been speculated to be directly correlated with disease severity of COVID-19 patients (7,11). It has been reported that serum CRP allows good discrimination among intense resistant, non-intense, and mild COVID-19 infections. Accordingly, in many studies, CRP was found to be close correlation with morbidity and mortality with COVID-19 patients. Similarly, our data suggested that the COVID-19 patients' mean serum CRP level was higher than the controls', which is concordant with previous publications (19-21). Additionally, a meta-analysis declared that, while the serum CRP levels of severe COVID-19 infected patients increase the serum albumin levels decreased which this finding correlated our study results (11).

Combining albumin and CRP in an index for various disease conditions has previously been explored. Recently, CAR has been outlined as a new useful indicator of disease intensity in cancer and hypertension sepsis, major cardiovascular events, and several other medical conditions. In some recent studies, CAR was demonstrated to be an independent early predictor of disease prognosis in hospitalized COVID-19 patients (4,10,22). Karakoyun *et al.* reported that CAR is a helpful marker for early determination of disease severity in hospitalized COVID-19 patients with higher length of hospital stays and mortality rates (4,10). Wang *et al.* argued that a high CAR value may be an early warning sign of COVID-19 severity (20). Xue *et al.* speculated that CAR is a novel systemic inflammatory marker for COVID-19 severity (23). Our findings suggest that there is a significant difference between the patients' and controls' mean CAR values with the patients' values higher than the controls', and that while the CAR value increased, the length of hospital stay also increased, similar to the above authors' findings (Table 3). We also found, after performing ROC curve analysis for COVID-19 diagnosis, that CAR had higher sensitivity but lower specificity (69.7% and 82.7%, respectively) than the CRP and albumin levels separately (Table 4, Figure 3).

The determination of potential predictive biomarkers may help physicians in the based-on evidence diagnosis and treatment of COVID-19, especially in critical medical facilities, such as the ED and ICU, which may affect the management and prognosis of such patients. CAR is a cost-effective, and easy-to-calculate marker

for indicating whether a COVID-19 patient with a high morbidity risk admitted to the ED or another critical care facility needs to be hospitalized or can be discharged without a need for further examinations (2,21).

Our findings also suggest that there are no differences in the CAR values of outpatients, inpatients, and ICU admissions from the ED, but as these values increase, the length of hospital stay also increases, which, this may warn clinicians of poor clinical outcomes and possible impending COVID-19 complications, as mentioned above (Figure 2). We think that the absence of a statistically significant difference in CAR values in outpatients and inpatients is due to the fact that clinicians who made the initial hospitalization decision kept the hospitalization indications wide and flexible. Earlier identification of the potentially risky patients via the CAR value and maintaining efficient treatment might be crucial for rapid recovery from COVID-19 and might be cost-effective in the early grades of the disease.

Our work has some limitations. First, sample size was limited. Second, as the research was proceeded in a one center COVID-19 referral institution, its results are not generalizable, and it is not a parameter that guides treatment options or determines hospitalization or discharge. Third, because the study was conducted in the ED, the patients' final outcomes were not followed up, and it is not known whether the patients were redistributed to other facilities, such as wards or ICUs.

In conclusion, CAR is a considerably efficient tool for predicting the length of stay in hospital of patients in first ever admission to a COVID-19 unit. A high CAR value might be an early sign of the need to initiate a more effective treatment strategy, but it was found not to have a direct correlation to the prediction of outpatient follow-up, hospitalization, or ICU admission from the ED. There is a need for comprehensive, prospective studies with large patient number to confirm results of study.

Conflict of Interests: None

Funding Statement: No financial funding was needed to conduct this study.

Ethical statements: The study was approved by the ethics committee of Turkish Ministry of Health care and Adiyaman University ethical committee (Approval No. 2020/6-42). All the participants read and signature their informed consent to the collection of their clinical and laboratory test results.

REFERENCES

- Saylik F, Akbulut T, Kaya S. Can C-reactive protein to albumin ratio predict in-hospital death rate due to COVID-19 in patients with hypertension? *Angiology*. 2021;72(10):947-952.
- Ayranci MK, Kucukceran K, Dundar ZD. NLR and CRP to albumin ratio as a predictor of in-hospital mortality in the geriatric ED patients. *Am J Emerg Med*. 2021;44:50-55.
- Kayabasi S, Hizli O, Cayir S. A Novel Predictor Parameter for Active Recurrent Aphthous Stomatitis: C - reactive protein to Albumin Ratio. *Cureus*. 2019;11(10):5965.
- Duman H, Cinier G, Bakirci EM, Duman H, Simsek Z, Hamur H et al. Relationship between c-reactive protein to albumin ratio and thrombus burden in patients with acute coronary syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029618824418.
- Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, Matsunaga T et al. Prognostic significance of the preoperative ratio of c-reactive protein to albumin and neutrophil-lymphocyte ratio in gastric cancer patients. *World J Surg*. 2018;42(6):1819-1825.
- Guney BC, Tastan YO, Dogantekin B, Serindag Z, Yeniceri M, Cicek V et al. Predictive value of CAR for in-hospital mortality in patients with covid-19 pneumonia: a retrospective cohort study. *Arch Med Res*. 2021;52(5):554-560.
- Covino M, De Matteis G, Polla DAD, Santoro M, Burzo ML, Torelli E et al. Predictors of in-hospital mortality and death risk stratification among covid-19 patients aged ≥ 80 years old. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;95:104383
- Lei C, Lin W, Deng X, Hu F, Chen F, Cai W et al. Factors associated with clinical outcomes in patients with Coronavirus Disease 2019 in Guangzhou, China. *J Clin Virol*. 2020;133:104661.
- Huyut MT, Huyut Z, İlkbahar F, Mertoglu C. What is the impact and efficacy of routine immunological, biochemical and hematological biomarkers as predictors of COVID-19 mortality? *Int Immunopharmacol*. 2022;105:108542.
- Li YJ, Yao K, Lu MX, Zhang WB, Xiao C, Tu CQ. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio: A novel inflammation-based prognostic indicator in osteosarcoma. *Oncol Targets Ther*. 2017;2(10):5255-5261.
- Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;(41):110-119.
- Viana-Llamas MC, Arroyo-Espliguero R, Silva-Obregón JA, Uribe-Heredia G, Núñez-Gil I, García-Magallón B, et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study. *Med Clin*. 2021;156(9):428-436.
- Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FA, Iyilikci V et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *Int. Immunopharmacol*. 2021;91:107285.
- Jin XH, Zhou HL, Chen LL, Wang FU, Han QY, Zhang JG et al. Peripheral immunological features of COVID-19 patients in Taizhou, China: A retrospective study. *Clin Immunol*. 2021;222:108642.
- Zuo P, Tong T, Yan Q, Cheng L, Li Y, Song K et al. Decreased prealbumin level is associated with increased risk for mortality in elderly hospitalized patients with COVID-19. *Nutrition*. 2020 Oct;78:110930.
- Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, Tong B, Wong C, Rieck B et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;37:101825.
- Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):767-772.
- Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54:62-75.
- Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2020;509:180-194.
- Wang X, Xu Y, Huang H, Jiang D, Zhou C, Liao H et al. An increased pretreatment C-reactive protein-to-albumin ratio predicts severe novel coronavirus-infected pneumonia. *Research Square* 5 (2020).
- Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, Chang C et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun*. 2020;112:102473.
- Blasco LMG, Martínez JA, Toboso RQ, Sáez PS, Y.Rodríguez Marín, Aragonés LG, et al. Albumin levels and its association with outcomes in a Serie of Covid-19 patients in Spain.. *Clinical Nutrition ESPEN* 2020;(40):412-690.
- Xue G, Gan X, Wu Z, Xie D, Xiong Y, Hua L et al. Novel serological biomarkers for inflammation in predicting disease severity in patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2020;89:107065.

Hipertansiyon Rozasea Hastaları İçin Risk Mi?

Is Hypertension a Risk for Rosacea Patients?

Ünal ÖZTÜRK¹, Savaş ÖZTÜRK², Emin ÇEÇEN²

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Elazığ Fethi Sekin Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: Rozasea genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle özellikle yüzün orta bölgesinde gelişen, yaygın, kronik enflamatuvar bir dermatozdur. Kronik enflamasyonun hipertansiyon başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki rolü bilinmektedir. Bu çalışmada rozasea hastalarında hipertansiyon araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 73 rozasea hastası ve 70 gönüllü dâhil edildi. Rozasea ve kontrol grubundaki hastaların demografik özellikleri, özgeçmiş bilgileri ve eşlik eden hastalıkları kayıt altına alındı. Rozasea tanısı için Amerikan Ulusal Rozasea Derneği tarafından geliştirilen, tanı koyma ve araştırmalar sırasında kullanılabilen standart sınıflama kullanıldı. Çalışma grubunun dermatolojik muayeneleri sırasında ve muayeneden 2 hafta sonra tansiyonları ölçüldü ve ortalama değerler not edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 73 rozasea hastasından 17'si (%23.2) ve kontrol grubunu oluşturan 70 hastadan 12'si (%17.1) daha önceden hipertansiyon (HT) tanısı ile takip edilen hastalardan oluşmaktaydı. Tanı konmuş HT sıklığı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun ölçülen ortalama kan basınçları arasında ise istatistiksel fark bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada elde ettiğimiz rozasea hasta grubunda yüksek HT sıklığı literatürlü uyumlu idi. Kronik enflamasyonla seyreden dermatolojik hastalıklarda kardiyovasküler komorbiditelerin klinisyen tarafından göz önünde bulundurulması gereken bir durum olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, Kardiyovasküler hastalık, Rozasea

Abstract

Objective: Rosacea is a common, chronic inflammatory dermatosis that develops especially in the middle region of the face under the influence of genetic and environmental factors. The role of chronic inflammation in the development of cardiovascular diseases, especially hypertension, is known. In this study, it was aimed to investigate hypertension in patients with rosacea.

Materials and Methods: 73 rosacea patients and 70 volunteers were included in the study. Demographic characteristics, history and accompanying diseases of the patients in the rosacea and control group were recorded. For the diagnosis of rosacea, the standard classification developed by the American National Rosacea Society and used during diagnosis and research was used. During the dermatological examinations of the study group and 2 weeks after the examination, blood pressure was measured and the mean values were noted.

Results: Seventeen (23.2%) of the 73 rosacea patients included in the study and 12 (17.1%) of the 70 patients in the control group consisted of patients who had been followed up with a previous diagnosis of hypertension (HT). The frequency of diagnosed HT was found to be statistically higher in the patient group than in the control group. There was no statistical difference between the measured mean blood pressure values of the patient and control groups.

Conclusion: The high frequency of HT in the rosacea patient group we obtained in this study was compatible with the literature. We think that cardiovascular comorbidities in dermatological diseases with chronic inflammation should be considered by the clinician.

Keywords: Cardiovascular disease, Hypertension, Rosacea

Yazışma Adresi: Ünal ÖZTÜRK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 05324407956 **e-mail:** unalozturk71@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-8461-5595, 0000-0001-7973-6712

Geliş tarihi: 09.06.2023

Kabul tarihi: 19.06.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1300591

GİRİŞ

Rozasea genelde yüzün orta hattında eritem, telenjektazi, papül ve püstüllerle seyreden kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Sıklığı çeşitli çalışmalarda değişmekle birlikte %1-22 arasında değiştiğine dair bildirimler mevcuttur. Genellikle 30-50 yaş arası, açık ten rengine sahip bireylerde ve kadınlarda biraz daha fazla görülür (1-4). Hastalığın klinik olarak birincil özellikleri, daha çok yüzün orta bölgesinde görülen epizodik veya kalıcı eritem, papülopüstüller ve telenjektazilerdir. Tanıyı destekler nitelikteki ikincil özellikleri ise yüzde yanma-batma, ödem, kaba ve kuru deri, göz bulguları, fimatöz değişikliklerdir. Rozasea birincil özelliklerden bir veya daha fazlasının varlığı ile tanısı konulan bir hastalıktır (4-7). Eritematotelenjektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler olmak üzere dört alt tipi olan rozaseada etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin patogeneze rol oynadığı düşünülmektedir. Hastaların büyük kısmında görülen önceleri geçici olan ve zamanla kalıcı hale gelen eritem, telenjektaziler vasküler bir anormalliğin patogeneze rol oynayabileceğini düşündürmektedir (8-10). Ayrıca immün sistemin düzensizliği, kronik enflamasyon, nörovasküler değişiklikler, mikroorganizmalar, ultraviyole ve diğer çevresel tetikleyiciler, gıdalar gibi pek çok faktör rozasea patogenezinin tek başlarına veya ortak etkileşimle sorumlu olabilir (1-3). Rozasea ve inflamatuvar dermatolojik hastalıklar üzerine yapılan çalışmalarda kıl follikülleri ve sebace glandlar içerisinde yaşayan asemptomatik saprofitik ektoparazitler olan demodex akarlarının kronik inflamasyonda modülatör rol alabilecekleri ve lezyonların gelişimine katkı sağladıkları gösterilmiştir (4-6).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya genelindeki en sık ölüm nedenlerinin başında gelir (11). Patogenezleri tam olarak bilinmeyen ve kronik inflamasyonun tetikleyici rolü olduğu düşünülen inflamatuvar barsak hastalığı, metabolik sendrom, kardiyovasküler, nörolojik ve nörodejeneratif hastalıkların kronik inflamasyonla seyreden rozasea hastalarında artan sıklıkta görüldüğünü belirten çalışmalar vardır (1-6). Kronik inflamatuvar deri hastalıklarından olan psoriasis, seboeik dermatit, liken planus ve rozasea hastalarında KVH riskinin arttığı gösteren çalışmalar son zamanlarda giderek artmakta ve psoriasis, KVH için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (9-11). Önlenbilir ölüm nedenlerinden olan KVH ve hipertansiyonun erken tanısı ve tedavileri ile bu hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin önüne geçilebileceği göz ardı edilemez. Bu çalışmada kronik inflamasyon ile seyreden rozasea hastalarında en sık görülen KVH olan hipertansiyon sıklığının araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Mart 2023-Nisan 2023 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2023/04-31 sayılı onayı ile prospektif olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinde Rozasea tanısı alan 73 hasta ve 70 kontrol grubu ile yapılmıştır. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi hükümlerine ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzuna uygun olarak yürütülmüş ve çalışmaya katılan gönüllülerden imzalı onam formları alınmıştır.

Rozasea tanısı için Amerikan Ulusal Rozasea Derneği tarafından rozaseanın primer ve sekonder özelliklerini göz önünde bulundurularak geliştirilen standart sınıflama sistemi kullanılmıştır. Özgün bir laboratuvar ya da histolojik bulgusu olmayan rozasea hastalığında klinik olarak karışabilen diğer hastalıklardan ayırt edilemek için rozasea tanısı düşünülen hastalara pratikte sıklıkla kullanılan, invaziv olmayan bir yöntem olan ve deride demodeks parazitleri varlığını ve sayısını saptamaya yarayan yüzeysel deri biyopsisi (Standart skin surface biopsy) yapılmıştır. Biyopsinin uygulanacağı bölge alkol ile silindikten sonra, 1 cm²lik bir alana üzerine siyanoakrilat yapıştırıcı uygulanmış olan lam deriye yapıştırıldı. Birkaç dakika beklendikten sonra lam deriden nazikçe kaldırıldı ve mikroskopta incelendi. Örnekleme yapılan 1 cm²lik alandaki akar sayısı 5'in üzerinde ise demodeks pozitif olarak kabul edildi. Rozasea hastalarında klinik şiddetin belirlenmesi için Wilkin ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve primer özellikler, sekonder özellikler ve hasta ve hekimin global değerlendirme ölçütlerini baz alan sistem kullanıldı (12). Kontrol grubu olarak; çalışma ölçütlerini karşılayan, çalışmanın yapılacağı birimlere başka nedenlerle başvurmuş, başka bir dermatolojik ve allerjik hastalığın eşlik etmediği, hasta gruplarıyla yaş, cinsiyet açısından eşleştirilmiş, 70 gönüllü dâhil edilmiştir.

Çalışma grubunda hipertansiyon değerlendirilmesi için Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu (2019) temel alınarak (13) kan basıncı düzeyi 130-139/85-89 mmHg olduğunda yüksek-normal, bunun üzerindeki değerler ise hipertansiyon olarak kabul edilmiştir. Hipertansiyon tanısı için farklı zamanlarda yapılan iki ölçümün ortalaması alınmıştır. İlk ölçüm dermatolojik muayene sırasında, ikinci ölçüm Türk hipertansiyon uzlaşısı raporunda belirtildiği gibi ilk ölçümden 2 hafta sonra sağlık kuruluşunda yapılmıştır.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaşlar arası olma,
- Dermatoloji kliniğinde rozasea tanısı konulmuş olması,
- Başka bir kronik dermatolojik hastalığın eşlik etmemesi (akne ve follikülit, seboreik dermatit, perioral dermatit, psöriazis),
- Son 1 aydır sistemik steroid, yüz bölgesine topikal steroid, antiparaziter tedavi almamış olmak,
- Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması.

Sağlıklı Kontrol Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaşlar arası olma,
- Herhangi bir allerjik veya dermatolojik hastalık eşlik etmemesi,
- Son 1 aydır sistemik steroid, yüz bölgesine topikal steroid, antiparaziter tedavi almamış olmak,
- Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for Social Science) 21.0 programı ile yapıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Normal dağılıma sahip sayısal değişkenlerin gösteriminde ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenlerin gösteriminde ise sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca kullanıldı. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken Ki-kare, parametrik değişkenler karşılaştırılırken Student t-testi ve parametrik olmayan değişkenler karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 73 rozase hastası ve 70 gönüllü olmak üzere toplam 143 hasta dahil edildi. Rozasea hastalarının 59'u kadın (%80.8), kontrol grubunun 54'ü kadın (%77.1) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 46.24 ± 12.1 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 44.34 ± 12.24 yıl idi. Hasta ve kontrol grubunu oluşturanların epidemiyolojik özellikleri bakımından aralarında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$). Rozasea hasta grubunu oluşturanların 12'si şiddetli (%16.43), 34'ü orta (%46.57) ve 27'si hafif (%36.98) hastalık şiddetine sahip hastalardan oluşmaktaydı. 73 rozasea hastasından 17'si (%23.2) daha önceden HT tanısı ile takip edilen hastalardan oluşmaktaydı. Hipertansiyon tanısı olan 17 rozasea hastasından 6 hastada şiddetli (%35), 6 hastada hafif (%35) ve kalan 5

hastada da orta şiddette rozasea (%30) mevcuttu. Rozasea şiddeti ve hipertansiyon varlığı arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubunu oluşturan 70 hastadan 12'si (%17.1) HT tanılı hasta idi. Hasta ve kontrol grubu arasında tanı konmuş HT sıklığı arasında ilişki incelendiğinde hasta grubunda bu oran istatistiksel olarak daha yüksekti ($p = 0.002$). HT'nin eşlik ettiği 17 rozasea hastasından 5'i (%29.4) şiddetli, 7'si orta (%41.1) ve 5'i (%29.4) de hafif şiddette rozasea hastalığına sahipti. Rozasea hasta grubunda ölçülen ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları sırasıyla 127.75 ± 25.12 ve 80.95 ± 20.25 mmHg idi. Kontrol grubunda ölçülen değerler 122.68 ± 12.10 ve 74.56 ± 14.46 mmHg idi. Hasta ve kontrol grubunun ölçülen ortalama kan basınçları arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$). Hipertansiyon öyküsü olmayan 56 rozasea hastasının tansiyon değerleri incelendiğinde Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzuna (2019) (16) göre kan basıncı düzeyi yüksek-normal ($130-139/85-89$ mmHg) kabul edilen 14 (%25) hasta tespit edildi. Kontrol grubunu oluşturan ve HT öyküsü olmayan 58 hastadan 16 (%27.5) hastada yüksek-normal tansiyon değerleri saptandı ve hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Rozasea genetik ve çevresel etmenlerin tetiklediği, yaygın, oldukça sık görülen kronik bir dermatozdur. Genellikle yüzün orta hattında lokalize olup eritem, telenjektazi, papüller ve püstüllerle seyreder. Dünya nüfusunun nerdeyse %20'sini etkilediği düşünülen hastalık, 30-60 yaşlar arasında ve daha çok kadınlarda görülmektedir. Patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte çalışmalar genetik faktörler, ilişkili hastalıklar, tetikleyici faktörler, doğal ve kazanılmış bağışıklıktaki bozukluklar ile nörovasküler değişiklikler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunun yanısıra yakın zamanda rozaseanın enflamatuvar barsak hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve metabolik sendrom ile birlikteliği de bildirilmiştir. Ciddi morbidite ve mortaliteye sahip bu hastalıklar ile rozasea arasındaki ilişki ortak genetik faktörler, patogenezdaki ortak yolaklar ve kronik enflamasyon sonucu oluşan değişiklikler ile açıklanmaya çalışılmıştır (1-7).

KVH başta olmak üzere pek çok hastalığın patogenezinde kronik inflamasyon suçlanan nedenlerden biridir. Patogenezinde kronik inflamasyonun suçlandığı pek çok dermatolojik hastalıkta artmış KVH riski yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (10,11). Hua ve arkadaşlarının (14) Taiwan'dan yaptıkları çalışmada rozasea hastalığına sahip kişilerin olmayanlara göre daha fazla KVH riski olduğunu belirtmişlerdir. Bizim sonuçlarımızla benzer şekilde bu çalışmada da hasta grubunda hipertansiyon görülme oranı normal popülasyona

göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma yaklaşık 15 yıllık hasta verileri göz önüne alınarak iki yüz bin hasta kayıtları incelenmesi sonucu elde edilmiştir. 60 rozacea ve 50 sağlıklı gönüllü üzerine yapılan diğer bir çalışmada hasta grubunda artmış kalp hastalığı riski bulunmuştur (15). Yapılan diğer bir çalışmada rozacea hastalarında daha yüksek kan basıncı değerleri olduğu belirtilmiştir (16).

Son JH ve arkadaşlarının yaptıkları 5 yıllık retrospektif vaka-kontrol çalışmasında rozacea hastalarında hipertansiyon sıklığının arttığını ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir (17). Yine yapılan birçok metaanaliz çalışmasında rozacea hastalarında hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık parametreleri normal popülasyondan yüksek bulunmuştur (18-20).

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz rozacea hastalarında hipertansiyon sıklığındaki artış literatür ile uyumlu olmakla birlikte yapılan pek çok metaanalizde hipertansiyon sıklığında artış olmasına rağmen istatistiksel fark saptanamamıştır. Bizim çalışmamız sınırlı sayıda vaka ile yapılan küçük ölçekli bir vaka kontrol çalışmasıdır.

Rozacea hastalarında KVH parametrelerinin değerlendirildiği pek çok uluslararası kohort çalışmasında olası riskler ortaya konmasına rağmen ülkemizden çok merkezli geniş serili vaka kontrol çalışması yapılmamıştır. Kronik enflamatuar bir hastalık olan rozacea hastalarında hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık parametrelerinin sorgulanmasının ileride bu hasta grubunda oluşabilecek komorbiditelerin önlenmesine yardımcı önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Bu makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: ÜÖ: Fikir/Konsept, Tasarım, Analiz, Literatür incelemesi, Makalenin yazılması. SÖ: Veri Toplama, Analiz, Makalenin yazılması. EC: Veri Toplama, Literatür incelemesi.

Etik Onam: Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2023/04-31 sayılı onayı alınmıştır.

KAYNAKLAR

- Spoendlin J, Karatas G, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. Rosacea in patients with ulcerative colitis and crohn's disease: A population-based case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(3):680-687.
- Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The Relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol*. 2016;26(3):260-264.
- Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Exploring the association between rosacea and parkinson disease: A danish nationwide cohort study. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):529-534
- Baima B, Stictlerling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venerol* 2002;82:3-6.
- Değerli K, Kutuk N, Limoncu ME, Girgin Kardeşler N, Ozbak-kaloğlu B, Ok UZ ve ark. Acne rosacea on tanıli Hastalarda D. folliculorum insidansı ve buna eşlik eden Bakteri turleri. *Turkiye Parazitoloj Derg* 1998;22:383-385.
- Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in Rosacea: A case control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993;128:650-659.
- Kyriakis, KP, Palamaras, I, Terzoudi, Emmanuelides SS, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):918-919.
- Del Rosso JQ. Advances in understanding and managing rosacea: Part 1: Connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(3):16-25.
- Gomaa, AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol*. 2007;34(10):748-753.
- Smith JR, Lanier VB, Brazier RM, Falkenhagen KM, White C, Rosenbaum JT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(2):226-229.
- Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Assessment of the risk of cardiovascular disease in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):336-339.
- Wilkin, J, Dahl, M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):907-912.
- Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A ve ark. Turkish Hypertension Consensus Report. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2019, 47(6):535-546.
- Hua TC, Chung PI, Chen YJ, Wu LC, Chen YD, Hwang CY et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):249-254.
- Rainer BM, Fischer AH, da Silva DLF, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: Results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):604-608.
- Egeberg A, Fowler JF, Gislason GH, Thyssen JP et al. Nationwide assessment of cause-specific mortality in patients with rosacea: A cohort study in Denmark. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(6):673-679.
- Son JH, Chung BY, Jung MJ, Choi YW, Kim HO, Park CW. The risk of rosacea according to chronic diseases and medications: A 5-year retrospective, multi-institutional case-control study. *Ann Dermatol*. 2018;30(6):676-687.
- Chen Q, Shi X, Tang Y, Wang B, Xie HF, Shi W, Li J. Association between rosacea and cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1331-1340.
- Tsai TY, Chiang YY, Huang YC. Cardiovascular risk and comorbidities in patients with rosacea: A systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2020 Oct 21;100(17):adv00300.
- Li Y, Guo L, Hao D, Li X, Wang Y, Jiang X. Association between rosacea and cardiovascular diseases and related risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7015249.

Acil Servise Epilepsi Nöbeti ile Başvuran Hastalarda Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Hematological and Biochemical Parameters in Patients Presenting to the Emergency Department with Epileptic Seizure

Muhammed Semih GEDİK¹, Ali İhsan KİLCİ¹, Hakan HAKKOYMAZ¹, Ömer Faruk KÜÇÜK¹, Nuri Mehmet BASAN², Muhammed Ali GÜLER¹, Caner AKUFUK¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Epilepsi nöbeti geçiren hastalarda semptom ve bulgular ile beraber doğru tanı koymada kullanılabilecek laboratuvar testlerinin (kan gazı, hemogram, biyokimya ve prolaktin değerleri) güncel literatür bilgisi ışığında gözden geçirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma tanımlayıcı tipte bir epidemiyolojik araştırmadır. Çalışma prospektif olarak yapıldı. 01.01.2022–31.05.2023 tarihleri arasında acil servise epilepsi nöbeti geçirmiş ve acil servise epilepsi nöbeti sonrası başvurmuş 18 yaş ve üstü hastalar çalışmaya dâhil edildi. Epilepsi nöbeti geçiren hastalarda kan gazı, hemogram, biyokimya ve prolaktin değerleri incelendi.

Bulgular: Epilepsi nöbeti geçiren hastalarda postiktal ivedilikle tetkik edilen glikoz, immatür granülosit ve prolaktin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Kan laktat düzeyleri yüksek saptandı fakat anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda bakılan diğer kan tahlillerinden olan kan karbondioksit düzeyi, kan pH düzeyi, kan elektrolit düzeyi, RDW, MCV, MPV, NLO ve PLO değerlerinde ise anlamlı bir fark saptanmadı. Epilepsi nöbeti geçiren kadın hastalarda kan prolaktin düzeyi, lökosit ve lenfosit değerleri erkek hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı; kalsiyum ve magnezyum değerleri ise erkek hastalara göre anlamlı derecede düşük saptandı.

Sonuç: Acil servislere ayrıntılı epilepsi nöbet öyküsü ve dikkatli bir nörolojik muayene, hastaların doğru tanı ve tedaviye ulaşmalarını sağladığı gibi, yanlış tanı/tedavinin getireceği pek çok olumsuz sonuçları da engelleyecektir. Yeni biyobelirteçler ve terapötik müdahaleler, epilepsi nöbetine doğru tanı koymaya ve tedavi etmeye yardımcı olacak, uzun vadeli morbidite ve ölümü azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: Acil servis, Biyokimya, Epilepsi nöbeti, Hemogram, Prolaktin

Abstract

Objective: It was aimed to review the laboratory tests (blood gas, hemogram, biochemistry and prolactin values) that can be used together with symptoms and findings in the diagnosis of epileptic seizures in epileptic patients in the light of current literature.

Materials and Methods: The study is a descriptive epidemiological study. The study was done prospectively. Patients aged 18 years and over who had epileptic seizures in the emergency department and applied to the emergency department after an epileptic seizure between 01.01.2022 and 31.05.2023 were included in the study. Blood gas, hemogram, biochemistry and prolactin values were analyzed in patients with epileptic seizures.

Results: Glucose, immature granulocyte and prolactin levels were found to be significantly higher in patients with epileptic seizures. Blood lactate levels were found to be high but not significant. No significant difference was found in blood carbon dioxide level, blood pH level, blood electrolyte level, RDW, MCV, MPV, NLR and PLO values, which are among the other blood tests performed in our study. Blood prolactin levels, leukocyte and lymphocyte levels were found to be significantly higher in female patients who had epileptic seizures compared to male patients; Calcium and magnesium values were found to be significantly lower than male patients.

Conclusion: A detailed history of epileptic seizures and a careful neurological examination in emergency services will not only enable patients to reach the correct diagnosis and treatment, but also prevent many negative consequences of misdiagnosis/treatment. New biomarkers and therapeutic interventions will help to accurately diagnose and treat epileptic seizures and reduce long-term morbidity and death.

Keywords: Emergency department, Biochemistry, Epileptic seizure, Hemogram, Prolactin

Yazışma Adresi: Muhammed Semih GEDİK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Avşar Yerleşkesi, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +905394284137 **e-mail:** semihgedik86@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-3854-4794, 0000-0003-0029-3942, 0000-0002-8568-8283, 0000-0002-2247-6785, 0000-0003-3179-8150, 0000-0003-0375-5268, 0000-0003-4624-0803

Geliş tarihi: 06.06.2023

Kabul tarihi: 14.06.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1310817

GİRİŞ

Epileptik nöbetler (EN), beyinde anormal nöronal deşarjlar sonucu, klinik semptom ve bulgular ile ortaya çıkan klinik tablodur (1). Epileptik nöbetlerin tekrarlayıcı olması durumuna ise epilepsi hastalığı denir (2). Nöroloji kliniklerinde serebrovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen nörolojik hastalık epilepsi hastalığı olarak bilinmektedir. Epilepsi hastalığı prevalansı yapılan çalışmalarda 4-18/1000 olarak ifade edilmektedir (1). Epileptik nöbetler bilinç, duyu-durum ve davranış değişiklikleri ile kendini gösterir. Beynin belirli bir bölgesine lokalize nöbet ise parsiyel nöbet görülür ve bu durumda bilinç düzeyi bozulmayabilir. Epileptik nöbetler, lokal bir bölgeden başlayıp tüm beyin dokusuna yayılıyorsa, genel olarak tüm vücudu tutan kasılmalarla bahsedilebilir ve bu klinik tabloda bilinç kaybı da görülür (3).

Non-epileptik psödonöbetler (NEPN), anormal nöronal uyarılmaların, kasılmaların eşlik etmediği, sadece davranış olarak prezente olan epileptik kasılmalara benzeyen klinik tablodur (2). Non-epileptik psödonöbetlerin prevalansı epilepsiden az olsa da, hastaların bu tabloyu sık tekrarlama eğilimlerinden dolayı bu tarz hastalar sağlık kuruluşlarına (aile sağlığı merkezlerine, acil servislere ve nöroloji kliniklerine) ciddi iş yükü getirirler. Tedaviye dirençli epilepsi nöbeti öyküsü ile sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların yaklaşık %10-30'nu NEPN'li hastalar oluşturur (1). Her iki nöbet türü (epileptik ve non epileptik) %5-40 oranında aynı hastada bir arada olabilmektedir (4) Nöbet geçirme yakınması ile başvuran öykü ve nörolojik muayene ile epileptik nöbet ve non epileptik nöbet ayırıcı tanısı yapılamayan hastalarda, video-elektroensefelografi monitarizasyon (VEM) tanı da altın standarttır (3). Fakat bu yöntem, yeterli süre uygun anti-epileptik tedaviye rağmen düzelme olmayan epilepsi hastalarında kullanılmaktadır. Video-elektroensefelografi monitarizasyon az sayıda sağlık kuruluşunda bulunur. Video-elektroensefelografi monitarizasyon kolay ulaşılabilir bir tanı koyma yöntemi değildir. Epileptik nöbet tanısı ile takip edilen NEPN'li hastalara, çok geç NEPN tanısı koyulmaktadır (1). Non-epileptik psödonöbet'li hastaların epilepsi hastalığı tanısı ile uzun zaman yanlış tanımlı olması ve yanlış tedavi rejimleri uygulanmasına, ek maliyet içeren durumlara, bu sürede kullanılan çeşitli ilaç yan etkilerine ve sosyal/psikolojik etkilenimlere sebep olmaktadır (5).

Epileptik nöbet ve NEPN ayırıcı tanısındaki zorluk, sadece nöroloji kliniklerinde değil, acil servislere de sık karşılaşılan problemlerin başında gelmektedir. Bu hastaların, genelde ilk başvuru yeri olan acil servislerin, nöbet ile başvuran hastaların takip ve tedavisinde anahar rol oynadığı şüphesizdir. Epileptik nöbet ve NEPN

ayırıcı tanısında: epileptik nöbet öyküsü ile başvuran bir hastada yanıtlanması lazım olan temel soru; nöbetin gerçek epileptik nöbet olup olmadığıdır (3). Her ne kadar epilepsi tanısı için VEM, beyin perfüzyon sintigrafisi, serebral manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve elektroensefalogram gibi birçok tanı yöntemi varolsa da, tanı koyarken ilk adım hasta ve yakınlarından alınan doğru anamnez, hekim tarafından yapılan doğru fizik muayene yanı sıra epileptik nöbet diye tarif edilen tablonun görülmesidir (1). Epileptik nöbetin süresi, ne zaman görüldüğü, hangi durumlarda görüldüğü, şekli, semiyolojisi, tetikleyici etkenler, hastanın bu durumdan sekonder kazancının olup/olmadığı gibi pek çok neden ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir.

Epilepsi nöbeti geçiren hastalarla ilgili literatürü incelediğimizde hastaların nöbet anı prolaktin, pCO₂ düzeyi, kan laktat düzeyi, eritrosit dağılım genişliği (RDW), Ortalama eritrosit hacmi (MCV), Ortalama trombosit hacmi (MPV), beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil, lenfosit değerleri normal popülasyona göre yüksek bulunduğu çalışmalar saptandı (2). Fakat epilepsi nöbeti geçiren hastalarda detaylıca bakılan özel bir biyobelirtecine de saptanmadığı görüldü.

Bu çalışmada epilepsi hastalarında EN tanısında kullanılabilecek semptom/bulgular ile beraber rutin-incelenen laboratuvar testlerinin (pCO₂ düzeyi, kan laktat düzeyi, kan pH düzeyi, RDW, MCV, MPV, WBC, nötrofil, lenfosit ve prolaktin değerleri) güncel literatür bilgisi ışığında gözden geçirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma tanımlayıcı tipte bir epidemiyolojik araştırmadır. Çalışma kapsamında prospektif olarak 01.01.2022-31.05.2023 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'nde epilepsi nöbeti geçirmiş ve epilepsi nöbeti geçirme şikayeti ile acil servise başvuran 18 yaş ve üstü tüm hastalar dâhil edildi. Araştırma kapsamında örneklem seçilmedi. Hastane acil servisinde epilepsi nöbeti geçiren ve nöbet geçirme şikayeti ile acil servise başvuran hastaların epilepsi nöbeti sonrasında bakılan rutin kan tahlilleri alındı. Hastaların demografik bilgilerine, muayene bulgularına, kan tahlili sonuçlarına, hasta dosyaları ve hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı.

Hastalara ait yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik veriler ve hemogram, biyokimya, inflamatuvar belirteçler ve elektrolit düzeyleri gibi kanda çalışılan laboratuvar testleri incelendi. Laboratuvar testleri kapsamında hemogram, biyokimya, rutin inflamatuvar belirteçler, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), tam kan sayımı parametreleri, beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil, lenfosit, nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet (PLT),

platelet lenfosit oranı (PLO), çinko, bakır, magnezyum, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfat, laktat, pH ve glikoz düzeyleri alındı.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS v.23.0 paket programı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler niteliksel veriler için frekans ve yüzde olarak, sayısal veriler için frekans, ortalama, standart sapma olarak verildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilks testleri) kullanılarak değerlendirildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrik varsayımların sağlanması durumunda parametrenin belirli bir ortalama ile karşılaştırılmasında tek grupta t testi, parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test ve ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Parametrik varsayımların sağlanamaması durumunda ise parametrenin belirli bir ortalama ile karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi, parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ve ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri alındı.

Çalışma için etik kurul onayı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan oturum no: 2022/35, karar no:01, 29.11.2022 tarihli kararı ile alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu ilkeleri ile uyumludur.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 60 katılımcı dahil olmuş olup katılımcıların %60'ı (n=36) erkek, %40'ı ise kadındır. Katılımcıların %80'i (n=48) 18-44 yaş aralığında, %13.3'ü (n=8) 45-64 yaş aralığında, %6.7'si (n=4) 65 yaş ve üstündedir (Tablo 1).

Tablo 1. Acil servise başvuran epilepsi nöbeti geçiren hastaların sosyodemografik özellikleri

	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	24	40.0
Erkek	36	60.0
Toplam	60	100
Yaş		
18 - 44	48	80.0
45 - 64	8	13.3
65 ve üstü	4	6.7
Toplam	60	100

Acil servise başvuran epilepsi nöbeti geçiren hastaların lökosit sayısı ortalaması 8.67 (SS:3.7) ve nötrofil sayısı ortalaması 5.29 (SS:3.5) olarak tespit edildi. Hastaların lökosit ve nötrofil düzeyleri normal aralıkta saptandı (Tablo 2).

Epilepsi nöbeti geçiren hastaların glikoz değeri ortalaması 116.17 (SS:26.4) olarak yüksek saptandı ve aradaki fark anlamlı bulundu. Kan laktat düzeyi ortalaması ise 2.28 (SS:2.4) olarak tespit edildi. Hastaların laktat düzeyleri normal bireylere göre yüksek tespit edildi, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 2).

Katılımcıların C reaktif protein değeri ortalaması 3.47 (SS:1.0) olarak tespit edildi. Epilepsi tanısı konan hastalarda C reaktif protein düzeyleri normal aralıkta tespit edildi (Tablo 2).

Acil servise başvuran epilepsi nöbeti geçiren hastaların prolaktin düzeyleri ortalaması 58.49 (SS:62.9) saptandı. Epilepsi nöbeti geçiren hastalarda bakılan prolaktin düzeyleri yüksek saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Acil servise başvuran epilepsi nöbeti geçiren hastaların immatür granülosit düzeyi ortalaması 0.08 (SS:0.2), immatür granülosit yüzdesi ise 0.82 (SS:2.5) olarak tespit edildi. İlgili değer normal sınırlara göre yüksek tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001b$).

Diğer yandan hastaların platelet lenfosit oranlarının ortalaması 133.13 (SS:121.5), nötrofil lenfosit oranlarının ortalaması 3.97 (SS:8.2) olarak tespit edilmiş olup bu değer de normal sınırlara göre yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmadaki diğer değerler literatürdeki normal değer aralığında bulundu (Tablo 2).

Epilepsi nöbeti geçiren kadın hastalarda kan prolaktin düzeyi, WBC ve lenfosit değerleri erkek hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı; kalsiyum ve magnezyum değerleri ise erkek hastalara göre anlamlı derecede düşük saptandı. Diğer parametreler açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmadı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda epilepsi hastalarında EN tanısında kullanılabilecek semptom/bulgular ile beraber rutinde incelenen laboratuvar testlerinin (pCO₂ düzeyi, kan laktat düzeyi, kan pH düzeyi, RDW, MCV, MPV, WBC, nötrofil, lenfosit, prolaktin değerleri ile NLO-PLO) güncel literatür bilgisi ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Tablo 2. Acil servise başvuran epilepsi nöbeti geçiren hastaların hemogram, biyokimya, inflamatuvar belirteçler ve elektrolit düzeyleri

	n	Ortalama ± SS	Normal Değerler*	p
WBC (10 ⁹ /L)	60	8.67 ± 3.7	3.39 – 8.86	-
Nötrofil (10 ⁹ /L)	60	5.29 ± 3.5	1.5 – 5	0.248 ^b
Nötrofil yüzdesi (%)	60	59.21 ± 15.5	40.1 – 71.4	-
Lenfosit (10 ⁹ /L)	60	2.45 ± 1.4	1.05 – 3.17	-
Lenfosit yüzdesi (%)	60	32.59 ± 17.4	21.6 – 49	-
Platelet (10 ⁹ /L)	60	226.40 ± 44.1	150 – 400	-
İG sayısı (#)	60	0.08 ± 0.2	0.01 – 0.04	0.219 ^b
İG yüzdesi (%)	60	0.82 ± 2.5	0.16 – 0.62	<0.001 ^b
NLO (%)	60	3.97 ± 8.2	0.91 – 5.6	-
PLO (%)	60	133.13 ± 121.5	40 – 140	-
RDW (fL)	60	42.48 ± 7.8	38.9 – 50	-
MCV (fL)	60	81.85 ± 18.0	87 – 102.2	0.209 ^b
MPV (fL)	60	10.21 ± 0.9	9.2 – 12.2	-
Glikoz (mg/dL)	60	116.17 ± 26.4	74 – 100	<0.001 ^b
CRP (mg/L)	48	3.47 ± 1.0	<5	-
Prolaktin (µg/L)	50	58.49 ± 62.9	4.79 – 23.3	0.001 ^b
Albümin (g/L)	52	43.85 ± 3.6	39.7 – 49.4	-
K (mmol/L)	60	4.34 ± 0.5	3.5 – 5.5	-
Ca (mg/dL)	60	8.96 ± 1.1	8.6 – 10	-
Na (mmol/L)	60	138.43 ± 3.1	132 – 146	-
Mg (mg/dL)	50	2.07 ± 0.3	1.6 – 2.6	-
P (mg/dL)	60	3.16 ± 0.9	2.5 – 4.5	-
Cl (mmol/L)	50	104.12 ± 4.1	96 – 106	-
Cu (µg/dL)	46	85.81 ± 17.2	70 – 140	-
Zn (µg/dL)	44	78.80 ± 28.3	50 – 150	-
pH	44	7.37 ± 0.06	7.35 – 7.45	-
Laktat (mmol/L)	44	2.28 ± 2.4	<2	0.825 ^b
CO ₂ (mmHg)	44	39.70 ± 8.1	35 – 45	-

Ca: Kalsiyum, Cl: klor, CO₂: karbondioksit, CRP: C-reaktif protein, Cu: Bakır, İG: İmmatür granülosit, K: Potasyum, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, Mg: Magnezyum, MPV: Ortalama platelet hacmi, Na: Sodyum, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, P: Fosfor, PCT: Prokalsitonin, PLO: Platelet lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SS: Standard sapma, WBC: Beyaz küre sayısı, Zn: Çinko

* İlgili değişkenler literatürdeki normal değerlerle karşılaştırılmıştır. Normal değerlerle karşılaştırılırken epilepsi ile yükselen parametreler üst normal sınırla, epilepsi ile azalan parametreler alt normal sınırla karşılaştırılmıştır. Normal sınırlar içerisindeki parametrelerde ilişki bakılmamıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 değeri alındı.

a Tek grupta t testi = One sample t test

b Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi = Wilcoxon Signed Rank Test

Tablo 3. Acil servise başvuran epilepsi nöbeti geçiren hastaların cinsiyete göre hemogram, biyokimya, inflamatuvar belirteçler ve elektrolit düzeyleri

	n	Cinsiyet					
		Kadın			Erkek		
		Ortalama	SS	n	Ortalama	SS	p
WBC (10 ⁹ /L)	24	9.42	3.2	36	8.16	3.9	0.042^b
Nötrofil (10 ⁹ /L)	24	5.59	3.4	36	5.09	3.5	0.525 ^b
Nötrofil yüzdesi (%)	24	57.16	18.2	36	60.57	13.5	0.334 ^b
Lenfosit (10 ⁹ /L)	24	3.06	1.8	36	2.07	0.9	0.020^b
Lenfosit yüzdesi (%)	24	34.08	17.2	36	31.59	17.7	0.184 ^b
Platelet (10 ⁹ /L)	24	234.0	44.9	36	221.33	43.4	0.264 ^b
İG sayısı (#)	24	0.12	0.3	36	0.05	0.08	0.975 ^b
İG yüzdesi (%)	24	1.44	3.9	36	0.40	0.4	0.829 ^b
NLO (%)	24	5.74	12.8	36	2.80	1.9	0.109 ^b
PLO (%)	24	139.47	180.2	36	128.89	59.1	0.103 ^b
RDW (fL)	24	44.05	10.8	36	41.43	4.7	0.260 ^b
MCV (fL)	24	86.28	3.3	36	78.89	22.7	0.628 ^b
MPV (fL)	24	10.17	0.8	36	10.24	0.9	0.665 ^b
Glikoz (mg/dL)	24	116.67	35.2	36	115.83	18.9	0.290 ^b
CRP (mg/L)	22	3.70	1.4	26	3.27	0.5	0.932 ^b
Prolaktin (µg/L)	18	101.01	86.4	32	34.58	22.7	0.010^b
Albümin (g/L)	22	43.19	2.8	30	44.33	4.0	0.258 ^a
K (mmol/L)	24	4.23	0.3	36	4.42	0.6	0.116 ^a
Ca (mg/dL)	24	8.93	0.3	36	8.98	1.4	0.010^b
Na (mmol/L)	24	138.75	4.1	36	138.22	2.3	0.581 ^b
Mg (mg/dL)	20	1.95	0.1	30	2.15	0.3	0.007^b
P (mg/dL)	24	3.05	1.2	36	3.23	0.6	0.060 ^b
Cl (mmol/L)	20	105.0	4.9	30	103.53	3.4	0.087 ^b
Cu (µg/dL)	18	89.42	22.4	28	83.49	12.9	0.317 ^a
Zn (µg/dL)	16	77.44	25.7	28	79.57	30.1	0.922 ^b
pH	18	7.38	0.05	26	7.36	0.06	0.211 ^b
Laktat (mmol/L)	18	1.86	1.3	26	2.75	2.9	0.593 ^b
CO ₂ (mmHg)	18	39.37	4.9	26	39.92	9.8	0.805 ^a

Ca: Kalsiyum, Cl: klor, CO₂: karbondioksit, CRP: C-reaktif protein, Cu: Bakır, İG: İmmatür granülosit, K: Potasyum, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, Mg: Magnezyum, MPV: Ortalama platelet hacmi, Na: Sodyum, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, P: Fosfor, PCT: Prokalsitonin, PLO: Platelet lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SS: Standard sapma, WBC: Beyaz küre sayısı, Zn: Çinko

İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 değeri alındı.

a Student t testi kullanılarak bulunan p değeri

b Mann - Whitney U testi kullanılarak bulunan p değeri

Yoldaş ve ark. yaptığı çalışmada epilepsi nöbeti geçiren hastalarda laboratuvar parametreleri olan CRP, ALT ve glukoz değerleri anlamlı olarak yüksek, Na ve Ca değerleri ise daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada tam kan sayımı parametreleri açısından nöbet grubunda WBC, nötrofil, RDW, NLO ve PLO değerleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, lenfositler, MCV, Hb, Htc ve MPV daha düşüktü (6). Güneş ve ark. yaptığı çalışmada epilepsi nöbeti geçiren hastalarda WBC, NLO, PLO, CRP ve nötrofil sayıları yüksek saptanmıştır, lenfosit sayıları ise düşük saptanmıştır (7). Hosseini ve ark. yaptığı çalışmada NLO değerleri ile epilepsi hastalığı arasında ilişki olduğu ve epilepsi hastalarında bu oranın arttığı ifade edilmektedir. Aynı çalışmada NLO'nun basit bir kan testi ile kolayca elde edilebilecek umut verici bir biyobelirteç olabileceği ifade edilmiştir (8). Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yapılan 10 çalışmanın değerlendirilmesinde; değerlendirilen 10 çalışmanın 8'inde serum prolaktin düzeyindeki postiktal artışın epilepsi nöbeti açısından pozitif tanı koydurucu değer taşıdığı, ancak artış olmamasının epilepsiyi dışlamadığı, pseudonöbetlerde ise anlamlı bir artış görülmediği belirtilmiştir (9). Eroğlu ve ark. yaptığı çalışmada epilepsi nöbeti geçiren hastalarda WBC, MPV ve RDW değerleri yüksek saptanmıştır (10). Gontko ve ark. yaptığı çalışmada epilepsi nöbeti geçiren hastalarda nötrofil seviyeleri yüksek, lenfosit seviyeleri düşük saptanmıştır (11). Kiviranta ve ark. yaptığı çalışmada epilepsi nöbeti geçiren hastaların biyokimya sonucunda sodyum seviyeleri düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada potasyum seviyelerinde ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hiponatreminin konvülsiyonu tetiklediği ifade edilmiştir (12). Zifman ve ark. yaptığı çalışmada da hiponatreminin konvülsiyonu tetiklediği saptanmıştır (13). Karceski ve ark. yaptığı çalışmada epilepsi nöbeti geçiren hastalarda glikoz düzensizlikleri (hipoglisemi ve hiperglisemi) saptanmıştır. Glikoz düzensizlikleri epilepsi nöbetini tetiklediği ifade edilmiştir (14). Costea ve ark. yaptığı çalışmada epilepsi nöbeti geçiren hastalarda stres hiperglisemisi, yüksek kan laktat seviyesi saptanmıştır (15).

Bizim çalışmamızda epilepsi nöbeti geçiren hastalarda laboratuvar parametreleri olan pCO₂ düzeyi, kan laktat düzeyi, kan pH düzeyi, RDW, MCV, MPV, WBC, nötrofil, lenfosit, prolaktin değerleri, NLO ve PLO incelendi. Çalışmamıza epilepsi nöbeti geçiren 60 hasta dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %40'ı kadın, %60'ı erkek olarak saptandı. Epilepsi nöbeti sonrası ilk 30 dakika içerisinde hastalardan kan tahlili alındı. Yapılan tetkiklerde epilepsi nöbeti geçiren hastalarda postiktal ivedilikle tetkik edilen glikoz, imma-

tur granülosit ve prolaktin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Kan laktat düzeyleri yüksek saptandı fakat anlamlı bulunmadı. Kan laktat düzeylerinin yüksek çıkmasının sebebi olarak epileptik nöbette oksijensiz solunumun artacağı ve hücrese düzeyde bu nedenle kan laktat seviyesinin yükseldiğini düşünmekteyiz. Acil servise başvuran ve epilepsi nöbeti geçirdiği ifade edilen hastalarda bakılan ilk tetkiklerde stres hiperglisemisi saptanması, hemogram parametrelerinden kolaylıkla bakılan immatur granülosit değerlerinin yüksek çıkması, kan prolaktin seviyesinin yüksek çıkması ve kan gazında bakılan kan laktat düzeyinin yüksek çıkması gerçek epilepsi nöbeti lehine tanı koymayı kolaylaştıracaktır. Çalışmamızda bakılan diğer kan tahlillerinden olan kan pCO₂ düzeyi, kan pH düzeyi, kan elektrolit düzeyi, RDW, MCV, MPV, NLO ve PLO değerlerinde ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durumun nedeninin çalışmamızdaki veri sayısının azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Epilepsi nöbeti geçiren kadın hastalarda kan prolaktin düzeyi, WBC ve lenfosit değerleri erkek hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı; kalsiyum ve magnezyum değerleri ise erkek hastalara göre anlamlı derecede düşük saptandı. Kadının hastalardaki bu anlamlı farklılığın kadın hastaların doğru değerlendirilmesinde ve tanı almasında katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Acil servislerde ayrıntılı epilepsi nöbet öyküsü ve dikkatli bir nörolojik muayene, hastaların doğru tanı ve tedaviye ulaşmalarını sağladığı gibi, yanlış tanı/tedavinin getireceği pek çok olumsuz sonuçları da engelleyecektir. Ek olarak yeni biyobelirteçler ve terapötik müdahaleler, epilepsi nöbetine doğru tanı koymaya ve tedavi etmeye yardımcı olacak, uzun vadeli morbidite ve ölümü azaltacaktır. Bu çalışmanın epilepsi nöbeti geçiren hastalara doğru tanı koymada literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Bu çalışma herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Bilgilendirilmiş Onam: Olgulardan ve/veya yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu ile izin alındı.

Etik Onam: Etik kurul onayı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan oturum no: 2022/35, karar no:01, 29.11.2022 tarihli kararı ile alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu ilkeleri ile uyumludur.

KAYNAKLAR

1. Balal M, Demir T, Bozdemir H. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde epileptik nöbet ve non epileptik psikojen nöbet ayırıcı tanısı. *TJFM&PC*, 2016;10(2):105-108.
2. Arıkanoglu A. Epileptik nöbet ve psödonöbet ayırıcı tanısı. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* 2011;2(3):330-334.
3. Çakıl D, İnanır S, Baykan H, Aygün H, Kozan R. Epilepsi ayırıcı tanısında psikojeniknon-epileptik nöbetler. *Göztepe Tıp Dergisi* 2013;28(1):41-47.
4. Bodde NM, Brooks JL, Baker GA, Boon PA, Hendriksen JG, Mulder OG et al. Psychogenicnon-epileptic seizures-definition, etiology, treatment and prognostic issues: A criticalreview. *Seizure* 2009;18(8):543-553.
5. Ioannis KA, Georgia D, Montouris B, Charitomeni PC, Marta SLD, Kimford J et al. Patient and care giver quality of life in psychogenicnon-epileptic seizures compared to epileptic seizures. *Seizure* 2014;23:47-54.
6. Yoldas MA, Hanci F, Dincel GK, Bekdas M. The predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in children with simple febrile seizures. *Exp Biomed Res* 2021;4(3):198-205.
7. Güneş M, Büyükgöl H. Relationship between generalized epileptic seizure and neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and neutrophil mediated inflammation. *Int J Neurosci*. 2020;130(11):1095-1100.
8. Hosseini S, Mofrad AME, Mokarian P, Nourigheimasi S, Azarhomayoun A, Khanzadeh S et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in epilepsy: A systematic review. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:4973996.
9. Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2005;65:668-675.
10. Eroglu T, Aydin Turkoglu S, Bolac ES, Yıldız S, Yıldız N. Hemogram parameters in epilepsy may be indicators of chronic inflammation and hypoxemia. *J Neurol Clin Neurosci*. 2017;1(1):17-20.
11. Gontko-Romanowska K, Żaba Z, Paniński P, Steinborn B, Sze-mień M, Łukasik-Głębocka M et al. The assessment of laboratory parameters in children with fever and febrile seizures. *Brain Behav*. 2017;7(7):e00720.
12. Kiviranta T, Airaksinen EM. Low sodium levels in serum are associated with subsequent febrile seizures. *Acta Paediatr*. 1995;84(12):1372-1374.
13. Zifman E, Alehan F, Menascu S, Har-Gil M, Miller P, Saygi S et al. Clinical characterization of gastroenteritis-related seizures in children: impact of fever and serum sodium levels. *J Child Neurol*. 2011;26(11):1397-1400.
14. Karceski S. Acute symptomatic seizures and systemic illness. *Continuum (Minneapolis)*. 2014;20:614-623.
15. Costea RM, Maniu I, Dobrota L, Neamtu B. Stress hyperglycemia as predictive factor of recurrence in children with febrile seizures. *Brain Sci*. 2020;10(3):131

Hayvan Deneylerinde Örneklem Büyüklüğünün Kaynak Eşitlik Yöntemi ile Belirlenmesi ve Güç Analizi

Determination of Sample Size in Animal Experiments with Resource Equation Method and Power Analysis

Ömer AKBULUT¹

¹ Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyosüreç Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Giresun, Türkiye

Özet

Klinik öncesi araştırmalarda hayvan deneyleri sıklıkla kullanılmaktadır. Hayvan deneylerinin projelendirilmesinde örneklem büyüklüğünün belirlenmesi için kullanılan güncel yöntemlerden biri "kaynak eşitlik yöntemi"dir. Bu çalışmada farklı araştırma tasarımları için alan yazındaki kaynak eşitlik yöntemi eşitlikleri derlendi. Ayrıca eşitlikler bu çalışmada tek grup tasarımları ve faktöriyel tasarımlar için genişletildi. Kaynak eşitlik yöntemine göre örneklem büyüklükleri ve bu örneklemelerin istatistiksel gücü belirlendi. Güç analizlerinin hesaplanmasında G*Power 3.1 yazılımı kullanıldı. Örneklem büyüklükleri tek grup tasarımında 11 ile 21 arasında, ikiden fazla bağımsız grupta ise 15 ile 25 arasında bulundu. Tekrarlı ölçümlerde örneklem büyüklükleri bağımsız gruplara göre daha küçük olup, faktöriyel tasarımlarda her bir alt grupta iki veya üç denek yeterli olduğu tespit edildi. Yöntem sürekli değişkenler için kullanılabilir. Bu yöntem ile belirlenen örneklem büyüklükleri tüm tasarımlarda, hayvan deneyleri için uygun büyüklüktedir. Ancak istatistiksel güç değerleri %80 güç düzeyine göre genellikle düşüktür.

Anahtar kelimeler: Hayvan deneyleri, İstatistiksel güç, Kaynak eşitlik yöntemi, Örneklem büyüklüğü

Abstract

Animal experiments are frequently used in preclinical research. One of the current methods used to determine the sample size in the design of animal experiments is the "resource equation method". In this study, resource equation method formulas in the literature were compiled for different research designs. In addition, the formulas are extended for single group designs and factorial designs in this study. Sample sizes and statistical power of these samples were determined according to the source equation method. G*Power 3.1 software was used to calculate the power analyses. Sample sizes were found to be between 11 and 21 in the single group design and between 15 and 25 in more than two independent groups. In repeated measurements, the sample sizes were smaller than in the independent groups, and it was found that two or three subjects were sufficient in each subgroup in factorial designs. The method can be used for continuous variables. The sample sizes determined by this method are suitable for animal experiments in all designs. However, statistical power values are generally low compared to 80% power level.

Keywords: Animal experiments, Resource equation method, Sample size, Statistical power

Yazışma Adresi: Ömer AKBULUT, Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Güre Yerleşkesi, Ahmet Taner Kışlalı Cad. İİBF Binası B/Blok Kat 4. 28200 Giresun Türkiye

Telefon: +905374182843 **e-mail:** omer.akbulut@giresun.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8860-3513

Geliş tarihi: 31.05.2022

Kabul tarihi: 20.10.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1123704

GİRİŞ

Sağlık alanında sıklıkla deneysel ve yarı deneysel araştırma teknikleri kullanılmaktadır. Klinik öncesi deneysel veya yarı deneysel araştırmalarda eğer materyal olarak deney hayvanı özelliğindeki canlılar kullanılıyor ise bu çalışmalar hayvan deneyleri, kullanılan hayvanlara da deney hayvanı adı verilir (1,2).

Deney hayvanı “serbest yaşayan ve/veya çoğalan larva biçimleri dâhil, standart bir üretim merkezinde bilimsel amaçlar için üretilmiş herhangi bir omurgalı canlı” olarak tanımlanmaktadır. Sağlık bilimlerinde tıp, eczacılık ve veterinerlik araştırmalarında deney hayvanı olarak yaygın olarak fare, sıçan, kobay, tavşan, köpek, kedi, bildircin ve çiftlik hayvanları ile insan dışındaki primatlar kullanılmaktadır (1,2).

Hayvan deneyleri yürüten araştırmacılara yönetmeliklerle önemli sorumluluklar getirilmiştir (3,4). Bu sorumlulukların en önemlisi “3R” kavramı ile adlandırılmaktadır. 3R kavramı bilim yazına Russell ve Burch tarafından kazandırılmıştır (5). 3R İngilizce “Replacement, Reduction ve Refinement” kelimelerinin kısa yazılımıdır (5,6). Bu kelimelerin Türkçe anlamları sırasıyla, “Yerine koyma”, “Azaltma” ve “İyileştirme veya Refah” şeklindedir (7). “Hayvan Deneyleri Etik Kurallarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, 2014” metninde 3R kavramı; “Mümkün olan her durumda, canlı hayvan yerine bilimsel açıdan geçerli başka alternatif bir yöntem ya da deneme stratejisinin uygulanması, proje hedeflerinden ödün vermeden kullanılacak hayvan sayısının olabildiğince azaltılması, hayvanlara acı, eziyet, ıstırap çektirecek ve kalıcı hasar yapacak prosedürlerin iyileştirilerek hayvan refahının artırılması” olarak tanımlanmıştır (4).

Bu kavramlar içinde “azaltma” örneklem büyüklüğü ile doğrudan ilgilidir. Azaltma ilkesi; araştırmanın amaçları doğrultusunda doğru, güvenilir ve yayımlanabilir bulguları ortaya koyabilecek yeterli hayvan sayısının belirlenmesidir. Bu ilke örneklem büyüklüğünün de tanımıdır. Araştırmanın planlanması sürecinde araştırmacıların önemli sorularından biri, çalışma için gerekli ve yeterli (en az) denek sayısını belirlemektir (8,9). Çünkü gereğinden fazla örneklem büyüklüğü veri analizinde testin gücüne (power) önemli bir katkı sağlanamakta (10), emek, zaman ve bütçenin boşa harcanmasına neden olmaktadır (9). Ayrıca deney hayvanlarının “yaşama hakkı” olduğu gerçeği de dikkate alınmalıdır. Bu nedenlerle hayvan deneyleri araştırmanın amacına uygun ve mümkün olan en küçük örneklemle yürütülmesi bir gerekliliktir.

Hayvan deneyleri ile ilgili çalışan bazı araştırmacılar (10,11) hayvan sayısını azaltmak için bazı önerilerde

bulunmuşlardır. Bu öneriler; i) örneklem büyüklüğünü rasyonel tekniklerle (pilot çalışma, güç analizi vb.) belirleme, ii) deneysel tasarımı doğru ve dikkatli yapma, iii) deneyde her hayvanın kullanımını en üst düzeye çıkarma, iv) hayvan kaybını en aza indirme ve v) en az hayvan sayısından maksimum bilgi üretebilecek doğru istatistiksel analiz yöntemini seçme olarak özetlenmiştir.

Minimum hayvan sayısından doğru ve güvenilir bulgulara ulaşmak için araştırmacıların deney hayvanlarının seçiminde ve girişim sürecinde dikkate alması gereken bir dizi önlemler vardır. Bu kapsamda deneyde kullanılacak hayvanlar aynı ırk veya genotipte, aynı cinsiyette hatta aynı ana yaşı, doğum sırası, doğum adedi (tekiz-çoğuz) gibi özellikler bakımından da benzer olmaları gerekir. Denekler yaş, ağırlık, büyüklük bakımından da homojen olmalıdır. Eğer bir örnekliliği bozan eşlenik (concomitant) değişkenler varsa bunlar belirlenmeli ve veri analizinde dikkate alınmalıdır (12). Denek grupları uygulanan girişim dışında diğer çevresel faktörler (bakım besleme, barındırma, ışıklandırma vb.) aynı şartlarda tutulmalıdır. Deney öncesi ve sonrası değişkenlerin ölçümünde çok dikkatli olunmalı, gerekli doğruluk ve duyarlılıkta ölçüm yapılmalı aynı dönem ölçümlerinde zaman farklılığı en aza indirilmelidir. Tüm bu ve benzeri hususlardaki doğruluk ve dikkat denekler arası varyasyonu (hata varyasyonu) azaltacaktır. Buda daha az sayıda deney hayvanı kullanımını sağladığı gibi girişimden kaynaklanan farklılığın (gruplar arası varyasyon) daha doğru ve gerçekçi belirlenmesine imkân verecektir.

Yukarıda ifade edilen ilkeler doğrultusunda araştırmaların örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler temel özellikleri bakımından; i) Geleneksel veya önsezi yaklaşımı (tradition or common sense), ii) İstatistiksel güç analizi yöntemi (power analysis) ve iii) “Kaynak eşitlik yöntemi (KEY)” (resource equation method) şeklinde sınıflandırılmaktadır (13-15).

Geleneksel yöntem; Genellikle daha önceki araştırmaları model olarak örneklem büyüklüğünü belirleme yaklaşımıdır. Yöntemin istatistiksel dayanağı yoktur. Bazı durumlarda ise araştırmacı kendi öngörüsüne göre örneklem büyüklüğünü belirlemektedir (8,14).

Güç analizi yöntemi, örneklem büyüklüğünü belirlemede çok yaygın kullanılan bir yaklaşımdır (9,14). Ancak bu yöntem incelenen değişkenin tipi, varyansı, öngörülen istatistiksel hata düzeyleri (α ve β), deney tasarımı, etki büyüklüğü gibi birçok ön bilgiyi gerektirir (13,14,16,17,18). Ayrıca bu yöntemle sunulan örneklem büyüklükleri (8,11,17) hayvan deneyleri için oldukça yüksektir.

KEY ise güç analizinin gerekli gördüğü ön bilgilere gerek duymaz. Bu nedenle KEY güç analizi yöntemi kadar sağlam değildir (11,13,17). Ancak uygulanması kolaydır ve hesaplanan örneklem büyüklüğü deney hayvanları için uygundur. Eğer araştırmacı istatistiksel test ve testin gücünden çok bulgularındaki değerleri yorumlamayı yeterli görüyorsa bu yöntemi rahatlıkla kullanabilir (13).

Bu yöntem veri analizinde ANOVA tekniğini öngören araştırma tasarımları için geliştirilmiştir (9,19). KEY, ANOVA veri analiz tekniğinin hata serbestlik derecesini (HSD) esas almaktadır. Festing (19) Mead'a (20) atfen denemelerde hata serbestlik derecesinin 10 ile 20 arasında olması durumunda tasarımın yeterli düzeyde güvenilir sonuç üreteceğini öngörmüştür. KEY tekniği kısa yazılımla $10 \leq HSD \leq 20$ eşitliği ile ifade edilmektedir (19, 21). Yani veri analizinde HSD'ni 10 ve daha fazla olmasını sağlayan toplam örneklem büyüklüğünün gerekli, 20 ve daha küçük olmasını sağlayan örneklem büyüklüğünün yeterli olduğu varsayılmıştır. Ayrıca eşitlikteki 10 ve 20 rakamlarının kesin sınırlar olmayıp bir miktar esnetilebileceği ifade edilmiştir (22). Başlangıçta "Tam şansa bağlı tasarım" ve "Tam blok tasarımı" için geliştirilen yöntem daha sonra "Tekrarlı ölçüm tasarımlarına" uygulanmıştır (9).

KEY konusunda Türkçe alan yazında sınırlı çalışma mevcuttur. Bu kapsamda ilk çalışmalar Ankaralı ve Ankaralı (15) ile Doğan ve Doğan (11) tarafından yapılmıştır.

Bu çalışmada KEY ile temel araştırma tasarımları için alan yazında mevcut örneklem büyüklüğünün hesaplanması eşitlikleri derlenmiş, eşitlikler tek ve eşlenik grup tasarımları ile iki faktörlü faktöriyel tasarımlar için genişletilmiştir. Ayrıca farklı araştırma tasarımları için KEY yaklaşımı ile minimum ve maksimum örneklem büyüklükleri hesaplanarak etki büyüklüğü düzeyine göre bu örneklem büyüklükleri için beklenen güç (expected power) değerleri tahmin edilmiştir. Böylece alan yazında mevcut KEY ile örneklem büyüklüğü hesaplama teknikleri ve hesaplanan örneklem büyüklüklerinin güç değerlerinin birlikte değerlendirilmesine imkân sağlayacak bilgilerin derlenmesi hedeflenmiştir.

Key Eşitlikleri ve İstatistiksel Güç Hesaplama

Tek grup ve eşlenik iki grup araştırma tasarımı için örneklem büyüklüğünü hesaplamada kullanılacak KEY eşitlikleri bu çalışmada geliştirilmiştir. Bağımsız iki grup tasarımında grup başına ve toplam örneklem büyüklüklerini hesaplama formülleri Arifin ve Zahiruddin (9) ile Doğan ve Doğan (11) tarafından detaylı olarak tanımlanmıştır. İki deneme başına bağımsız grup tasarımları ve tam blok tasarımları için eşitlikler alan ya-

zında (5,9,11) kapsamlı olarak açıklanmıştır. Tekrarlı ölçüm tasarımları için KEY eşitlikleri Arifin ve Zahiruddin (9) tarafından tanımlanmıştır. İki faktörlü faktöriyel tasarım için KEY'nin genel yaklaşımı esas alınarak formül bu çalışmada geliştirilmiştir.

Ele alınan bu farklı araştırma tasarımları için minimum ve maksimum örneklem büyüklüklerini hesaplamak için eşitlikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Eşitliklerde herhangi bir bağımsız grup için denek sayısı "n" tasarım için toplam denek sayısı "N" ile ifade edilmekte, ayrıca her bir alt grupta denek sayısının eşit olması varsayılmaktadır. Her bir tasarım için minimum örneklem büyüklüğü için $HSD \geq 10$, maksimum örneklem büyüklüğü için $HSD \leq 20$ kuralı esas alınmaktadır.

Bu çalışmada hesaplanan örneklem büyüklükleri için küçük, orta ve büyük etki büyüklüğüne göre beklenen güç (power) değerleri belirlenmiştir. Bağımsız gruplarda tekrarlı ölçüm tasarımları ve iki faktörlü faktöriyel tasarımlarında sadece büyük etki için örneklem büyüklüğü ve güç tahminleri yapılmıştır.

Örneklem büyüklüğünü ve etki büyüklüğünü belirlemede ve keza istatistiksel güç analizinde G*Power 3.1 (23,24) yazılımı yaygın olarak kullanılmaktadır. Hesaplanan minimum ve maksimum örneklem büyüklükleri için güç analizleri G*Power 3.1 yazılımı ile yapılmıştır. Güç değerlerinin hesaplanmasında gerekli olduğu durumlarda $\alpha=0,05$ ve iki yanlı test ölçütleri esas alınmıştır. Etki büyüklüğü değeri olarak Cohen'in önerdiği standart etki büyüklüğü değerleri kullanılmıştır (25).

FARKLI TASARIMLAR İÇİN ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜKLERİ VE GÜÇ

Tek ve İki Grup İçin Örneklem Büyüklüğü ve Güç

Tek grup, eşlenik ve bağımsız iki grup için hesaplanan örneklem büyüklükleri ve güç değerleri **Tablo 2**'de sunulmuştur. Tek ve eşlenik gruplarda minimum ve maksimum örneklem büyüklükleri 11 ve 21, olarak hesaplanmıştır. Bu örneklem büyüklükleri için güç değerleri büyük etki (0,80) için 0,668 ile 0,936 arasındadır. Bağımsız iki grup için minimum örneklem sayısı 12, maksimum örneklem sayısı 22'dir. Beklenen güç değerleri ise oldukça düşük olup 0,061 ile 0,431 arasındadır (**Tablo 2**).

Bağımsız Grup Tasarımında Örneklem Büyüklüğü ve Güç

İki deneme başına bağımsız grup tasarımı, "tam şansa bağlı deneme planı" veya "tek yönlü sınıflama" olarak adlandırılır. Sürekli ve normal dağılımlı değişkenler için tasarımın veri analiz yöntemi "tek yönlü ANOVA"dır.

Tablo 1. Örneklem büyüklüğünü hesaplamada kullanılan Kay eşitlikleri

Deney tasarımı	Eşitlik Kaynağı	Minimum n	Maksimum n	Toplam	Eşitlik No
Tek grup tasarımı	(x)	$n=(10/1+1)$	$n=(20/1+1)$	$N = n$	1
Bağımlı (eşlenik) iki grup tasarımı	(x)	$n_f=(10/1+1)$	$n_f=(20/1+1)$	$N = n_f$	2
Bağımsız iki grup tasarımı	(9, 11)	$n=(10/2+1)$	$n=(20/2+1)$	$N=2n$	3
Tam şansa bağlı tasarım	(5, 9, 11)	$n=(10/k+1)↑$	$n=(20/k+1)↓$	$N=kn$	4
Tam blok tasarımı	(5, 11)	$b=(10/k-1)+1↑$	$b=(20/k-1)+1↓$	$N=kb$	5
Tek grupta tekrarlı ölçüm tasarımı	(9)	$n=(10/(r-1)+1)↑$	$n=(20/(r-1)+1)↓$	$N=n$	6
Birden fazla bağımsız grupta tekrarlı ölçüm tasarımı	(9)	$n=(10/(kr)+1)↑$	$n=(20/(kr)+1)↓$	$N= kn$	7
İki faktörlü faktöriyel tasarım	(x)	$n=(10/(A_s B_s)+1)↑$	$n=(20/(A_s B_s)+1)↓$	$N= A_s B_s n$	8

(x): Bu çalışmayı ifade etmektedir.

Eşitliklerde k: Grup sayısı, b: Blok sayısı, r: Tekrar sayısı, n: Bir gruptaki denek sayısı, N: Tasarım için gerekli toplam denek sayısı (örneklem büyüklüğü), A_s : A faktörü seviye sayısı B_s : B faktörü seviye sayısı, HSD: Hata serbestlik derecesidir.

↑: Yukarı tam sayıya yuvarlama, ↓: Aşağı tam sayıya yuvarlama yapılacağını göstermektedir.

Tablo 2. Tek ve iki grup tasarımları için örneklem büyüklükleri ve güç değerleri^(x)

Deney Tasarımı	Örneklem aralığı	Örneklem Büyüklüğü		Standart Etki büyüklüğü (d)		
		n	N	0.20	0.50	0.80
				Güç Değerleri		
Tek Grup Tasarımı	Minimum	11	11	0.092	0.323	0.668
	Maksimum	21	21	0.141	0.587	0.936
Bağımlı (Eşlenik) İki Grup Tasarımı	Minimum	11	11	0.092	0.323	0.668
	Maksimum	21	21	0.141	0.587	0.936
Bağımsız İki Grup Tasarımı	Minimum	6	12	0.061	0.123	0.241
	Maksimum	11	22	0.073	0.201	0.431

^(x) İki yanlı test ve $\alpha=0,05$; (d): Cohen'in "d" değeri

Tasarım için gerekli örneklem büyüklüğü N, her grupta eşit sayıda denek (n) bulundurulduğunda $N=kn$ eşitliği ile hesaplanır. Bu eşitliklerdeki "k" grup sayısını ifade etmektedir. ANOVA tekniği ile $HSD=N-k$ veya $HSD=k(n-1)$ eşitlikleri ile hesaplanır. Bu tasarımda KEY'ne göre her bir gruptaki minimum denek sayısı $n=10/k+1$ değerinin yukarı tam sayıya ve maksimum denek sayısı $n=20/k+1$ değerinin aşağı tam sayıya yuvarlanması ile belirlenir. Buradan minimum ve maksimum toplam örneklem büyüklüğü $N=kn$ eşitliği ile hesaplanır (Tablo 1, Eşitlik 4). Örneğin 4 bağımsız grup ile yürütülmesi planlanan deneysel bir çalışma için minimum $n=10/4+1=3,5$ ve yukarı tam sayıya yuvarlandığında 4 değeri elde edilir. Aynı şekilde bir grupta mak-

simum örneklem büyüklüğü $n=20/4+1=6$ elde edilir. Bu sayının ondalık değerli bir sayı olması durumunda aşağı tam sayıya yuvarlanır. Buradan gerekli minimum ve maksimum örneklem büyüklüğü N sırasıyla 16 ($4*4=16$) ve 24 ($4*6=24$) olarak bulunur.

Tam şansa bağlı tasarımda bağımsız gruplar için örneklem büyüklükleri ve bu örneklem büyüklükleri için güç değerleri hesaplanarak Tablo 3'te sunulmuştur. Tablo 3 incelendiğinde bağımsız grup sayısı arttıkça grup başına denek sayısı azalmakta toplam denek sayısı ise 15 ile 24 arasında değişmektedir. Bu örneklem büyüklüklerine göre güç değerleri ise büyük etki için 0,142 ile 0,353 arasında oldukça düşüktür.

Tablo 3. Tam şansa bağlı tasarımda örneklem büyüklüğü ve güç değerleri^(*) ^(**)

	Grup sayısı	Örneklem Sınırları	Örneklem Büyüklüğü		Etki Büyüklüğü (Cohen'in f değeri)		
			n	N	0.10	0.25	0.40
					Güç Değerleri		
Tam Şansa Bağlı Tasarım	3	Minimum	5	15	0.059	0.110	0.214
		Maksimum	8	24	0.066	0.160	0.353
	4	Minimum	4	16	0.057	0.097	0.183
		Maksimum	6	24	0.062	0.133	0.289
	5	Minimum	3	15	0.055	0.082	0.142
		Maksimum	5	25	0.060	0.121	0.259
	6	Minimum	3	18	0.055	0.086	0.152
		Maksimum	4	24	0.058	0.106	0.215

(*) : ($\alpha=0,05$) (**) : Doğan ve Doğan (2020).

Tam Blok Tasarımında Örneklem Büyüklüğü

Tam blok tasarımı (completely block design) veya “iki yönlü sınıflama” deneysel araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tasarımın veri analiz yöntemi yine sürekli ve normal dağılımlı değişkenler için “iki yönlü ANOVA” olarak bilinir.

Tam şansa bağlı tasarımda her gruptaki tekrar sayısı bu tasarımda blok sayısına karşılık gelir. Bu tasarımda etkenin her seviyesi her blokta en az bir kez denir. Dolayısıyla her blokta etkenin grup sayısı kadar denek bulundurulur. Materyaldeki varyasyon bloklar vasıtasıyla giderilebildiği için daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Ancak örneklem büyüklüğü blok sayısı ile sınırlıdır. Tasarım için gerekli denek sayısı “k” bağımsız grupları, “b” blokları göstermek üzere $N=kb$ kadardır.

Bu tasarım için $HSD=N-(k+b)+1$ veya $HSD=(k-1)*(b-1)$ eşitlikleri ile hesaplanır. Kaynak eşitlik modeli uygulandığında $(k-1)*(b-1) \geq 10$ ve $(k-1)*(b-1) \leq 20$ olan eşitliklerinin bu tasarıma uygulanmasında bazı zorluklar ortaya çıkar. Bu nedenle kaynak eşitlik modeli tüm $k*b$ kombinasyonlarına uygulanamaz.

Tam blok tasarımında blok sayısı $b=(10/k-1)+1$ değeri yukarı, $b=(20/k-1)+1$ değeri aşağı tam sayıya yuvarlama yapılarak hesaplanır (Tablo 1, Eşitlik 5). Bu tasarımda KEY'ne göre grup blok kombinasyonları ve bu kombinasyonlar için gerekli örneklem büyüklükleri Tablo 4'teki gibidir.

Ancak materyalde oluşturulabilecek blok sayısı hesaplanan blok sayısı kadar olmayabilir. Örneğin haftanın günlerinin blok alındığı bir çalışmada blok sayısı en fazla 7, mevsimlerin blok alındığı çalışmada en fazla 4 olabilir. Bu durumlarda blok sayısının $10 \leq HSD \leq 20$ şartını sağlaması için her blokta birden fazla denek bulundurma ve ölçüm yapma yoluna gidilir.

Örneğin üç yöntemin dört farklı ana yaşına (blok) sahip denekler kullanılarak yöntemler arasındaki farklılık araştırılmış olsun. Bu çalışmanın toplam denek sayısı 12, $(3*4=12)$ ve $HSD=(k-1)*(b-1)=6$ olacaktır. Bu durumda her blokta bağımsız gruplar için birden fazla denek bulundurulması yoluna gidilir. Bu yeni tasarımda $HSD=k*b(r-1)$ eşitliği ile hesaplanır. Yukarıdaki örneğin bağımsız her bir grubu için aynı blok içinde ikişer denek ($r=2$) bulundurulduğunda $HSD=3*4*1=12$. Böylece KEY için $HSD \geq 10$ şartı sağlanmış olur.

Tablo 4. Tam blok tasarımında grup ve blok kombinasyonları ile örneklem büyüklükleri

Bağımsız Grup Sayısı	Blok sayısı		Örneklem Büyüklüğü	
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum
3	6	11	18	33
4	5	7	20	28
5	4	6	20	30
6	3	5	18	30

Tek Grupta Tekrarlı Ölçüm Tasarımında Örneklem Büyüklüğü

Tek grupta tekrarlı ölçüm tasarımı (one group repeated measurements) eşlenik grup tasarımında eşlenik grupların ikiden fazla olmasıdır. Bu tasarımın uygulandığı çalışmalarda, örneğin deneklere (örneklem) girişim öncesi, girişimden 6, 12, 24 saat veya gün sonra yapılan ölçümler kullanılarak zamana göre değişim olup olmadığı araştırılır.

Bu tasarımda aynı hayvanlar üzerinde ölçümler yapıldığı için gerekli denek sayısı $N=n$ eşitliği mevcuttur. Bu tasarım için minimum örneklem büyüklüğü $n=(10/(r-1)+1)$ değerinin yukarı tam sayıya, maksimum örneklem büyüklüğü $n=(20/(r-1)+1)$ değerinin aşağı tam sayıya yuvarlanması ile hesaplanır (Tablo 1, Eşitlik 6). Örneğin beş tekrarlı tek grup tasarımında minimum $n=10/4+1=4$ ve maksimum $n=20/4+1=6$ 'dır. Yani beş tekrar ölçümlü, tek grup tasarımında dört ile altı arasında deney hayvanı yeterli olmaktadır. Tek grupta r adet tekrarlı ölçüm tasarımları için örneklem büyüklükleri ve bu örneklemelerin güç düzeyleri Tablo 5'te sunulmuştur.

Birden Fazla Bağımsız Grupta Tekrarlı Ölçüm Tasarımında Örneklem Büyüklüğü

Birden fazla bağımsız grupta tekrarlı ölçüm tasarımı, tam şansa bağlı tasarım ile tekrarlı ölçüm tasarımının bileşimidir. Bu tasarımın en küçük boyutlu uygulaması iki bağımsız grubun iki tekrar ölçümle yapılmış olması durumudur. Her bir bağımsız grupta eşit veya farklı sayıda deney hayvanı bulundurulabilir.

Bu tasarım için KEY'ne göre her bir grup için minimum örneklem büyüklüğü $n=(10/(kr)+1)$ değerinin yukarı tam sayıya, maksimum örneklem büyüklüğü ise $n=(20/(kr)+1)$ değerinin aşağı tam sayıya yuvarlanması ile hesaplanır. Toplam örneklem büyüklüğü ise $N=nk$

eşitliği ile hesaplanır (Tablo 1, Eşitlik 7). Örneğin dört bağımsız grupta beş tekrar ölçüm yapılan bir denemede grup başına minimum denek sayısı $10/(4*5)+1=1.5$ ve yukarı tam sayıya yuvarlandığında $n=2$ 'dir. Grup başına maksimum denek sayısı ise $20/(4*5)+1=2$ 'dir. Bu örnek için gerekli minimum ve maksimum örneklem büyüklüğü eşit olmak üzere $N=2*4=8$ 'dir. Bağımsız gruplarda r adet tekrarlı ölçüm tasarımları için örneklem büyüklükleri ve bu örneklemelerin güç düzeyleri Tablo 6'da sunulmuştur.

Faktöriyel Tasarımlar için Örneklem Büyüklüğü

Faktöriyel tasarımlar en az iki seviyesi (alt grubu) olan iki ve daha fazla etken ile yapılan düzenlemelerdir. Bu tasarımların en küçük boyutlu iki faktörlü ve ikişer seviyeli ($2*2$ boyutlu) tasarımıdır. İki faktörlü tasarımlar için A_s , A faktörü seviye sayısını, B_s , B faktörü seviye sayısını, n ise her bir alt grupta eşit sayıda olan denek sayısını göstermek üzere, gerekli toplam denek sayısı $N= A_s*B_s*n$ kadardır.

Bu tasarımda $HSD=A_s*B_s*(n-1)$ eşitliği ile hesaplanır. KEY faktöriyel tasarımlara uygulandığında (Tablo 1, Eşitlik 8) toplam alt grup sayısı 10 ($A_s*B_s=10$) ve daha fazla olan faktöriyel tasarımlarda her bir alt grup (herhangi bir grubun herhangi bir seviyesi) için minimum iki, maksimum üç denek yeterli olmaktadır. Örneğin $5*2$ boyutlu faktöriyel tasarımda bir alt grup için gerekli denek sayısı n , minimum $n=10/10+1=2$ ve maksimum $n=20/10+1=3$ olarak hesaplanır. Daha büyük $5*3$ boyutlu bir faktöriyel tasarım için alt grup sayısı $5*3=15$ 'dir. Bu tasarım için yine KEY'ine göre, herhangi bir alt grup için minimum denek sayısı $n=10/15+1= 1,67$ değeri yukarı tam sayıya yuvarlandığında $n=2$, maksimum denek sayısı $20/15+1=2,33$ değeri yine yukarı tam sayıya yuvarlandığında $n=3$ olarak hesaplanır.

Tablo 5. Tek grupta tekrarlı ölçüm tasarımda örneklem büyüklüğü ve güç değerleri^(a)

Tekrarlı Ölçüm Sayısı		Örneklem Büyüklüğü (N=n)	Etki Büyüklüğü (Cohen'in η^2 değeri)		
			0.02	0.06	0.14
			Güç Değerleri		
3	Minimum	6	0.094	0.198	0.445
	Maksimum	11	0.147	0.381	0.781
4	Minimum	5	0.088	0.182	0.420
	Maksimum	7	0.111	0.266	0.613
5	Minimum	4	0.077	0.156	0.357
	Maksimum	6	0.099	0.248	0.589
6	Minimum	3	0.071	0.123	0.263
	Maksimum	5	0.096	0.220	0.533

^(a): $\alpha=0.05$

Tablo 6. Birden fazla bağımsız grupta tekrarlı ölçümler için örneklem büyüklüğü ve güç değerleri^(a)

Grup Sayısı	Tekrar sayısı	Örneklem Sınırları	Örneklem Büyüklüğü		Güç Değerleri (EB: $\eta^2=0.14$; $f=0.40$)	
			n	N		
2	2	Minimum	4	8	0.483	
		Maksimum	6	12	0.712	
	3	Minimum	3	6	0.417	
		Maksimum	4	8	0.677	
	4	Minimum	3	6	0.494	
		Maksimum	3	6	0.494	
	5	Minimum	2	4	0.305	
		Maksimum	3	6	0.562	
3	2	Minimum	3	9	0.528	
		Maksimum	4	12	0.702	
	3	Minimum	3	9	0.642	
		Maksimum	3	9	0.642	
	4	Minimum	2	6	0.450	
		Maksimum	2	6	0.450	
	5	Minimum	2	6	0.519	
		Maksimum	2	6	0.519	
	4	2	Minimum	3	12	0.688
			Maksimum	3	12	0.688
3		Minimum	2	8	0.530	
		Maksimum	2	8	0.530	
4		Minimum	2	8	0.625	
		Maksimum	2	8	0.625	
5		Minimum	2	8	0.703	
		Maksimum	2	8	0.703	

^(a): ($\alpha=0,05$)

İki faktörlü (AxB) ve faktörler arasındaki etkileşimin (interaksiyon) dikkate alındığı farklı boyutlu tasarımlar için KEY'ne göre gerekli minimum denek sayısı Tablo 7'de verilmiştir. Ayrıca bu tasarımlarda kullanılan Cohen'in standart etki büyüklüğü $f=0,40$ ile $0,05$ Tip I hata düzeyi esas alınarak bu örneklem büyüklükleri için istatistiksel güç değerleri de **Tablo 7**'de sunulmuştur. **Tablo 7** incelendiğinde faktöriyel tasarımlar için KEY'ne göre alt grup sayısı ($a \times b$) =10 ve daha fazla tasarımlar için alt grup başına minimum 2 denek yeterli olduğu görülmektedir. Ancak bu tasarımların istatistiksel güç değerleri genelde 0,156 ile 0,359 arasında oldukça düşük şekillenmektedir.

GENEL DEĞERLENDİRME VE SONUÇ

KEY ile hesaplanan örneklem büyüklükleri sürekli ve normal dağılımlı değişkenler için uygundur. Bu örneklem büyüklükleri kesikli değişkenler için kullanılmamalıdır.

Hayvan deneylerinde farklı tasarımlar için gerekli örneklem büyüklüğü, KEY kullanılarak belirlenebilir. ANOVA tekniğinde HSD'nin 10 ile 20 arasında yer alması güvenilir sonuçlar vermektedir. Bu nedenle KEY, tasarımların veri analizinde kullanılan modeller için HSD'nin 10 ile 20 arasında ($10 \leq HSD \leq 20$) olmasını esas alır.

Bu çalışmada KEY eşitlikleri tek grup ve eşlenik iki grup tasarımları için genişletilmiştir. Yine bu çalışmada KEY eşitlikleri iki faktörlü faktöriyel düzenlemeye uyarlanmıştır. KEY'ni ele alan çalışmalar genellikle yöntemin eşitliklerini geliştirerek, eşitlikleri rakamlı örnekler ile açıklamışlardır (5,9,11,13,19,21). Bu konuda en kapsamlı çalışmalardan biri Arifin ve Zahiruddin (9) tarafından yapılmıştır. Doğan ve Doğan (11) KEY eşitliklerinin uygulama kurallarını sunarak, bağımsız gruplar için örneklem minimum ve maksimum örneklem büyüklükleri ile bu örneklemelerin istatistiksel gücünü hesaplamıştır. Konu bütünlüğünü bozmamak

Tablo 7. İki faktörlü faktöriyel tasarımlar için ags, toplam minimum örneklem büyüklüğü ve güç değerleri^(*)

		A Faktörü Boyutları											
		2			3			4			5		
		AGS	n	N	AGS	n	N	AGS	n	N	AGS	n	N
B Faktörü Boyutları	2	4	4	16 (0.225)	6	3	18 (0.201)	8	3	24 (0.237)	10	2	20 (0.156)
	3	6	3	18 (0.201)	9	3	27 (0.272)	12	2	24 (0.192)	15	2	30 (0.204)
	4	8	3	24 (0.301)	12	2	24 (0.192)	16	2	32 (0.244)	20	2	40 (0.206)
	5	10	2	20 (0.156)	15	2	30 (0.225)	20	2	40 (0.293)	25	2	50 (0.359)

AGS: Alt grup sayısı; n: Alt grup örneklem hacmi; N: Toplam örneklem hacmi; (...): Parantez içi değerler güç değerlerini göstermektedir; ^(*):(EB: f=0,40; α=0.05)

için Doğan ve Doğan (11) tarafından tam şansa bağlı tasarımlar için örneklem büyüklükleri ve güç değerleri bu çalışmada tekrar verilmiştir. Böylece bu çalışmada yaygın kullanılan tüm tasarımlar için minimum ve maksimum örneklem büyüklükleri hesaplanmış ve tablolar halinde sunulmuştur. Ayrıca hesaplanan örneklem büyüklükleri için Cohen'in standart etki büyüklüğü değerlerine göre güç değerleri hesaplanmıştır. Tek grup tasarımında 11 ile 21 arasında örneklem gerek ve yeterli olmaktadır. Tasarımın boyutu arttıkça örneklem büyüklüğü bir miktar artmaktadır. Şansa bağlı tasarımda bu sayı 15 ile 25, tam blok tasarımında 18 ile 33 arasında değişim göstermektedir. Denek sayısının tam blok tasarımında, şansa bağlı tasarıma göre daha fazla olmasının nedeni, bu tasarımda HSD ayrıca blok sayısının bir eksiği kadar (b-1) azaldığı için $10 \leq HSD \leq 20$ KEY eşitliğinin sağlanması daha fazla denekle sağlanabilmektedir. Ancak tam blok tasarımlarında materyaldeki varyasyon bloklar vasıtasıyla giderilebilmesi nedeniyle daha yüksek tekrarlanabilir (reproducibility) bulgular elde edilebilmektedir (26).

Tekrarlı ölçüm tasarımlarında ölçüm sayısı arttıkça örneklem büyüklüğü önemli ölçüde azalmaktadır (Tablo 5). Örneğin üç tekrarlı ölçümde maksimum örneklem büyüklüğü 11 iken bu sayı altı tekrarlı ölçüm yapıldığında 5 deneye düşmektedir. İki ve daha fazla bağımsız grupta tekrarlı ölçümlerde tekrar sayısı arttıkça örneklem büyüklüğü azalmakta ancak bağımsız grup sayısı arttıkça örneklem büyüklüğü artmaktadır. Faktöriyel düzenlemelerin her bir alt grubu için iki veya üç denek yeterli olmaktadır.

Standart etki büyüklükleri kullanılarak KEY ile hesaplanan örneklem büyüklüklerinin istatistiksel güç

düzeyleri genellikle düşüktür. Ancak hayvan deneyleri ile yapılan çalışmalarda araştırmacı, ortam kontrolü, bir örnek materyal, hassas ölçüm gibi uygulamalarla hata varyansını düşürmek suretiyle gözlenen etki büyüklüğünü yükseltebilir. Diğer bir yaklaşım ise araştırmacı etki büyüklüğünü standart değerlere göre daha yüksek olarak hipotezini test edebilir. Doğan ve Doğan (11) yaptığı çalışmada bağımsız grup tasarımlarında %80 gücü verebilecek etki büyüklüklerini sunarak bu duruma dikkat çekmişlerdir. Yani KEY ile belirlenen örneklem büyüklükleri ile %80 güç düzeyine ulaşmak için daha yüksek etki büyüklükleri test edilebilir.

Kaya Bahçecitapar ve ark. (27) tarafından yapılan bir çalışmada tam faktöriyel (full factorial) tasarımlarda örneklem büyüklüğü ve güç tahmini yapılmıştır. Araştırmacılar, üç faktörlü tasarımlar için, 2 birimden büyük ortalama farkları ve 2 birim ve daha küçük standart sapma durumunda herhangi bir alt grupta 2 ile 4 arasındaki denekle %80 üzerinde istatistiksel güce ulaşabileceğini hesaplamışlardır. Bu çalışmada KEY yöntemi ile elde edilen alt gruplardaki denek sayısı benzer şekilde 2 ile 4 arasında hesaplanmıştır. Ancak %80 güce ulaşmak için etki büyüklüğünün 0.40 değerinden daha büyük olmasını sağlayacak daha büyük ortalama farkların öngörülmesi gerekmektedir. Bu bağlamda yapılacak sonraki çalışmalarda KEY ile hesaplanan örneklem büyüklükleri için %80 beklenen gücü verebilecek etki büyüklükleri hesaplanabilir.

Bu bilgilere göre, beklenen güç değerleri düşük olmakla birlikte, sürekli değişkenler için örneklem büyüklüğünü belirlemede KEY hayvan deneylerinde kullanılabilir. Bununla birlikte deney hayvanları ile yürütülen araştırmalarda homojen materyal kullanılarak,

deneş şartlarının tüm bireylerde ve (varsa) gruplarda aynı olmasını sağlayarak ve ölçümleri titiz ve dikkatli yaparak, hata varyansının en aza indirilmesi sağlanabilir. Hata varyansının azaltılması ile kabul edilebilir güç ve olası klinik anlamlı etki belirlenebilir.

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

Bilimsel Sorumluluk Beyanı: Yazar, çalışmanın fikir, tasarım, veri toplama, analiz, yorumlama, yazma, ana metin içeriğinin hazırlanması ve bilimsel olarak gözden geçirilmesi ve son şeklinin verilmesi dahil tüm süreçlerden ve makalenin bilimsel içeriğinden sorumlu olduğunu beyan eder.

İnsan ve Hayvan Hakları Beyannamesi: Bu çalışmada gerçekleştirilen tüm süreçler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonu ve sonraki değişiklikleri veya karşılaştırılabilir etik standartlarına uygundur.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, derleme çalışması olduğu, hiçbir insan ve hayvan katılımcı değerlendirilmediği için Etik kurul onayı gerektirmemektedir.

KAYNAKLAR

- Ergün Y, Hayvan deneylerinde etik. Arşiv 2010;(19):220-235.
- Kaya M, Çevik A. Hayvan deneylerinde planlanma ve model seçimi (Planning in animal experiments and choosing model). Deneşel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi 2011;1(2):36-39.
- Anonim. Deneşel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan hayvanların refah ve korunmasına dair yönetmelik. (Resmî Gazete Tarihi: 13.12.2011) Resmî Gazete Sayısı: 28141;2011.
- Anonim. Hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik. (Resmî Gazete Tarihi: 15.02.2014) Resmî Gazete Sayısı: 28914, 2011.
- Festing MFW, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. ILAR J 2002;43(4):244-258.
- Russell WMS, Burch RL. The Principles of Humane Experimental Technique. London: Methuen & Co. Ltd. 1959; [Reissued: 1992, Universities Federation for Animal Welfare, Herts, England].
- Tüfek H, Özkan Ö. 4R rule in laboratory animal science. Comm J Biol. 2018;2(1):55-60.
- Bek Y, Güneren E, Hökelek M. Etkili örnek büyüklüğünün belirlenmesi ve uygun istatistik yönteminin seçimi. Türk Plast Rekonstr Est Cer Dergisi 2002;10(2): 98-105.
- Arifin WN, Zahiruddin WM. Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. (Brief communication). Malays J Med Sci. 2017;24(5):101-105.
- Fitts DA. Ethics and animal numbers: informal analyses, uncertain sample sizes, inefficient replications, and type I errors. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2011;50(4):445-453.
- Doğan İ, Doğan N. Deneş hayvanı kullanılan çalışmalarda örneklem büyüklüğünün kaynak eşitlik yöntemi ile tahmini. Türkiye Klinikleri Biyoistatistik Dergisi 2020;12(2):211-217.
- Yıldız N, Bircan H. Araştırma ve Deneş Metotları, Atatürk Üniversitesi Yayın No 697, Ders kitapları serisi No:57. 2012.
- Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? J Pharmacol Pharmacother 2013;4:303-306.
- Festing MFW. On determining sample size in experiments involving laboratory animals. Laboratory Animals 2018;52(4):341-350.
- Ankaralı H, Ankaralı S. Hayvan deneylerinde verimliliği artıracak deneş tasarımları ve denek sayısı. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi 2019;24(3):248-259.
- Ilyas M, Adzim M, Simbak N, Atif A. Sample size calculation for animal studies using degree of freedom (e); an easy and statistically defined approach for metabolomics and genetic research. Curr Trends Biomedical Eng & Biosci. 2017;10(2):47-48.
- Kalaycıoğlu A, Akhanlı SE. Sağlık araştırmalarında güç analizinin önemi ve temel prensipleri: Tıbbi çalışmalar üzerinde uygulamalı örnekler. Teknik Not. Turkish J Public Health 2020;18(1):103-112.
- Dell RB, Holleran S, Ramakrishnan R. Sample size determination. ILAR Journal 2002;43(4): 207-213.
- Festing MFW. Reduction of animal use: experimental design and quality of experiments. Laboratory Animals 1994;28:212-221.
- Mead R. The Design of Experiments. Cambridge, New York: Cambridge University Press 1988.
- Festing MFW. Design and statistical methods in studies using animal models of development. ILAR J 2006;47(1):5-14.
- Yan F, Robert M, Li Y. Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2017;9(5):157-163.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3.1 A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior Research Methods 2007;(39):175-191.
- G*Power Manual pdf. <https://www.psychologie.hhu.de/Mathematisch-Naturwissenschaftliche-Fakultaet/Psychologie/> 2017 (Erişim tarihi: 01 Şubat 2021).
- Cohen J. Statistica Power Analysis for The Behavioral Science. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates 1988.
- Festing MFW. Randomized block experimental designs can increase the power and reproducibility of laboratory animal experiments. ILAR J 2014;55(3): 472-476.
- Kaya Bahçecitapar M, Karadağ Ö, Aktaş S. Estimation of sample size and power for general full factorial designs. Journal of Statisticians: Statistics and Actuarial Sciences 2016; 2(9):79-86.

Evre 4 ve 5 Kronik Böbrek Hastaları Metformin Kullanmamalı mı?

Shouldn't Stage 4 And 5 Chronic Kidney Disease Patients Use Metformin?

Muhammed ÇİFTÇİOĞLU¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Metformin tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanılı hastaların tedavisi için birçok kılavuzda yaşam tarzı değişikliği ile birlikte ilk sırada önerilen anti diyabetik ajandır. İlacın etki mekanizması periferik dokuda insülin duyarlılığını artırması ve karaciğerden glukoz salınımını azaltmasıdır. Metformin düşük maliyetli, etkin ve güvenilir bir ilaçtır. Sık yan etkisi gastrointestinal yan etkiler olması yanında en korkulan yan etkisi laktik asidozdur. Bu yan etkisi nedeniyle kronik böbrek hastalığı (KBH) tanılı hastalarda birçok kılavuzda kullanımı sınırlandırılmıştır. Biz bu yazıda KBH'nin her evresinde metformin kullanımını inceledik. Metformin ilişkili laktik asidoz (MALA) gelişim sıklığını araştırdık. Evre 4 ve evre 5 KBH hastaları metformin kullanmamalı mı? Sorusuna cevap aradık. Sonuç olarak MALA gibi yan etkilerin son derece nadir olduğuna karar verdik. Bu yan etkilerin daha çok enfeksiyon, ciddi kardiyovasküler olay, hipotansiyon gibi doku perfüzyonunun bozulduğu hastalıklar varlığında ortaya çıktığını gözlemledik. Dolayısıyla metformin kullanımının MALA gibi yan etkilerden ziyade hastanın klinik durumunun stabil olmadığı durumlarda ve ilacın artmış birikim riski nedeniyle özellikle evre 5 hastalarda kontrendike olabileceği kanaatine vardık.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, Metformin, Metformin ilişkili laktik asidoz

Abstract

Metformin is the first place anti-diabetic agent recommended with life style changes in many guidelines for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (DM). The mechanism of effect of the drug is to increase insulin sensitivity in peripheral tissue and reduce glucose secretion from the liver. Metformin is a low cost, effective and safe drug. Although its frequent side effects are gastrointestinal side effects and the most feared side effect is lactic acidosis. Due to this side effect, its use is limited in many guidelines in patients with chronic kidney disease (CKD). In this article, we examined the use of metformin in all stages of CKD. We investigated the incidence of metformin-associated lactic acidosis (MALA). Shouldn't stage 4 and 5 chronic kidney disease patients use metformin? We sought an answer to question. As a result, we decided that side effects like MALA are extremely rare. We observed that these side effects occur mostly in the presence of diseases in which tissue perfusion is impaired such as infections, serious cardiovascular events, and hypotension. Therefore we concluded that the use of metformin may contraindicated in cases where the clinical condition of the patient is unstable rather than side effects such as MALA and especially in stage 5 patients due to the increased risk of accumulation of the drug.

Keywords: Chronic kidney disease, Metformin, Metformin-associated lactic acidosis

Yazışma Adresi: Muhammed ÇİFTÇİOĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Avşar Yerleşkesi, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +905077556388 **e-mail:** drmuhammedciftcioglu@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8017-6502

Geliş tarihi: 28.09.2022

Kabul tarihi: 21.10.2022

DOI: 0.17517/ksutfd.1181458

GİRİŞ

Metformin tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanılı hastaların tedavisi için birçok kılavuzda yaşam tarzı değişikliği ile birlikte ilk sırada önerilen anti diyabetik ajandır. İlacın uzun süredir kullanımında olması etki ve yan etki profili açısından derin tecrübeler edinmemizi sağlamıştır. Metforminin periferik dokuda insülin duyarlılığını arttırarak ve karaciğerden glukoz salınımını azaltarak etki ettiği kabaca bilinse de, bunları hangi mekanizma ile yaptığı konusu günümüzde bile hala açığa çıkarılamamıştır. Metformin düşük maliyeti, etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle en çok kullanılan anti diyabetik ajan olsa da, korkulan yan etkisi olan laktik asidoz nedeniyle özellikle kronik börek yetmezliği tanılı hastalarda kullanımı sınırlandırılmıştır.

Bu yazıda metforminin bilinen etki mekanizmalarını, kullanım alanlarını, yan etkilerini, laktik asidoz ilişkisini, kronik böbrek yetmezliği hastalarında kullanımını derlemeye çalıştık. Metforminin laktik asidoz riski abartılmışsa, evre 4 ve 5 kronik böbrek hastaları yok yere mi metformin gibi güvenilir ve etkili bir ilaçtan mahrum bırakılıyor? Sorusuna cevap aramaya çalıştık.

Metformin'in Tarihçesi

Metforminin bitkisel kökeni keçi sedefi, Fransız leylak gibi isimleri de olan süt (gala) ve keçi (aigos) isimlerinin birleşmesinden oluşan galega officinalis isimli bitkiye dayanmaktadır (1). 1957 yılında bir Fransız araştırmacı yayınladığı çalışmasında metformini glukoz yiyen anlamında GlucoPhage olarak adlandırmış ve diyabetik hastalarda anti diyabetik ajan olarak tanımlamıştır. İlaç diyabet tedavisi için 1958'li yıllarda Avrupada, 1994'te de Amerika'da kullanılmaya başlanmıştır (2). Metformin obez DM hastalarında diyabetik komplikasyonları ve genel mortaliteyi azalttığı gösterilen ilk antidiyabetik ajandır (3). Metforminin kilo alma üzerine nötr etkisi, hatta bir miktar kilo kaybına neden olması, düşük hipoglisemi insidansı diğer oral antidiyabetik ajanlara göre daha avantajlı yanlarıdır (4). Ayrıca metforminin en önemli yararı tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltmasıdır (3).

Metfomin Etki Mekanizması

Bu ilacın etki mekanizmaları moleküler düzeyde tam anlaşılmasına rağmen genel olarak karaciğer, kas ve yağ dokusu, gastrointestinal sistem üzerine etkileri bilinmektedir (5). Metformin oral alımı sonrası yaklaşık %70'i ince barsaklardan absorbe edilir, geri kalanı ise gaita ile atılır. İdrarda ise değişmeden atılır. Herhangi bir idrar metaboliti belirtilmemiştir (6,7).

Metforminin etki ettiği temel yerlerden birisi karaciğerdir. Karaciğerde glukoneogenezi inhibe edip karaciğerden kana glukoz salınımını azalttığı bilinmektedir.

Metformin moleküler düzeyde oksidatif fosforilasyonla Adenozin Trifosfat (ATP) üretimi sağlayan elektron transport zincirindeki (ETS) mitokondriyal solunum kompleksi -1'i inhibe eder. Kompleks-1 in ETS'deki görevi krebs döngüsünde üretilen Nikotinamid Dinükleotid-H¹ (NADH) okside etmek ve ubikinonu ubikinole indirgemek için 2 elektron kullanmaktır. Kompleks-1 elektronların ETS'ye girişinde esas giriş noktası olduğu için hız kısıtlayıcı basamak olarak kabul edilir (8). Kompleks-1'in NADH varlığında aktif, yokluğunda ise deaktif formu bulunur. Hücre içinde yüksek enerji olduğunda metformin kompleks-1'in deaktif formunu inhibe ederek daha fazla ATP üretimini durdurur (9). Hücrenin enerji sensörü olarak kabul edilen, hücre büyümesi, proliferasyon, otofaji ve apoptozis gibi önemli işlemlerde ana düzenleyicilerden olan Adenozin Monofosfat (AMP) ile aktive olan protein kinaz (AMPK) hücrenel enerji durumunu kontrol eder. Bu enzim ATP üretimini arttıran katabolik yolları upregüle ederken, ATP harcayan anabolik yolları ise inhibe etmektedir (10). Metforminin kompleks-1'i inhibe etmesi ATP seviyelerinde bir azalma meydana getirmekte ve bunun sonucunda sitozolik AMP konsantrasyonları artmakta, bu durum ise AMPK'nin uyarılmasına yol açmaktadır (11). AMPK uyarısı ise değişik yollarla glukoneogenez inhibisyonuna neden olmaktadır. AMPK aynı zamanda bir transkripsiyon faktörü olan FOXO'yu inhibe ederek de glukoneogenezi inhibe etmektedir (12). Metforminin ayrıca AMPK'dan bağımsız hücre içi AMP artışına yol açıp adenilat siklazı inhibe ederek siklik AMP'yi (cAMP) azalttığı ve bunun sonucunda glukagon ile indüklenen glukoneogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir (13). İlâveten metformin kullanımına bağlı AMP artışının fruktoz 1-6 bifosfotazı inhibe ederek glukoneogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (14).

Metformin konsantrasyonu ince barsaklarda plazma konsantrasyonuna göre daha fazla bulunmuştur. Bu durum metformin emiliminde ince barsakların önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (15). Metforminin lipid içinde çözünürlüğünün düşük olması ve normal pH'da hidrofilik katyonik olması nedeniyle barsaklardan pasif emilimi zordur. Yapılan bir çalışmada organik katyon transporter (OCT)'in metformin uptake'inin yaklaşık %25'inden, plazma membran monoamin transporter (PMAT)'in %20'sinden, seratonin transporter (SERT)'in %20'sinden yüksek affiniteli kolin transporter (CHT)'nin ise %15'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (16). Metformin kullanan hastalarda hücre içine glukoz alımının ve glukoz kullanımının artması, FDG-PET (F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografi) görüntüleme de hastalarda metformin kullanımını olduğunda barsaktaki uptake'in artmış olduğunun ispatlanmasıyla gösterilmiştir (17). Ayrıca metforminin GLP-1 (Glukagon like polipeptid-1) salgısını oral glukoz almından bağımsız arttırdığı gösterilmiştir (18).

Barsak mikrobiyotasının beslenme üzerine önemli etkileri bilinmektedir ve tip 2 DM tanılı hastaların mikrobiyotasında değişiklikler olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda metforminin barsak mikrobiyotası üzerine olumlu etkisinin olduğu ve muhtemel kan şekeri düşürücü mekanizmalarından birisinin bu olduğu iddia edilmektedir (19,20).

Metformin subkutan adipoz dokuda adinopektin salgısını uyarır (21). Farelerde yapılan bir deneyde metforminin ekstrasellüler matriks birikimini, adiposit çevresinde kollojen birikimini inhibe ettiği, bu sayede yağ dokusunda interstisyel fibrozisi azalttığı gösterilmiş, bunun sonucunda adipoz dokuda insülin direncini azalttığı gösterilmiştir (22). Adipoz doku ve iskelet kasında çok miktarda olan glukoz taşıyıcı GLUT-4, metformin kullanımında preadiposit hücrelerde Cbl/Cbl ilişkili protein (CAP) yolağı aracılığıyla glukozu hücre içine taşıyarak metforminin hiperglisemide etkili olmasını sağlar (23).

Metforminin Kullanım Alanları

Metformin glukoz düşürücü etkisinin güçlü olması, kilo aldirmaması, hipoglisemi yapmaması, uygun fiyatlı olması gibi birçok özelliği göz önünde bulundurularak güncel kılavuzların çoğunda tip 2 DM tanısında diyet ve spor gibi yaşam tarzı değişikliğinden sonra kontrendikasyon yoksa ilk sırada başlanması gereken yegane ilaçtır. Bu ilacın anti inflammatuar ve antioksidan özellikleri de vardır. Açlık kan şekerini %20 oranında, HbA1C'yi ise %1.5 oranında düşürebilmektedir (24). Ayrıca ilacın LDL (Low Density Lipoprotein) kolesterol ve trigliseridi düşürdüğü, HDL (High Density lipoprotein) kolesterolü ise yükselttiği bilinmektedir (25).

Metformin diyabette etkili olduğu gibi diyabetin oluşumunu engellemede de etkili bir ilaçtır. Amerikan diyabet önleme programı çalışmasında (DPP) bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların 2.8 yıllık takiplerinde aşikar diyabete ilerleme %31 oranında azalmıştır. Ancak çalışmanın ilerleyen bölümünde mikrovasküler komplikasyonları önlemediği gözlenmiştir (26)

Metforminin mutlak insülin eksikliği ile giden tip 1 DM tedavisinde insüline alternatif olabileceği araştırılmış ancak yapılan çalışmalarda HbA1C'de uzun sürede yeterli düşme sağlayamadığı gözlenmiştir. Ancak hastanın toplam insülin ihtiyacında %25'lik azalma sağladığı saptanmıştır (27).

İnsülin antral follikül granüloza hücrelerinde LH (Luteinizan Hormon) reseptörlerini upregüle eder ve ovaryan hiperandrojenizmi tetikler. Ayrıca hipotalamus, hipofiz seviyesinde GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) ile uyarılmış FSH (Foliküler Stimulan Hormon) ve LH salınımını uyarır. Polikistik over sendromunun (PCOS) mekanizmasında yer alan bu duru-

mu insülin direnci tetikler. Metformin insülin direncine yönelik bu etkileri nedeniyle PCOS tedavisinde de kullanılmaktadır (28).

Metforminin kullanım alanları bu hastalıklarla sınırlı değildir. İlacın nörodejeneratif hastalıkları açısından olumlu etkileri bildirilmiştir (29). Elli üç çalışmalık bir meta-analizde metformin tedavisi alan diyabetik hastalarda tüm mortalite nedenleri diyabetik olmayanlara göre ve genel topluma göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın yaşlılık kolunda kanser gelişimi ve kardiyovasküler hastalık gelişimi de düşük bulunmuştur (30). Bu da metforminin anti-aging ve anti kanser özelliklerinin de olduğunu göstermektedir.

Metformin'in Yan Etkileri

Metforminin en yaygın yan etkileri bulantı, kusma, ishal, gaz, karın ağrısı, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem bozukluklarıdır. Hastaların yaklaşık üçte birinde bu semptomlar görülür ve %5 oranında ilaç bırakma ile sonlanır (31,32). Metforminin insan jejunumundaki konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan 300 kat daha yüksektir (33). Metforminin bu yüksek konsantrasyonunun barsak laktat oranını arttırarak gastrointestinal yan etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Metforminin emiliminde görevli organik katyon transporter (OCT) proteinin polimorfizm göstermesi sonucu aktivitesinin az olması, bazı kişilerde barsak lümeninde daha fazla metformin bulunmasına, bu da bu yan etkilerin daha fazla görünmesine neden olmaktadır (34). Metforminin ilacı bırakma ile sonlanabilecek kısmen zararsız bu yan etkilerini azaltmak için bir takım yöntemler denenmiştir. Bunlardan ilki ilacın en optimal dozunu direkt başlamak yerine 500 mg/gün dozunda başlayıp haftalık 500 mg artış ile optimal doza ulaşmaktır. Bu şekilde gastrointestinal yolun ilacı daha iyi tolere ettiği görülmüştür (15). Ayrıca ilacın modifiye salınımlı formları üretilmiş, bu sayede ilacın barsak boyunca lokal olarak çok yüksek konsantrasyonlara çıkması engellenmiştir. Bu sayede gastrointestinal yan etkiler nispeten azaltılmıştır.

Uzun süreli metformin kullanımının mekanizması net olarak bilinmese de vitamin B12 eksikliğine yol açtığı gösterilmiştir (35). Ancak mekanizma olarak metforminin kalsiyum bağımlı IF-B12 kompleksinin ileal reseptörlerine bağlanmasını kalsiyum katyonunu antagonize ederek engellediği, bu şekilde vitamin B12 emilimini engellediği öne sürülmektedir. Metforminle ilişkili B12 malabsorbsiyonunun kalsiyum verilmesiyle normale dönmesi bu mekanizmayı desteklemektedir (36). Metformine bağlı vitamin B12 eksikliğinin kliniğinde nörolojik bulgular görülmez (37).

Metforminin en önemli ve en korkulan yan etkisi ise laktik asidozdur.

Metformin İlişkili Laktik Asidoz (MALA)

Laktat normalde glukoliz reaksiyonları sonucunda barsaklar, karaciğer ve periferik dokuda üretilir ve başlıca karaciğer ve böbreklerden elimine edilir. Metforminin birkaç mekanizma ile laktik asidoza neden olduğu bilinmektedir. Metformin kompleks-1'i inhibe ederek glukolizi inhibe eder ve glukozun anaerobik metabolizmasını arttırarak laktat üretimini arttırır. Buna ilaveten kan metformin seviyeleri yükseldiğinde laktatın karaciğere girişi azalır. Böylece metformin hem karaciğerde laktat eliminasyonunu azaltarak hem de barsak ve diğer organlardan laktat üretimini arttırarak kan laktat seviyelerini yükseltir. Ancak teropotik dozlarda bunun, cori döngüsü yoluyla tekrar glukozu dönüştürüldüğü için laktat birikimi üzerinde önemli bir etkisi yoktur. İzole metformin doz aşımı olan herkeste laktik asidoz veya belirgin hiperlaktatemi gelişmez (38,39).

Metforminin laktik asidoz yapma konusundaki kötü namı aslında diğer biguanidler olan fenformin ve buforminin laktik asidoz insidansını büyük ölçüde arttırdığında dolayı piyasadan çekilmesine bağlıdır. 1970'li yıllarda fenformin kullanımı sonucu artan laktik asidoz vakalarına ilişkin sonuçlar fenforminin ve aynı gerekçe ile de zamanla buforminin piyasadan çekilmesine neden olmuştur (40). İyi tanımlanmış hiperlaktitemik etkisi olan fenforminin aksine teropotik metformin dozları bazal ve tokluk kan laktat seviyelerinde çok az artışa neden olur. Dolayısıyla metforminin bu yan etkisi çok nadir görülmektedir (41). Laktik asidoz insidansı metformin prospektüsüne göre yıllık 100.000 hasta başına 3'tür. 2010 Cochrane incelemesine göre ise metformin kullanmayan popülasyonda 100.000 hasta başına laktik asidoz oranı 5.4 iken, metformin kullanan hastalarda 100.000 hasta başına laktik asidoz oranı 4.3 bulunmuştur. (42) Bunu destekler nitelikte 1998 yılında, Misbin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) metformin kullanmaya başladıktan sonra laktik asidoz oranlarının metforminin onaylanmasından öncekinden farklı olmadığını bildirmişlerdir (43). Metformine bağlı gelişen laktik asidozun mortalitesi ise %10.8 ila %45 arasında değişmektedir (44).

Ek hastalığı olmayan diyabetik bireylerde töröpötik dozlarda metformin seviyesi 2 µg/mL'nin altındadır. Bu seviye 5 µg/mL'nin üzerine çıktığında laktik asidoz riski artmaktadır. Bozulmuş böbrek ve karaciğer metabolizması olanlarda, alkolizm, sepsis, anoreksi, kalp yetmezliği, hipoksemiye neden olacak durumlar gibi doku perfüzyon bozukluğuna sahip bireylerde laktik asidoz riski daha çok artmaktadır. Bildirilen birçok laktik asidoz vakası, yukarı sayılan ek hastalıkların ve asıl kullanım amacı olan tip 2 DM'inde içinde bulunduğu risk faktörleri olan hastaları içermektedir (45). Aslında,

metforminin sözde MALA'da tetikleyici ajan olarak atfedilebilirliğini değerlendirmek zordur, çünkü metformin birikimi, büyük bile olsa, mutlaka laktik asidoza yol açmayabileceği gösterilmiştir (46). Hatta şiddetli MALA'lı hastalarda beklenmedik şekilde yüksek sağ kalım oranı, metforminin sistemik tıbbi durumların neden olduğu laktik asidozda yararlı etkileri olabileceğini düşündürmektedir (47).

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Metformin Kullanımı

Toplumda birçok diyabetik hastada kronik böbrek hastalığı olduğundan, metformin kullanımı laktik asidoz korkusu nedeniyle ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından sıklıkla kısıtlanır. FDA'nın 2016 klavuzuna göre metformin kullanımı GFH (Glomerüler Filtrasyon Hızı) 30 ml/dk altında kontrendikasyon olarak belirtilmiş ve başlanması önerilmemiştir. Metformin kullanımı esnasında GFH'si 30-45 ml/dk arasına düşen hastalarda kar zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak tedaviye devam edilmesi önerilmiştir. Yeni metformin başlanacak hastalara ise GFH 45 ml/dk altında başlanmaması önerilmiştir. Bu nedenle metformin başlanması planlanan hastalara mutlaka öncesinde GFH ölçümü yapılması, mevcut metformin tedavisi altındaki hastalara ise yıllık GFH ölçümü yapılmasını tavsiye etmiştir. İleri yaş hastalarda ise GFH kontrolünün daha sık yapılmasını önermektedir. Ayrıca Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2018 diyabet ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem kılavuzu da FDA'nın önerilerine uymuş hatta 80 yaş üzeri hastalarda başlanmasını kontrendikasyon olarak belirtmiştir (48). İlaveten Kanada kılavuzu, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) gibi kılavuzlarda da benzer görüşlere yer verilmiştir (49,50).

Kılavuzların önerileri yanında Lalau ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada günde 850 mg metformin alan, kreatinin klirensi (CrCL) 30-60 ml/dk arasındaki hastalar ve günde 1700 mg metformin alan CrCl 60 ml/dk üzeri olan hastalar karşılaştırılmıştır. İki grup arasında serum metformin ve laktat seviyeleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (51). Diabetes Care dergisinin Ocak 2018 yılında yayınlanan KBH evreleri evre 3A, 3B ve 4 olan kişilerde metformin kullanımına ilişkin çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan çıkan sonuçlara göre plazma metformin seviyesi en yüksek olan hastalar, yüksek plazma laktat seviyeleri göstermemiştir. Bu hastalarda laktik asidoz gelişmemiştir (52).

Duong JK ve ark. 2012 yılında yayınlanan CrCl 15-49 ml/dk olan 24 hastayı kapsayan, iki hastanın hemodiyaliz hastası olduğu çalışmasında laktat ve metformin seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (53).

Başka bir çalışmada serum kreatinin değeri 1.5 mg/dl ile 2.5 mg/dl arasında değişen, bir grubun metformin alıp, bir grubun almadığı toplam 393 hastanın 4 yıllık takiplerinde laktik asidoz vakasına rastlanmamıştır (54). Güvenli olmayan, laktik asidoza kesin neden olabilecek metformin kan serum seviyesi tam olarak bilinmemektedir. Frid ve ark. daha düşük GFH seviyelerinde bile metformin serum seviyesinin 20 µmol/L'yi nadiren aştığını göstermiştir. Hangi metformin seviyesinde laktik asidoz gelişeceği de net değildir (55). 2010 Cochran analizinde metformin kullanan hastaların %45'ini kreatinin değeri 1.5 mg/dl üzerinde olmasına rağmen hiç laktik asidoza rastlanmamıştır. Çalışmanın sonucu "metforminin diğer anti-hiperglisemik tedavilere kıyasla artmış laktik asidoz riski veya artmış laktat seviyeleri ile ilişkili olduğuna dair kanıt yoktur" şeklinde sunulmuştur (56). Metforminin yoksul ülkelerde mecburiyetten kullanımı ile ilgili editöre gönderilen bir mektupta evre 3 ve evre 4 kronik böbrek yetmezliği olan 1000 üzeri hastada metformine bağlı laktik asidoz vakası görülmemiştir (57). 2018 yılında yayınlanan, metformin kullanımı kronik böbrek yetmezliği hastalarında laktik asidoz kullanımını artırır mı? sorusuna cevap aranan 2 büyük retrospektif kohortta yaklaşık 1 milyon kişi değerlendirilmiş ve metformin tedavisinin tip 2 DM tanılı olup GFH'si 30-60 mL/dk/1.73 m² arasında olanlarda güvenilir olabileceği sonucuna varılmıştır (58). Yine İsveç ulusal diyabet kayıtlarından yapılan diyabetli 51675 hastalık bir çalışmada 4 yıl boyunca monoterapide metformin kullanan ve böbrek yetmezliği olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm, laktik asidoz ve ciddi enfeksiyon riskinde artış görülmemiştir (59). Böbrek yetmezliği hastalarında metformin tedavisinin, hiç metformin kullanmamış insülin dışı oral antidiyabetik kullananlarla kıyaslandığı bir çalışmada hangi grubun daha yüksek laktat seviyesi oluşturduğu ve hangi grubun daha çok laktik asidoz riski oluşturduğu belirlenmeye çalışılmıştır. Sonuç olarak metformin kullanan böbrek yetmezliği hastalarında GFH<60 mL/dk/1.73 m² altında laktik asidoz riskinin arttığı kanısına varılarak, klavuzlarla aynı görüş sunulmuştur (60). Kronik böbrek hastalığı olan tip 2 DM hastalarında metformin tedavisi altında ve metformin kesilmesinden sonra böbrek fonksiyonları, laktik asit seviyeleri ve asit-baz dengesi arasındaki ilişkiyi gerçek yaşam ortamında araştıran bir çalışma, hafif-orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük MALA riskini göstermiştir. İlaveten metforminin çoğu vakada laktik asidoz oluşumunda patojenik bir rolü olmadığı desteklenmiştir (61).

Yine 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada özellikle evre 3B KBH'lı hastalarda metformin kullanımının tüm nedenlere bağlı ölüm ve son dönem böbrek yetmezliği riskini azalttığı ayrıca laktik asidoz riskini arttırmadığı gösterilmiştir. (62).

Kidney International'da yayınlanan yakın tarihli bir yazıda, metforminin KBH'lı hastalarda yararlı mı olduğu yoksa zarar mı verdiği tartışılmış ve bazı sonuçlara varılmıştır. Bu yazıda metformin tedavisi sırasında laktik asidoz riskinin çok düşük olduğu, bu ilacı alanlarda laktik asidoz meydana geldiğinde sadece ilacın sorumlu tutulamayacağı, bu duruma başka tetikleyici faktörlerin neden olabileceği ifade edilmiştir. Böbrek fonksiyonlarının stabil olduğu, hastanın düzenli aralıklarla takip edildiği ve metformin dozunun GFR'ye göre ayarlandığı hastalarda laktik asidoz riskinin ölçülebilir derecede artmadığı belirtilmiştir. KBH'lı hastalarda metformin kullanımını giderek daha fazla kabul edilebilir hale geldiği ancak hiçbir zaman risksiz olmadığı söylenmiştir. Özellikle ilacın farmakokinetiğini değiştiren konjestif kalp yetmezliği, sepsis, karaciğer yetmezliği, pulmoner enfeksiyon, dehidratasyon gibi durumlarda laktik asidoz riskinin arttığı ifade edilmiştir. Özellikle intravenöz veya intraarteriyel iyotlu kontrast madde prosedürleri öncesinde ilacın kesilmesinin, sonrasında ise tekrar başlanacaksa GFH kontrolünün yapılmasının gerektiği vurgulanmıştır. Evre 5 KBH'da metformin kullanımının klinik durumun kararsızlığı ve artan ilaç birikimi riski nedeniyle kontrendikasyon olmaya devam ettiği kanısına varılmıştır (63).

Periton diyalizi son dönem böbrek yetmezliğinde bir tedavi yöntemidir. Ortalama diyabet süresi 18 yıl, ortalama periton diyalizi tedavisi alma süresi 31 ay olan 35 hastalık laktik asidoz riskini arttıracak komorbiditesi olmayan hastaların dahil edildiği bir çalışmada hastalara günlük 0.5-1 gram arası metformin verilmiştir. Çalışmanın sonunda plazma metformin konsantrasyonu ile plazma laktat seviyeleri arasında bir korelasyon gözlemlenmemiştir (64). Yine periton diyalizi tedavisi alan 83 diyabet hastasında yapılan bir çalışmada 3 yıllık izlemde hastaların metformin kullanımı ile hiçbir hastada laktik asidoza rastlanmamıştır (65).

Hemodiyaliz hastalarında metformin kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Üç merkezde tip 2 DM'li 61 hemodiyaliz hastasının dahil olduğu bir çalışmada, metformin hemodiyaliz sonrası haftada üç kez 250-500 mg dozlarında tek doz olarak uygulanmış, plazma laktat ve plazma metformin seviyeleri planlı olarak izlenmiştir. Sonuç itibarıyla hiçbir hastada laktik asidoz saptanmamış olup plazma metformin seviyeleri ile plazma laktat seviyeleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada 65 yaş üzeri hastalarda negatif sıvı balansının hiperlaktatemi ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır (66).

Periton diyalizi (PD) hastalarında yapılan bir pilot çalışmada 1 yıl boyunca 500-1000 mg arası metformin kullanan 35 hastanın incelenmesinde, hastaların hiçbirinde 5 mmol/L üzerinde plazma laktat düzeyi kaydedilmemiştir. Ayrıca hastaların plazma laktat seviyeleri ile plazma metformin seviyeleri arasında korelasyon

gözlenmemiştir (64). Yine 83 PD tedavisi alan DM ve Parkinson tanılı hastada yapılan bir çalışmada günlük 500-1000 mg arası metformin kullanımı 3 yıl boyunca izlenmiş olup glisemik kontrolün iyi gittiği gözlenmiş. Bu hastaların %14,2 sinde plazma laktat seviyesi yükselmiş ancak hiçbir vakada MALA'ya rastlanmamıştır (65).

Sonuç olarak; Metformin dünyada çok sık kullanılan etkili ve güvenilir antidiyabetiktir. MALA gibi ciddi yan etkiler son derece nadirdir. Bu yan etki daha çok enfeksiyon, ciddi kardiyovasküler olay, hipotansiyon varlığında ortaya çıkmaktadır. Dünyada birçok kılavuzun da belirttiği gibi evre 4-5 KBH'da birinci tercih olmamalıdır belki ama gerekli görüldüğünde de MALA yan etkisinden çok da korkmadan kar zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Bu çalışma herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazar çıkar çatışması bildirmemektedir.

KAYNAKLAR

- Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diabetes Int.* 2004;21(3):115-117.
- Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia.* 2017;60(9):1566-1576.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-865.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2020:81.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577-1585.
- Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):81-98.
- Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia.* 2008;51(8):1552-1553.
- Sharma LK, Lu J, Bai Y. Mitochondrial respiratory complex I: structure, function and implication in human diseases. *Curr Med Chem.* 2009;16(10):1266-1277.
- Matsuzaki S, Humphries KM. Selective inhibition of deactivated mitochondrial complex I by biguanides. *Biochemistry.* 2015;54(11):2011-2021.
- Vazirian M, Nabavi SM, Jafari S, Manayi A. Natural activators of adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) and their pharmacological activities. *Food Chem Toxicol.* 2018;122:69-79.
- Stephenne X, Foretz M, Taleux N, van der Zon GC, Sokal E, Hue L et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status. *Diabetologia.* 2011;54(12):3101-3110.
- Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med.* 2016;48(7):e245.
- Madiraju AK, Qiu Y, Perry RJ, Rahimi Y, Zhang XM, Zhang D et al. Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism in vivo. *Nat Med.* 2018;24(9):1384-1394.
- Hunter RW, Hughey CC, Lantier L, Sundelin EI, Pegg M, Zeqiraj E et al. Metformin reduces liver glucose production by inhibition of fructose-1-6-bisphosphatase. *Nat Med.* 2018;24(9):1395-1406.
- McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426-435.
- Han TK, Proctor WR, Costales CL, Cai H, Everett RS, Thakker DR. Four cation-selective transporters contribute to apical uptake and accumulation of metformin in Caco-2 cell monolayers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(3):519-528.
- Gontier E, Fourme E, Wartski M, Blondet C, Bonardel G, Le Stanc E et al. High and typical 18F-FDG bowel uptake in patients treated with metformin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(1):95-99.
- Cho YM, Kieffer TJ. New aspects of an old drug: Metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitiser. *Diabetologia.* 2011;54(2):219-222.
- Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):167-177.
- Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Manerås-Holm L et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017;23(7):850-858.
- Zulian A, Canello R, Girola A, Gilardini L, Alberti L, Croci M et al. In vitro and in vivo effects of metformin on human adipose tissue adiponectin. *Obes Facts.* 2011;4(1):27-33.
- Luo T, Nocon A, Fry J, Sherban A, Rui X, Jiang B et al. AMPK Activation by Metformin suppresses abnormal extracellular matrix remodeling in adipose tissue and ameliorates insulin resistance in obesity. *Diabetes.* 2016;65(8):2295-2310.
- Lee JO, Lee SK, Kim JH, Kim N, You GY, Moon JW et al. Metformin regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation through AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated Cbl/CAP signaling in 3T3-L1 preadipocyte cells. *J Biol Chem.* 2012;287(53):44121-44129.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203.
- Lin SH, Cheng PC, Tu ST, Hsu SR, Cheng YC, Liu YH. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *PeerJ.* 2018;6:e4578.
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374(9702):1677-1686.
- Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Katz ML, Shah A et al. T1D Exchange clinic network metformin rct study group. effect of metformin added to insulin on glycemic control among overweight/obese adolescents with type 1 diabetes: A Randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(21):2241-2250.
- De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):38.
- Rotermund C, Machedanz G, Fitzgerald JC. The therapeutic potential of metformin in neurodegenerative diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:400.
- Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, Lisy K. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;40:31-44.

31. Adak T, Samadi A, Ünal AZ, Sabuncuoğlu S. A reappraisal on metformin. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;92:324-332.
32. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab*. 2011;37(2):90-96.
33. Thomas I, Gregg B. Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(1):10-16.
34. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):473-481.
35. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ et al. Diabetes prevention program research group. Long-term metformin use and Vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-1761.
36. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1227-1231.
37. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-389.
38. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int*. 2015;87(2):308-322.
39. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348 Pt 3(Pt 3):607-614.
40. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334(9):574-579.
41. Waters AK, Morgan DB, Wales JK. Blood lactate and pyruvate levels in diabetic patients treated with biguanides with and without sulphonylureas. *Diabetologia*. 1978;14(2):95-98.
42. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(4):CD002967.
43. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*. 1998;338(4):265-266.
44. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Costantino G, Aloisi C, Amico L et al. Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality? *Ren Fail*. 2016;38(9):1560-1565.
45. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, de Cagny B, Rigaud JP, Bleichner G et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care*. 1995;18(6):779-784.
46. Lalau JD, Race JM. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes Obes Metab*. 2000;2(3):131-137.
47. Kajbaf F, Lalau JD. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:22.
48. Berns JS. New FDA Recommendations for Metformin Use in Patients With Reduced Renal Function. *Medscape*; 2016: 20.
49. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:88-103.
50. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-2498.
51. Lalau JD, Vermersch A, Hary L, Andrejak M, Isnard F, Quichaud J. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1990;28(8):329-332.
52. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018;41(3):547-553.
53. Duong JK, Roberts DM, Furlong TJ, Kumar SS, Greenfield JR, Kirkpatrick CM et al. Metformin therapy in patients with chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):963-965.
54. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med*. 2002;13(7):428.
55. Frid A, Sterner GN, Löndahl M, Wiklander C, Cato A, Vinge E et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1291-1293.
56. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(4):CD002967.
57. Mani MK. Metformin in renal failure--weigh the evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2287-2288.
58. Lazarus B, Wu A, Shin JI, Sang Y, Alexander GC, Secora A et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: A community-based cohort study. *JAMA Intern Med*. 2018;178(7):903-910.
59. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B et al. Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: A cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2012;2(4):e001076.
60. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: A population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2218-2224.
61. Sipahi S, Solak Y, Acikgoz SB, Genc AB, Yildirim M, Yilmaz U et al. Retrospective analysis of lactic acidosis-related parameters upon and after metformin discontinuation in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(8):1305-1312.
62. Kwon S, Kim YC, Park JY, Lee J, An JN, Kim CT et al. The Long-term effects of metformin on patients with type 2 diabetic kidney disease. *Diabetes Care* 2020;43(5):948-955.
63. Marc E. De Broe1 and Francois Jourret. Does metformin do more benefit or harm in chronic kidney disease patients? *Kidney International* 2020;98,1098-1101.
64. Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, El-Deen MA, Larbi E, Divino-Filho JC, Al-Mohanna FA et al. Metformin in peritoneal dialysis: A pilot experience. *Perit Dial Int*. 2014;34(4):368-375.
65. Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, Noor AS, Nasr-El-Deen MA, Abdelrahman A, El-Salamoni TS et al. The phantom of metformin-induced lactic acidosis in end-stage renal disease patients: Time to reconsider with peritoneal dialysis treatment. *Perit Dial Int*. 2017 1-2;37(1):56-62.
66. Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, El-Salamony T, Nasr El-Din MA, Abdelrahman A, Al-Audah N et al. Safety of metformin in diabetic hemodialysis patients between fact and fiction: a multi center observational study. *Int J Sci Res*. 2017;6(12):463-467.

Hashimoto Tiroidit'i ile Papiller Tiroid Karsinom Birlikteliği ve Prognosa Etkileri

Coexistence of Hashimoto's Thyroiditis With Papillary Thyroid Carcinoma and Its Effects on Prognosis

Ayşe Bahar CEYRAN¹

¹ Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Tiroidit, tiroid glandının inflamasyonu ile karakterize, çeşitli hastalıkları içeren genel bir terimdir. Hashimoto tiroiditi, en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır ve son yıllarda insidansı giderek artmaktadır. Papiller tiroid kanseri ise en sık görülen tiroid kanseri olup Hashimo tiroiditi zemininde genel popülasyona göre daha sık görülmektedir.

Hashimoto tiroiditi ile papiller tiroid karsinomu arasındaki ilişki ilk olarak 1955 yılında Dailey ve ark tarafından ortaya atıldığından beri bununla ilgili tartışmalar ve araştırmalar hala devam etmektedir. Hashimoto tiroiditi ve papiller tiroid karsinomu birlikte görülme insidansı literatüre göre %0.5 ile %41.4 arasında değişmekte olup ortalama yaş daha düşük bulunmuştur. Hashimoto tiroiditi ve papiller tiroid karsinom birlikteliğinin koruyucu bir etki gösterdiği, Hashimoto tiroiditi ile birlikte olan papiller tiroid karsinomunun daha az agresif, tümörün daha küçük ve daha sıklıkla multifokal olduğu, daha az lenf nod invazyonu gösterdiği bildirilmiştir. Hashimoto tiroiditi zemininde, multifokal alanlarda izlenen, displastik tiroisit gruplarındaki papiller tiroid karsinomu ilişkili gen aktivasyonları, Hashimoto tiroiditi-papiller tiroid karsinom birlikteliği ve multifokaliteden sorumlu tutulabilir.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, Papiller tiroid karsinomu, Prognoz, Tiroidit

Abstract

Thyroiditis is a general term that includes various diseases characterized by inflammation of the thyroid gland. Hashimoto's thyroiditis is the most common autoimmune thyroid disease and its incidence has been increasing in recent years. Papillary thyroid cancer is the most common thyroid cancer, and it is more common with HT than in the general population.

Since the relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer was first put forward by Dailey et al. in 1955, discussions and research on this issue still continue. The incidence of co-occurrence of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer varies between 0.5% and 41.4% according to the literature, and the mean age has been found lower. It has been reported that the combination of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer has a protective effect, papillary thyroid cancer with Hashimoto's thyroiditis is less aggressive, the tumor is smaller and more often multifocal, and has less lymph node invasion. Papillary thyroid cancer related gene activations in dysplastic thyrocyte groups observed in multifocal areas in the background of Hashimoto's thyroiditis may be responsible for Hashimoto's thyroiditis- papillary thyroid cancer association and multifocality.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, Papillary thyroid carcinoma, Prognosis, Thyroiditis

Yazışma Adresi: Ayşe Bahar CEYRAN, Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ataşehir Florence Nightingale Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ataşehir, İstanbul, Türkiye

Telefon: 05325920333 **e-mail:** baharceyran@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1467-5004

Geliş tarihi: 15.11.2022

Kabul tarihi: 22.11.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1204487

GİRİŞ

Tiroidit Tanımlama ve Alt Grupları

Tiroidit, tiroid glandının inflamasyonu ile karakterize, çeşitli hastalıkları içeren genel bir terimdir (1). Klinik olarak, akut, subakut ve kronik tiroidit formları şeklinde görülebilir. Bütün tiroidit formlarında, inflamasyon, tiroid follikül hasarı, atrofi, fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu şeklinde histomorfolojik bulgular izlenir. Enfeksiyon, travma ve radyasyonun neden olduğu tiroiditlerde, glandda ağrı ve hassasiyet vardır. Buna karşılık, otoimmün tiroiditler ile ilaca bağlı gelişen veya idiyopatik fibrotik bir süreç ağrısız seyreder (2).

Akut tiroidit, boyun ön kısmında, aniden gelişen ağrı ve şişlik ile karakterize infeksiyöz bir hastalıktır. Subakut tiroidit, genellikle viral veya bazen otoimmün nedenlidir, ağrılı veya ağrısız olabilir. Kronik tiroidit ise asemptomatik guatr ve hipotiroidinin en sık nedenidir. Tüm tiroidit formlarında belirgin klinik özellikler ve laboratuvar bulguları ile klinisyen tarafından ayırıcı tanı yapılarak, nedene göre tedavi planlanır (1,2).

En sık görülen tiroidit formları: Hashimoto tiroiditi (HT), subakut granüloamatöz tiroidit, postpartum tiroidit, subakut lenfositik tiroidit ve ilaç ilişkili (amiodarone, interferon- alfa, interleukin-2 veya lityum) tiroiditlerdir. Hastalar, ötiroid, hipertiroid veya hipotiroid olabilir veya birinden diğerine geçiş gösterebilir (3).

Hashimoto hastalığı veya kronik lenfositik tiroidit diye de bilinen HT, özellikle kadınları etkileyen, en sık otoimmün tiroid hastalığı ve en sık hipotiroidi nedenidir. Hashimoto tiroiditi'nin klasik formu dışında, birçok farklı klinikopatolojik antite de artık HT grubuna dâhil edilmektedir: Fibröz varyant, IgG4 ilişkili varyant, juvenil form, Hashitoksikozis, postpartum veya sporadik ağrısız tiroidit (4).

Hashimoto Tiroiditi

Tüm Hashimoto formlarının kendine özgü özellikleri olmakla birlikte, hepsinde görülen ortak histopatolojik karakteristik özellik, stromada ve tiroid follikülleri etrafında görülen lenfoplazmositer hücrelerden zengin yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonudur. Sıklıkla germinal merkezleri aktif lenfoid follikül oluşumları görülür. Tiroid follikül epitel hücrelerinde atrofi veya bol mitokondri içeren, geniş eozinofilik sitoplazmalı Hürthle hücre transformasyonları izlenir. HT tanısı, tiroid antijenlerine (özellikle tiroperoksidaz ve tiroglobulin) karşı dolaşan antikörler ve USG de gland ekojenitesinde azalma gibi bulgular ile desteklenir. Tedavi semptomatik olarak gerektiğinde tiroid hormon replasmanı ile yapılır. Çevre boyun dokularına bası etkisi veya bir şüpheli nodül oluşumu varsa cerrahi tedavi gerekir (4).

Riedel Tiroiditi

Riedel fibrozant tiroidit ise, tiroid glandının fibrozisi ve kronik inflamasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır. Riedel struma, ligneous struma, veya kronik invaziv fibröz tiroidit olarak da bilinir. Klasik olarak hipotiroidi ve taş veya tahta gibi sert, ağrısız tiroid glandı ile karakterizedir. Tiroid parankimi ve çevre dokular, yoğun fibröz doku ile yer değiştirir. Tiroid follikülleri harabiyete uğrar ve fibrozis, hava yolları gibi çevre dokulara yayılır. Dispne, disfaji, ses kısıklığı gibi obstrüktif semptomlar çıkar. Hipotiroidi, hipoparatiroidi ve Horner sendromu gelişebilir. Tanısı klinik ve fizik muayene ve gerekirse biyopsi yapılarak konur. Histopatolojik olarak, tiroid dokusunu aşır çevre dokulara ilerleyen, karakteristik koyu eozinofilik boyanan yoğun fibröz doku infiltrasyonu ve tiroid parankim atrofisi görülür. Tedavi medikal ve gerektiğinde cerrahi ile yapılır (5,6).

Tiroid Bezinin IgG4 İlişkili Hastalığı

Çok eskiden beri bilinen bu tiroidit formlarına ek olarak, son yıllarda, tiroid bezinin IgG4 ilişkili hastalığı olarak tanımlanan tiroidit formları bildirilmektedir. Tiroidin IgG4 ilişkili hastalığı, 4 alt gruptan oluşur: IgG4 ilişkili HT, fibröz varyant HT, Riedel tiroiditi ve IgG4 seviyesinde yükselme ile seyreden Graves hastalığı (7).

IgG4 ilişkili HT, IgG4 pozitif plazma hücrelerinden zengin tiroid inflamasyonu ve belirgin fibrozis ile karakterize yeni bir alt tip olarak tanımlanmaktadır. Buradaki fibrozis, tiroid dokusunu aşmaz. Sistemik IgG4 ilişkili sklerozan hastalığın bir komponenti olabileceği bildirilmektedir (8, 9).

Aynı şekilde, IgG4 ilişkili Riedel tiroiditi de; IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterlidir. Buradaki fibrozis ise tiroid dokusunu aşır çevre dokulara ilerler. Bu da aynı şekilde sistemik IgG4 ilişkili hastalığın bir komponenti olarak kabul edilmektedir (10).

IgG4 ilişkili tiroid hastalığının 5 tanısal kriteri şunlardır: 1-Tiroid büyümesi 2-Tiroid ultrasonografisinde hipoekoik lezyonlar 3-Serum IgG4 seviyelerinde yükselme 4-Tiroid lezyonlarının histopatolojik bulguları: IgG4 pozitif plazma hücreleri (20 den fazla/1 büyük büyütme alanı (BBA) ve IgG4pozitif/IgG pozitif plazma hücreleri oranı %30 dan fazla) 5-Diğer organ tutulumları. İlk 4 kuralın varlığı, IgG4 ilişkili tiroid hastalığı için tanı koydurucudur (11).

Hashimoto Tiroiditi ve Papiller Tiroid Karsinom Birlikteliği

HT, en sık otoimmün tiroid hastalığıdır ve son yıllarda insidansı giderek artmaktadır. Tiroid kanseri de en sık görülen endokrin malignitedir ve son dekatta

Çin ve Batı Asya'da sıklığı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde (USA) görülen tiroid kanserlerinin %70-80'i ve Kore'deki tiroid kanserlerinin %95'ten fazlası papiller tiroid kanseridir (PTK). Çin'deki tiroid kanserlerinin de % 90'dan fazlası papiller tiroid kanseridir ve artmaya devam etmektedir (12).

Kronik inflamasyonun tümör gelişmesine neden olduğu teorisi, ilk defa 1863 yılında Virchow tarafından ortaya atıldı. Daha sonra HPV-16'nın skuamöz hücreli karsinom gelişimindeki rolü gibi birçok hastalıkta bu teori kanıtlandı (12-14). Kronik inflamatuvar bir hastalık olarak HT bu yönden son yıllarda dikkatleri toplamaktadır. HT insidansı son yıllarda giderek artmakta ve klinik semptomları oldukça çeşitlilik göstermektedir (12).

HT zemininde kitle ve nodüller sıktır. Ayrıca HT zemininde adenom, lenfoma ve tiroid karsinomu görülebilmektedir (12). HT ile PTK arasındaki ilişki ilk olarak 1955 yılında Dailey ve ark tarafından ortaya atılmıştır (15). O zamandan beri HT ile PTK arasındaki ilişki büyük bir ilgi alanı oluşturmuştur. Bu konu ile ilgili tartışmalar ve araştırmalar hala devam etmektedir (12,16). HT ve PTK birlikte görülme insidansı literatüre göre %0.5 ile %41.4 arasında geniş bir dağılım göstermektedir (12,16-22). Yung Zang ve ark larının bir çalışmasında HT zemininde PTK gelişme sıklığı %29.4 olup erkeklerde daha fazla ve patolojik özellikleri daha az agresif bulunmuştur (12).

1991 yılında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde yapılan tiroiditler ile ilgili retrospektif bir tez araştırmasında, HT ve PTK birlikteliği oranı %5.5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, HT zemininde karsinom gelişiminden Tiroid Stimülasyon Hormonu (TSH) stimülasyonunun veya Hürthle hücrelerinin neoplastik transformasyonunun sorumlu tutulabileceği ile ilgili görüşlerin varlığı bildirilmiştir (23).

HT'li çocuklarla ilgili bir çalışmada ve 2000 ile 2020 yılları arasındaki literatürün gözden geçirilmesinde, bildirilen 6 ayrı çalışmada da çocuklarda HT zemininde nodül oluşumu ve PTK gelişiminin, genel popülasyona göre daha fazla olduğu görülmüştür. HT ve nodülü olan çocuklarda, artmış TSH seviyeleri, malign transformasyonun başlamasından sorumlu tutulmuştur (24).

Hashimoto Tiroidit'i ve Papiller Tiroid Karsinom Birlikteliğinin Prognosa Etkileri

2015-2020 yılları arasındaki tiroidektomi materyallerini kapsayan, tek bir merkezli bir çalışmada, HT ve PTK birlikteliği %41.4 olup kadınlarda daha sık ve ortalama yaş daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada, HT ile birlikte olan PTK daha az agresif, tümör daha küçük ve daha az lenf nodu invazyonu göstermekteydi.

HT ve PTK birlikteliğinin koruyucu bir etki gösterdiği, daha erken yaşta tanı aldığı, PTK prognozunun daha iyi olduğu ve nüks oranının daha düşük bildirilmiştir (22).

HT ve PTK birlikteliği ile ilgili yapılmış geniş kapsamlı bir literatür tarama çalışmasında ve yine geniş kapsamlı retrospektif bir çalışmada da benzer şekilde, HT'nin PTK üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu ancak multifokal tümör gelişiminin daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır (22,25,26).

2010 yılında HT ve PTK birlikteliği ile ilgili yapılan bir çalışmada da, bunun santral lenf nod metastazına karşı koruyucu etkisi olduğu görülmüştür (27).

HT olgularının daha sık periyotlar ile daha yakın klinik ve sitolojik takiplerinin, PTK'nın daha erken tanı alması ve daha iyi prognoz göstermesinde etkili olduğu düşünülebilir. Bu durum insidental olarak PTK tanısının artmasına da neden olabilir.

Mısır'da endemik guatr bölgelerinde yapılan bir çalışmada ise, HT zemininde gelişen PTK'nın, literatürde daha önceden bildirilen aksine daha agresif davranıldığı ve PTK nin onkositik, yüksek kolumnar ve dediferansiye varyantları gibi agresif varyantlar gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum, endemik bölgelerdeki iyot alımı, otoimmünite ve karsinogenez arasındaki yaygın etkileşimler ile ilişkilendirilmiştir (28).

Son yıllardaki bazı çalışmalarda, HT'de, tiroid dokusunda fokal alanlarda PTK benzeri atipik nükleer özellikler gösteren tiroisitlerde de, immunohistokimyasal olarak PTK'da görülene benzer protein ekspresyonlarının olduğu saptanmıştır. Bu durum, HT zemininde, tiroisitlerde fokal alanlarda PTK ilişkili gen aktivasyonları olduğunu göstermektedir (29). HT zemininde, tiroid dokusunda fokal alanlarda izlenen bu atipik hücrelerin "displastik tiroisit" grupları kabul edilerek malignite öncüsü olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak; HT ve PTK sıklıkları giderek artmaktadır. HT ve PTK birlikteliği de genel popülasyona göre daha sıktır. HT ve PTK birlikteliğinde, HT koruyucu bir etki göstermekte ve prognozu iyileştirmektedir. HT birlikteliğinde, PTK daha erken tanı almakta ve daha sık multifokalite göstermektedir. Bu nedenle, HT olgularının, daha sık ve daha yakın klinik, sitolojik takipler ile değerlendirilerek, şüpheli olgularda cerrahi tedaviye gidilmesi düşünülmelidir.

HT-PTK birlikteliği ve multifokaliteden, HT zemininde tiroisitlerde multifokal alanlarda izlenen displastik tiroisit gruplarındaki PTK ilişkili gen aktivasyonları sorumlu tutulabilir. Ancak HT zeminindeki kanser patogenezinin kesin olarak aydınlatılabilmesi için, geniş serilerde, bu hücre gruplarındaki genetik moleküler değişikliklerin incelenmesine ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Bu çalışma herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından finanse edilmemiştir. Bu çalışmada herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: An integrated approach. *Am Fam Physician*. 2014;90(6):389-396.
- Sakiyama R. Thyroiditis: Aclinical review. *Am Fam Physician*. 1993;48(4):615-621.
- Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician*. 2006;73(10):1769-1776.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-397.
- Gosi SKY, Nguyen M, Garla VV. Riedel Thyroiditis. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–PMID: 30725988.
- Majety P, Hennessey JV. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis. 2022 Jul 25. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, Editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–PMID: 25905408.
- Matos T, Almeida MM, Batista L, do Vale S. IgG4-related disease of the thyroid gland. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e238177.
- Luiz HV, Gonçalves D, Silva TN, Nascimento I, Ribeiro A, Mafra M et al. IgG4-related Hashimoto's thyroiditis-A new variant of a well known disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(8):862-868.
- Sharma Khatiwada A, Choudhury N. IgG4-positive Hashimoto thyroiditis and its association with IgG4-related sclerosing disease. *BMJ Case Reports* 2022;15:e249181.
- Stan MN, Sonawane V, Sebo TJ, Thapa P, Bahn RS. Riedel's thyroiditis association with IgG4-related disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(3):425-430.
- Takehima K, Li Y, Kakudo K, Hirokawa M, Nishihara E, Shimatsu A et al. Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J*. 2021;68(1):1-6.
- Zhang Y, Dai J, Wu T, Yang N, Yin Z. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(6):1021-1026.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-867.
- Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1073-1081.
- Dailey ME, Lindsay S, Skahan R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg*. 1955;70(2):291-297.
- Graceffa G, Patrone R, Vieni S, Campanella S, Calamia S, Laise I et al. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of 305 patients. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(Suppl 1):26.
- Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg*. 2007;204(5):764-773.
- Replinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res*. 2008;150(1):49-52.
- Matesa-Anić D, Matesa N, Dabelić N, Kusić Z. Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Croat*. 2009;48(1):9-12.
- Xu S, Wang P, Li Z. Hashimoto's disease with thyroid cancer: report of six cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1996;34(7):424-426.
- Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis-An independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(6):729-735.
- Battistella E, Pomba L, Costantini A, Scapinello A, Toniato A. Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Cancer Thyroid coexistence exerts a protective Effect: A single centre experience. *Indian J Surg Oncol*. 2022;13(1):164-168.
- A.Bahar Ceyran. Tiroditisler. Tıpta Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi.1991
- Sur ML, Gaga R, Lazăr C, Lazea C, Aldea C, Sur D. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis-A review of the literature between 2000 and 2020. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(12):1511-1517.
- Osborne D, Choudhary R, Vyas A, Kampa P, Abbas LF, Chigurupati HD et al. Hashimoto's thyroiditis effects on papillary thyroid carcinoma outcomes: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(8):e28054.
- Hanege FM, Tuysuz O, Celik S, Sakallıoğlu O, Arslan Solmaz O. Hashimoto's thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: A 22-year study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021;41(2):142-145.
- Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Kim SJ, Jeon YK, Kim MR et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis. *Head Neck*. 2011 Sep;33(9):1272-1277.
- Hussein O, Abdelwahab K, Hamdy O, Awany S, Megahed NA, Hafez MT et al. Thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis: Similarities and differences in an endemic area. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2020;32(1):7.
- Prasad ML, Huang Y, Pellegata NS, de la Chapelle A, Kloos RT. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTK)-like nuclear alterations express molecular markers of PTK. *Histopathology*. 2004;45(1):39-46.

Endoftalmi Gelişen Salmonella Artritli Olgu Sebebiyle Endojen Endoftalmi ve Etkenlerine Kısa Bir Bakış

A Brief Overview of Endogenous Endophthalmitis and Its Factors Caused By Salmonella Arthritis Developing Endophthalmitis

Hacer KANDİLCİK¹, Mete GÜLER², Selma URFALIOĞLU², Fatma GÜMÜŞER¹, Selçuk NAZİK¹, Selma ATEŞ¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Endojen Endoftalmi (EE), yakın ve sıkı takip gerektiren özellikle immünsupresif hastalarda akılda tutulması gereken ve akut müdahale gerektiren bir durumdur. Sepsis ve geçici bakteriyemi durumlarında *S. aureus*, streptokoklar ve gram negatif çomaklar endojen endoftalmi nedeni olabilir. Gram negatif çomaklardan *Salmonella spp* enfeksiyonlarında son yıllarda artış görülmektedir. Bu yazıda 23 yaşında immünsupresif tedavi alan erkek hastada *Salmonella spp.* septik artritini takiben, literatürde nadiren rastladığımız *Salmonella spp.* bağlı EE olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Endojen endoftalmi, İmmünsupresyon, Salmonella spp.

Abstract

Endogenous endophthalmitis (EE) is a condition that requires close and close follow-up, especially in immunosuppressive patients, and requires acute intervention. In cases of sepsis and transient bacteremia, *S. aureus*, streptococci, and gram-negative rods may cause EE. Salmonella infections from gram-negative rods have increased in recent years. In this case, we planned to present a case of Endogenous Endophthalmitis (EE) due to *Salmonella spp*, which we rarely see in the literature, following Salmonella septic arthritis in a 23-year-old male patient receiving immunosuppressive therapy.

Keywords: Endogenous endophthalmitis, Immunosuppression, Salmonella spp.

Yazışma Adresi: Hacer KANDİLCİK Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 05535467652 **e-mail:** haker.kandilcik@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-5708-3447, 0000-0002-6232-8445, 0000-0002-3709-6988, 0000-0003-1103-4962, 0000-0003-0587-0104, 0000-0002-2515-8578

Geliş tarihi: 07.04.2022

Kabul tarihi: 23.06.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1100032

GİRİŞ

Salmonella enfeksiyonları, mortalite ve morbidite açısından global bir sorun olmaya devam etmektedir (1). Hepatit, pnömoni, intraabdominal, deri-yumuşak doku enfeksiyonu ve menenjitte sebep olabilen invaziv *Salmonella spp.* enfeksiyonlarının sıklığı özellikle orak hücreli anemili hastalarda, HIV (İnsan İmmün Yeterlik Virüsü) ile yaşayan bireylerde ve immünsüpresif durumlarda artmıştır (2,3).

Endoftalmi, Salmonella enfeksiyonlarının seyri esnasında nadir görülen ancak agresif seyredabilen, korkutucu bir komplikasyondur (4). Bu komplikasyonun seyri akut veya kronik olabilmekle birlikte acil tedavi gerektirir. Ancak tüm müdahalelere rağmen tablo çoğunlukla enükleasyon veya fitizis ile sonuçlanmaktadır (5).

Bu yazıda, %0.1-0.2 ila %1 gibi çok düşük oranda görülen Salmonella osteoartiküler enfeksiyonlardan septik artrit ile takip edilen, immünsüpresif bir hastada gelişen endoftalmi komplikasyonundan bahsedilmiştir (3).

OLGU

Yaklaşık bir yıl önce membranoproliferatif glomerulonefrit tanısı alan, sekiz aydır siklosporin ve 48 mg/gün dozunda prednizolon kullanmakta olan yirmi üç yaşındaki erkek hastanın son bir haftadır sol dizde ağrı ve şişlik şikayeti mevcuttu. Acil serviste değerlendirilen hastanın fizik muayenesinde; sol dizde ısı artışı ve kızarıklık mevcuttu, diğer sistemlerin muayenesinde patolojik bir bulgu yoktu. Ateş 36.5°C, kan basıncı 130/70 mmHg ve nabız 84/dakika idi. Periferik kanda lökosit sayısı 10850/mm³, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) 113 mm/saat, C-Reaktif Protein (CRP) 157 mg/dl idi. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği tarafından septik artrit ön tanısı ile hastaya eklem ponksiyonu yapıldı. Eklem sıvısında mm³'te, %95'i Polimorfonükleer Lökosit (PNL) olan, 37100 lökosit tespit edildi. Kültür için eklem sıvısından örnek gönderildi ve ampirik olarak seftriakson 2x1 gr, IV tedavi başlandı. Tedavinin dördüncü gününde kültür için gönderilen eklem sıvısından *Salmonella spp* cinsi bakterilerin ürediği bilgisi geldi (Konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, ABD otomatize bakteri idantifikasyon ve antibiyotik duyarlılık sistemi kullanılmıştır). Antibiyotik duyarlılık testinde nalidiksik asit çalışılmamıştı. Seftriaksonun ise duyarlı olduğu bilgisi verildi.

Antibiyotik tedavi devamı için Ortopedi ve Travmatoloji servisinden, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisine devir alınan hastanın buradaki takibinin üçüncü, tedavisinin yedinci gününde dirençli ateşi ve taşikardisi oldu. Bir haftadır hastanede yatmakta olan hastada uygun tedaviye rağmen klinik kötüleşme

olması sebebiyle hastane kaynaklı sepsis tablosunda olabileceği düşünülen hastanın kan, idrar ve gaita kültürü alınarak tedavisi meropenem 3x1 gr ve vankomisin 2x1 gr olarak değiştirildi. Çekilen tüm batın ve toraks tomografisinde patolojik bulguya rastlanmadı. Kardiyak olarak değerlendirildiğinde transtorasik ekokardiyografide; minimal perikardiyal efüzyon ve situs inversus tespit edilirken kalpte vejetasyon ile uyumlu görünüm izlenmedi. Hastanın abdomen ultrasonografide; karaciğer solda ve boyutu 18 cm olarak ölçülmüştü. Her iki böbrek parankim ekojenitesi grade 1 artmış, bunun dışında ek patolojik bulgu saptanmamıştı.

C-Reaktif Protein (CRP), lökosit ve Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH) değerlerindeki yükselişin devamı hastanın sol dizindeki ağrı ve şişliğin de artması üzerine eklem ponksiyonu tekrarlandı. Eklem sıvısında lökosit sayısının 37100 mm³'den 75/mm³e gerilediği görüldü.

Ateşi devam eden hastada, görme bozukluğu ve bilinç bulanıklığının tabloya eklenmesi üzerine lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısında (BOS) hücre saptanmadı, BOS proteini 42 mg/dl, şekeri 59 g/dl, eş zamanlı kan şekeri 130 g/dl idi. Göz hastalıklarından konsültasyon istendi. Yapılan ilk göz muayenesinde görme keskinliği sağ göz 0.4, sol göz el hareketi düzeyindeydi. Biyomikroskopik ön segment muayenesinde her iki gözde kornea berrak olup ön kamarada 1-2 (+) hücre izleniyordu. Arka segment muayenesinde her iki gözde vitreusta bulanıklık ve 4 (+) hücre mevcuttu. Ayrıca sol gözde ven kök tıkanıklığı bulguları ile uyumlu retina bulguları seçilebiliyordu. Mevcut muayene bulguları ile hastaya bilateral endojen endoftalmi ve sol ven kök tıkanıklığı ön tanıları ile bilateral intravitreal vankomisin (1mg/0.1 ml)-seftazidim (2.25mg/0.1 ml) ek olarak sol göze intravitreal bevasizumab (1.25mg/0.05ml) uygulaması yapıldı. Hastanın enjeksiyon sonrası 48. saatteki takibinde progresyon olması üzerine her iki gözüne vankomisin (1mg/0.1 ml)-seftazidim (2.25mg/0.1 ml) uygulama işlemi ikinci kez tekrarlandı. İkinci doz intravitreal enjeksiyon sonrası 48. saatte vitrektomi planlandı ancak genel durum bozukluğu nedeniyle yapılamadı. Hastaya üçüncü doz intravitreal enjeksiyon vankomisin (1mg/0.1 ml)-seftazidim (2.25mg/0.1 ml) yapılarak endojen endoftalmi kontrol altına alındı. Hastanın ateşi düştü, enflamatuvar parametreleri geriledi. Göz hastalıkları kliniği tarafından günlük takip edilen ve intravitreal tedavisi devam eden hastada enükleasyon ya da başka cerrahi işlem yapılması planlanmadı. Genel durumu günler içinde düzelen hastanın kreatinin yüksekliği nedeniyle IV vankomisin tedavisi on dördüncü günde, lökopeni ve makülopapüler döküntü sebebiyle de meropenem tedavisi yirmi sekizinci günde kesildi. Ancak hastanın

ateşinin uzun sürmüş olması, klinik düzelmenin henüz tam olarak sağlanamamasından dolayı oral siprofloksasin 2x500 mg ile enfeksiyon hastalıkları ve göz hastalıkları poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Endoftalmi, intraokuler kavitenin enfeksiyonu ile gelişen nadir ama ciddi bir durumdur. Endoftalmiler eksojen (posttravmatik veya postoperatif) ve endojen (metastatik) olmak üzere sınıflandırılırlar. Eksojen endoftalmiler intraokuler cerrahi, penetran travma sonrasında mikroorganizmanın direk inokülasyonu veya enfekte komşu dokulardan geçişi ile oluşur. EE ise vücuttaki uzak bir enfeksiyon odağından mikroorganizmanın hematogen yolla yayılıp, intraoküler kaviteye ulaşması ile oluşur. EE'ler bölgesel, genetik ve beslenme farklılıkları sebebiyle %2 ila %41 gibi geniş bir aralıkta görülüyor olmasına rağmen eksojen endoftalmilere göre çok daha az sıklıktadır (6). Üstelik etkin antibiyotik tedavileri ile görülme sıklığı daha da azalmıştır (7). Kronik metabolik hastalıklar, immünsüpresyon, maligniteler, damar içi ilaç kullanımı, invaziv cerrahi geçirmiş olmak, EE için önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir (8). Dünya genelinde 342 EE vakasının değerlendirildiği bir çalışmada diabetes mellitus en sık görülen medikal durum, karaciğer apsesi ise en sık görülen göz dışı odak olarak bildirilmiştir (9). Eksojen endoftalmilere *Cellulosimicrobium cellulans* gibi alışılmamış, nadir görülen etkenler yol açabilir. Bunun yanında dünyada en sık yapılan göz cerrahisi olan ve endoftalmi komplikasyonunun %0.1 oranında görüldüğü katarakt ameliyatları sonrasında koagülaz negatif stafilokoklar Eksojen endoftalmiler için sık görülen etkenlerdir (10).

Kuzey Amerika ve Avrupa'da gram pozitif bakteriler ve mantarlar, endojen endoftalminin en sık sebebi iken, Doğu Asya'da gram negatif basiller, özellikle de *Klebsiella pneumoniae* ön plana çıkmaktadır (11,12). Ancak son dönemde *Klebsiella pneumoniae*'nin tüm dünyada EE etkeni olarak görülme sıklığının artmakta olduğu bildirilmektedir (13). Yine Hindistan'da son dönemde yapılan bir çalışmada karaciğer apsesi ile ilişkilendirilen EE vakalarının tamamında *Klebsiella pneumoniae* sepsisine ait laboratuvar bulguları gösterilmiştir (14). Çeliker ve arkadaşlarının 2002-2017 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde 21 EE vakasını retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında diyabet en yaygın hastalık, *Candida spp* %71.4 oranında en sık etken, *Aspergillus spp.* %4.8, *Pseudomonas aeruginosa* %4.8, metisilin hassas *Staphylococcus aureus* %4.8, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* %4.8, *Mycobacterium tuberculosis* %4.8 oranında etken olarak saptanmıştır (15).

Literatürde de görüldüğü gibi EE etkenleri arasında *Salmonella spp.* çok nadir bir etken olarak bildirilmek-

tedir. Daha çok vaka bazında yapılan bildirimler 2012 ve 2017 yıllarında yapılan derlemelerle bir araya toplanmıştır. Sinha ve arkadaşlarının, *Salmonella spp*'nin etken olduğu endoftalmi vakalarını derledikleri çalışmada, 2 ay önce tifo geçiren ve *Salmonella Typhi*'nin etken olduğu endoftalmi ile prezente olan bir olgudan da bahsedilmiştir (4). Dadia ve arkadaşlarının derlemesinde, 1979'dan 2017 yılına kadar olan zaman diliminde, kendi sundukları olgu ile beraber, EE etkeni olarak *Salmonella spp.*'nin tespit edildiği toplam 14 vaka sunulmuştur (5).

Türkiye'de Oray ve arkadaşları tarafından sunulan, *Brucella melitensis*'in etken olarak saptandığı EE olgusu, EE için nadir görülen bir etken olması sebebiyle ilgi çekicidir (16).

Literatür taramamızda, şimdiye kadar ülkemizden *Salmonella spp*'nin etken olarak gösterildiği ve/veya düşünüldüğü EE olgusuna rastlamadık. Eklem sıvısında üreyen *Salmonella spp.* bakterinin türünün gösterilememiş olması, vitrektomi yapılmaması sebebiyle kültür için örnek alınmaması, hastanın klinik durumunun uygun olmaması nedeniyle yapılamayan transözofageal ekokardiyografi olgu sunumumuzun kısıtlılıklarıdır. Ancak dünyada şimdiye kadar 14 olgunun bildirildiği ve ülkemizde hiç bildirim yapılmadığı için *Salmonella* artriti ile takip ve tedavi edilirken EE gelişen olgumuzu sunmanın literatüre katkıda bulunacağını düşündük.

Her ne kadar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), *Salmonella* kan izolatlarında kinolon direnci gözlemlememiş olsa dahi Şenses ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %20 oranında nalidiksik asid direnci saptanmıştır. Günümüzde *S. Typhi* izolatlarının %50'den fazlasında kloramfenikol, ampicilin ve TMP-SMX'a direnç mevcuttur (17). Gerek ülkemiz gerekse de yurtdışında yapılan çalışmalarda özellikle *S. Typhimurium* gibi bazı *Salmonella* serotiplerinde direnç oranlarının ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretiminin daha yüksek olduğu görülmektedir (18). Olgumuzda seftriakson tedavisine yanıt alınamayışı yüksek oranda bu tür direncin varlığını düşündürmüştür.

Bu olguda dikkat çekmek istediğimiz birinci konu *Salmonella* enfeksiyonlarının, özellikle immünsüpresif hastalarda fulminan seyredebileceği ve çoklu organ tutulumu şeklinde ilerleyebileceğidir. İkincisi ise *Salmonella* enfeksiyonlarında artmış kinolon direnci ve artmış GSBL üretimidir. Olgumuzda nalidiksik asit duyarlılık testi çalışılmadığı ve tür tayini yapılmadığı için GSBL üretip üretmediği belirlenmemiştir. Bu sebeple klinik olarak seftriakson tedavisi altında sepsis bulguları gelişince karbapenem tedavisi verilmiş ve hasta bu tedaviden fayda görmüştür.

SONUÇ

EE, enfeksiyöz bir acildir. Erken ve uygun tedavi, gözün kurtarılmasında önemli rol oynar. Salmonella enfeksiyonları özellikle immünsüpresif hastalarda agresif seyredebilir. Bu sebeple immünsüpresif hastaların ateşli hastalıklarında etken olarak akla getirilmelidir. İn vivo duyarlılıklar belirlenmiş ve uygun tedavi veriliyor olmasına rağmen klinik kötüleşme halinde direnç gelişiminden şüphelenilmelidir.

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

Bilgilendirilmiş Onam: Bu yazıda sunulan hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır

Yazar Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. GBD 2017 Non-Typhoidal Salmonella Invasive Disease Collaborators. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):1312-1324.
2. Jackson TL, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Systematic review of 342 cases of endogenous bacterial endophthalmitis. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(6):627-635.
3. Cesur S, Albayrak F, Atalar H, Birengel S, Tekeli E, Meço O. Salmonella enteritidis'e bağlı osteomyelit olgusu. *İnfeksiyon Derg.* 2003;17(2):209-210.
4. Sinha MK, Jalali S, Nalamada S. Review of endogenous endophthalmitis caused by Salmonella species including delayed onset Salmonella typhi endophthalmitis. *Semin Ophthalmol.* 2012;27(3-4):94-98.
5. Dadia SD, Modi RR, Shirwadkar S, Potdar NA, Shinde CA, Nair AG. Salmonella typhi associated endogenous endophthalmitis: A case report and a review of literature. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(4):527-532.
6. Krause L, Bechrakis NE, Heimann H, Kildal D, Foerster MH. Incidence and outcome of endophthalmitis over a 13-year period. *Can J Ophthalmol.* 2009;44(1):88-94.
7. Greenwald MJ, Wohl LG, Sell CH. Metastatic bacterial and ophthalmitis: A contemporary reappraisal. *Surv Ophthalmol.* 1986;31:81-101.
8. Sheu SJ. Endophthalmitis. *Korean J Ophthalmol.* 2017;31(4):283-289.
9. Jackson TL, Paraskevopoulos T, Georgalas L. Systematic review of 342 cases of endogenous bacterial endophthalmitis. *Surv Ophthalmol.* 2014;59:627-35.
10. Akçakaya AA, Sargin F, Erbil HH, Yazici S, Yaylali SA, Mesçi C, et al. A cluster of acute-onset postoperative endophthalmitis over a 1-month period: investigation of an outbreak caused by uncommon species. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(4):481-484.
11. Durand ML. Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(3):227-234.
12. Wong JS, Chan TK, Lee HM, Chee SP. Endogenous bacterial endophthalmitis: an east Asian experience and a reappraisal of a severe ocular affliction. *Ophthalmology.* 2000 Aug;107(8):1483-1491.
13. Chen SC, Lee YY, Chen YH, Lin HS, Wu TT, Sheu SJ. Klebsiella pneumoniae infection leads to a poor visual outcome in endogenous endophthalmitis: A 12-year experience in Southern Taiwan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(6):870-877.
14. Wadhvani M, Mishra SK, Manika M, Bhartiya S. Metastatic endophthalmitis - Has the trend of causative organism changed in the modern antibiotic era-A Systematic Review. *Rom J Ophthalmol.* 2020;64(2):105-115.
15. Celiker H, Kazokoglu H. Ocular culture-proven endogenous endophthalmitis: A 5-year retrospective study of the microorganism spectrum at a tertiary referral center in Turkey. *Int Ophthalmol.* 2019;39(8):1743-1751.
16. Oray M, Cebeci Z, Kir N, Turgut Ozturk B, Oksuz L, Tugal-Tutkun I. Endogenous Brucella endophthalmitis: A case report. *Saudi J Ophthalmol.* 2017;31(2):106-108.
17. Şenses Z, Baysallar M, Aydoğan H, Üsküdar Güçlü A, Doğanç L. Kan ve dışkı örneklerinden izole edilen Salmonella ve Shigella izolatlarının antibiyotik dirençleri. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2007;49:141-146.
18. Arora R, Das S, Chauhan D, Daraius S, Narula R, Sachdev R. Bilateral endogenous panophthalmitis caused by Salmonella typhi: First case report. *Orbit.* 2008;27:115-117.

Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in a Pediatric Patient with COVID-19

Kovid-19 Tanılı Bir Pediatrik Hastada Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisi

Asiye ARICI GURBUZ¹, Hatice ALTUN²

¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Dr. Ekrem Tok Mental Health Diseases and Hospital, Adana, Turkey

² Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş, Turkey.

Özet

2019 yılı Aralık ayında ilk kez ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılan yeni tip koronavirüs (Kovid-19) ile semptomatik ve/veya asemptomatik enfekte olan çocuk ve ergenlerin sayısı tam olarak bilinmemektedir. Kısa sürede gelişen pandemi sürecinin ve pandemi etkeninin tedavi algoritmasının belirsizliği tüm dünyada kaotik bir ortam oluşturmuştur. Çocuk ve ergenler bu kaotik ortamdaki olumsuz etkilenmişlerdir. Bu dönemin çocuk ve ergenlerin ruh sağlığı üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu (OSB) gibi psikiyatrik hastalık öyküsü olan bireylerin diğer bireylere kıyasla daha zor uyum gösterdiği ve daha olumsuz etkilendiği ileri sürülmüştür. Burada DEHB ve karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKGB) ve Kovid-19 hastalığı birlikteliği olan, tedavisinde kısa etkili metilfenidat (IRIS-MPH) kullanımı ile Kovid-19 kliniğinde herhangi bir kötüleşme olmayan, herhangi bir yan etki gözlenmeyen ve başarılı bir şekilde tedavi edilen bir hasta sunulmuştur. Bununla birlikte Kovid-19 hastalarında IRIS-MPH ve diğer psikotrop ajanların güvenli kullanımını değerlendiren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Kovid-19, Metilfenidat, Risperidon, Tedavi

Abstract

It is unknown that the novel Coronavirus (COVID-19), which emerged for the first time in December 2019 and spread all over the world, have affected how many children symptomatically or asymptotically. The uncertainty of the treatment algorithm of pandemic factor and rapidly developing pandemic process created a chaotic environment in whole world. Children and adolescents have been adversely affected by this chaotic environment. Studies examining the effects of this period on the mental health of children and adolescents are scarce. It has been suggested that individuals with psychiatric disorders such as attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) adapted more difficultly and were affected more negatively than other individuals. In this study, we present a patient with ADHD and oppositional defiant disorder (ODD) who was using short-acting methylphenidate (IRIS-MPH) for treatment, had no worsening or any adverse side effects and was treated carefully for COVID-19 infection. However, further studies are required to evaluate the safety of IRIS-MPH and other psychotropic agents in patients with COVID-19.

Keywords: Attention deficit-hyperactivity disorder, Child, COVID-19, Methylphenidate, Risperidone, Treatment

Yazışma Adresi: Asiye ARICI GÜRBÜZ, Dr. Ekrem Tok Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Telefon: +903443003160 **e-mail:** asiyearici@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-2508-7125, 0000-0002-6802-8216

Geliş tarihi: 19.04.2022

Kabul tarihi: 13.09.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1100749

INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), the novel coronavirus (COVID-19), which emerged for the first time in December 2019, spread all over the world within 4 months (1). In our country, the Ministry of Health announced an adult patient as the first case on March 11, 2020, and on April 1, 2020, it was reported that Covid-19 infection had spread to the whole country (2). The number of symptomatic or asymptomatic children with COVID-19 is unknown (3). In order to prevent this epidemic that has become an emergency in whole world; schools were closed, social isolation and quarantine were ordered. Similarly, in our country, on March 16, 2020, schools were closed and measures such as distance education, curfew, social isolation, requirement to wear masks, ban on collective events, and remote home office work were taken, affecting education, social life, work regulations, and health care (4,5). The uncertainty of the treatment algorithm of pandemic factor and rapidly developing pandemic process created a chaotic environment in whole world. Children and adolescents have been adversely affected by this chaotic environment (6). Studies examining the effects of this period on the mental health of children and adolescents are scarce. It has been suggested that individuals with a history of psychiatric diseases such as attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) adapted more difficultly and were affected more negatively than other individuals (7-9). ADHD is a neurodevelopmental disorder characterized with inattention, hyperactivity and impulsivity. Its incidence in school-age children is estimated to be 9-15% (10). It is estimated that the severity and frequency of ADHD may have increased during the pandemic period (11). When the guidelines of European ADHD Guidelines Group (EAGG 2020) and Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA 2020) on its treatment during the pandemic period are examined, it is understood that they are parallel to the treatment approaches before the pandemic process (12,13). In the literature, there is not enough data about ADHD treatment or methylphenidate use during COVID-19 infection. In this study, we present a case of COVID-19 and its treatment process in a patient with a diagnosis of ADHD and oppositional defiant disorder (ODD) who was using short-acting methylphenidate (IRIS-MPH) for treatment.

CASE

A 12-years-old, 6th grade student, male patient was brought to our clinic by his family with complaints of increased physical activity, short attention span, inability to complete tasks, excessive talking, not paying attention to his teacher, reluctant to do homework, distract-

tion, having troubles in organizing, forgetfulness, losing things frequently, not obeying orders and short temper. A normal mental capacity was identified according to results of psychiatric examination and Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R). Physical examination was normal. There was no history of relevant illness in his personal and family history. There was no continuous use of medication. Diagnosis of ADHD and ODD was determined in this patient according to psychiatric evaluation based on The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5, Conner's parent rating scale, disruptive behavioral disorder from DSM-IV and IRIS-MPH treatment was planned for the patient. The severity subscale score of the clinical global impression scale (CGI-GS) used to assess the severity of the disorder was 5 (14). The patient's height, weight, body mass index (BMI), pulse rate and blood pressure, liver, kidney and thyroid function tests, hematologic parameters, folic acid, vitamin B12 levels were normal before starting IRIS-MPH treatment. IRIS-MPH 10 mg/day was started for the patient, whose electrocardiogram findings and cardiological examination were also normal. Dose of IRIS-MPH was increased to 20 mg/day one week later due to the lack of improvement in his complaints. On the 8th day of the treatment, patient's mother, father, 7-years-old brother, 6-months-old sister and the patient were infected with COVID-19. Liver, kidney and thyroid function tests, hematologic parameters, chest X-ray, and chest tomography of the patient were evaluated as normal. Patient and his family were quarantined. Amoxicillin+clavulanic acid 1200 mg/day and paracetamol 120 mg/day as needed medications were started for the patient who was asymptomatic on the first day of quarantine. IRIS-MPH 20 mg/day treatment was continued for the patient whose ADHD symptoms partially regressed and the symptoms of ODD continued. On the second day of the quarantine, the patient had fever and his fever regressed with paracetamol 120 mg/day. On the 3rd day, the fever complaint improved and the diarrhea complaint started. On the 4th day, diarrhea complaints regressed and weakness occurred. The patient had no complaints on the 5th day of the quarantine. Paracetamol 120 mg/day treatment was discontinued. Amoxicillin+clavulanic acid 1200 mg/day treatment was discontinued on the 8th day of quarantine. The 15-day quarantine period continued. No adverse effects were observed on the symptoms of COVID-19 and ADHD treatment in the patient. The quarantine period of the patient who recovered from COVID-19 disease was terminated. At the end of the first month, the patient's treatment was changed to long-acting methylphenidate (OROS-MPH) 18 mg/day+risperidone 0.5 mg/day, due to the continuing complaints of being bored quickly, talking too much, fidgeting and irritability. Side effects

screening scale was used for stimulant drugs (15). No drug-related side effects were detected in our control visits. In addition, the patient's control cardiological examination, liver, kidney and thyroid function tests, hematologic parameters, and laboratory findings including folic acid and vitamin B12 were normal. In the second month of our treatment, it was learned that his mobility and speech decreased and he started to obey. The improvement subscale score of the clinical global impression scale (CGI-GI) used to assess the recovery of the disorder and patient's response to the treatment was 2 (14). It was recommended that the patient continue his current treatment regimen.

DISCUSSION

Children with ADHD experienced many difficulties during the pandemic period such as changes in daily routines, social isolation, adapting to social distance, not being able to get professional help on time, and not reaching treatment agents (11). Our patient also had difficulties in adapting to new routines, such as not going to school, being unable to go out due to quarantine, and following school lessons online. In EAGG 2020, it is recommended that ADHD treatment should be initiated during the pandemic period, ADHD symptoms may negatively affect the family dynamics, and untreated ADHD may increase the risk of COVID-19 transmission (12). In addition, in a study involving children and adults with ADHD, it was found that children and adults with ADHD who received treatment were significantly less likely to be infected with COVID-19 than those who did not receive treatment. In this study, it was emphasized that ADHD poses a risk in terms of COVID-19 infection and drug therapy improves this risk (16). In line with the reasons stated in EAGG 2020 and CADDRA 2020, ADHD treatment was continued in our patient because it facilitates adaptation to pandemic conditions such as protection of family dynamics, quarantine and social distance (12,13). On the 8th day of IRIS-MPH 20 mg/day treatment, the patient who was diagnosed with COVID-19 and received antibiotic treatment, had reduction in his ADHD symptoms with treatment. COVID-19 symptoms may manifest differently in all ages. Since the symptoms of COVID-19 were not severe, outpatient antibiotic and antipyretic treatment was administered in our patient. Other COVID-19 treatments such as antiviral treatment were not applied, since the patient's symptoms of COVID-19 improved with these treatments. The COVID-19 treatment of the patient, whose symptoms improved on the 5th day of the quarantine, was terminated on the 8th day of the quarantine. No adverse effects, progression

of COVID-19 symptoms and negative changes in laboratory values were not observed during the follow-up period in the patient who continued to use IRIS-MPH.

However, at the end of 1 month, IRIS-MPH 20 mg/day was stopped due to the partial improvement in the patient's ADHD symptoms and intense symptoms of ODD, and OROS-MPH was started at 18 mg/day. Also, because risperidone, an atypical antipsychotic beneficial in the treatment of ODD, was added to our patient's treatment for the symptoms of ODD (17). The patient, who was found to be significantly ill according to the CGI-GS test (CGI-GS: 5 points), recovered very well with OROS-MPH dosed at 18 mg/day and risperidone dosed at 0.5 mg/day (CGI-GI: 2 points). Side effects screening scale used for screening side effects of OROS-MPH and IRIS-MPH showed no side effect (15,18). Metabolic, endocrine or extrapyramidal system side effects such as sedation, weight gain and high blood glucose might be observed due to use of risperidone (19). No drug side effects related to neither OROS-MPH nor risperidone was observed during the treatment of our patient. No problems were identified in the biochemical and hematological control tests.

As a result, to our knowledge, there is no study on the use of MPH during COVID-19 infection in children and adolescents. It was observed that IRIS-MPH did not cause any deterioration for the COVID-19 clinic and the drug was well tolerated by the patient. However, further studies are required to evaluate the safety of IRIS-MPH and other psychotropic agents in patients with COVID-19.

Conflict of Interest and Financial Status: The authors declare that they have no competing interest.

Author Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

Informed consent: Informed consent form was taken from the participant.

REFERENCES

1. Golberstein E, Wen H, Miller BF. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and mental health for children and adolescents. *JAMA pediatrics*. 2020;174(9):819-820.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 bilgilendirme platformu. Erişim adresi (22.03. 2021): <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genelkoronavirus-tablosu.html>.
3. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological features. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6):1547-1551.

4. Şeker M, Özer A, Tosun Z, Korkut C, Doğrul M. Covid-19 pandemi değerlendirme raporu. Türkiye Bilimler Akademisi. 2020.
5. Parıldar H, Dikici MF. Pandemiler tarihi. Klinik Tıp Aile Hekimliği. 2020;12(1):1-8.
6. Liu JJ, Bao Y, Huang X, Shi J, Mental health considerations for children quarantined because of COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(5):347-349.
7. Kılınçel Ş, Kılınçel O, Muratdağı G, Aydın A, Usta MB. Factors affecting the anxiety levels of adolescents in home-quarantine during COVID-19 pandemic in Turkey. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2020;13(2):e12406.
8. Becker SP, Gregory AM. Editorial Perspective: Perils and promise for child and adolescent sleep and associated psychopathology during the COVID-19 pandemic. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2020;61(7):757-759.
9. Jepsen OH, Rohde C, Nørremark B, Østergaard SD. Editorial Perspective: COVID-19 pandemic-related psychopathology in children and adolescents with mental illness. *Journal of child psychology and psychiatry*. 2020;62(6):798-800.
10. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20192528.
11. Zhang J, Shuai L, Yu H, Wang Z, Qiu M, Lu L et al. Acute stress, behavioural symptoms and mood states among school-age children with attention-deficit/hyperactive disorder during the COVID-19 outbreak. *Asian journal of psychiatry*. 2020;51:102077.
12. Cortese S, Asherson P, Sonuga-Barke E, Banaschewski T, Brandeis D, Buitelaar J et al. ADHD management during the COVID-19 pandemic: guidance from the European ADHD Guidelines Group. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(6):412-414.
13. McGrath J. ADHD and COVID-19: current roadblocks and future opportunities. *Ir J Psychol Med*. 2020;37(3):204-211.
14. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. 1976.
15. Turgay A. ADHD symptoms and stimulant medication side effects screening and rating scale. West Blomfield (Michigan), Integrative Therapy Institute Publication, 1994.
16. Merzon E, Manor I, Rotem A, Schneider T, Vinker S, Golan Cohen A et al. ADHD as a risk factor for infection with COVID-19. *Journal of Attention Disorders*. 2020;25(13):1783-1790.
17. Aman MG, Bukstein OG, Gadow KD, Arnold LE, Molina BS, McNamara NK et al. What does risperidone add to parent training and stimulant for severe aggression in child attention-deficit/hyperactivity disorder? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014;53(1):47-60.
18. Yıldız ÖÖÇ, Ağaoğlu B, Karakaya I, Şişmanlar ŞG, Memik NÇ. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı Türk çocuklarında OROS-metilfenidatin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi/Efficiency and tolerability of OROS-methylphenidate in Turkish children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2010;11(1):44.
19. Çelik GG, Tahiroğlu A, Avcı A. Çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotik ilaçların metabolik ve endokrin yan etkileri/Metabolic and endocrine side effects of atypical antipsychotic drugs in children and adolescents. *Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar*. 2011;3(2):232-251.