



Volume 4 Issue 2 | April 2023

YENİ YÜZYIL  
**J**OURNAL OF  
**M**EDICAL  
**S**CIENCES

ISSN 2687-5349  
e-ISSN 2687-5411  
DOI Prefix: 10.46629

 [jms.yeniyuzyil.edu.tr](http://jms.yeniyuzyil.edu.tr)





Yeni Yüzyıl Üniversitesi Adına Sahibi

**Prof. Dr. İ. Yaşar HACISALİHOĞLU**

**Yönetim Yeri / Place of Management**

Maltepe Mahallesi, Yılanlı Ayazma Caddesi,

No: 26 P.K. 34010

Cevizlibağ / Zeytinburnu / İstanbul

Baş Editörler / **Editor in Chiefs**

**Prof. Dr. Ersi Abacı Kalsoğlu**

İYYÜ Tıp Fakültesi Adli Tıp Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi / İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine

**Prof. Dr. A. Şefik Köprülü**

İYYÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi / İstanbul Yeni Yüzyıl University Department of Anesthesiology and Reanimation

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / **Responsible Editor**

**Prof. Dr. Mine Anğ Küçükler**

İYYÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Baş Editör Yardımcıları / **Co-Editor in Chiefs**

**Dr. Öğretim Üyesi Elif Şahin**

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

**Doç. Dr. Nurcan Hamzaoğlu**

İYYU Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğretim Üyesi

Yayın Koordinatörü / **Editorial Coordinator**

**Arş.Gör. Ahmet Burak IRAK**

İYYÜ Eczacılık Fakültesi

Dil Editörü / **Language Editor**

**Doç. Dr. Saman HASHEMİPOUR**

İYYÜ Fen-Edebiyat Fakültesi, İngiliz Dili ve Edebiyatı Bölümü

#### **DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD**

**Prof. Dr. Ayşegül Topal Sankaya**

İYYU Rektör Yardımcısı

Moleküler Biyoloji

ve Genetik Bölüm Başkanı

**Prof. Dr. Demir Budak**

İYYÜ Tıp Fakültesi Dekanı

**Prof. Dr. Haluk İşeri**

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

**Prof. Dr. İmer Okar**

İYYÜ Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Cüneyt Ulutin**

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi

Emekli Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Ömer Bender**

İYYU Sağlık Hizmetleri

Meslek Yüksekokulu Müdürü

#### **İletişim / Contact Us**

<http://jms.yeniuyuzil.edu.tr>, [jms@yeniuyuzil.edu.tr](mailto:jms@yeniuyuzil.edu.tr)

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

**Prof. Dr. Handan Ayhan**

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi

Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Halis Dokgöz**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Mehmet Sunay Yavuz**

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Hülya Yükseloğlu**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Adli Tıp Enstitüsü Öğretim üyesi

**Prof. Dr. Fatih Parmaksızoğlu**

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı

**Prof. Dr. Serdar Kahraman**

Anadolu Medical Center-John Hopkins

Medicine Nöroşirürji

**Prof. Dr. Hakan Gerçekoğlu**

Kardiyoloji

**Prof. Dr. Mustafa Soylu**

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji ABD

**Doç. Dr. Elif Sinem İplik**

İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Tıp

Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Akın Usta**

Balıkesir Üniversitesi

Tıp Fakültesi Öğretim üyesi

**Dr. Öğr. Üyesi Taner Güven**

Demiroğlu Bilim Üniversitesi

Tıp Fakültesi Öğretim üyesi

**Doç. Dr. Nurcan Hamzaoğlu**

İYYU Sağlık Hizmetleri

Meslek Yüksekokulu Öğretim Üyesi

**Dr. Öğr. Üyesi Ayla Tisinli**

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi

Öğretim Üyesi

**Dr. Öğr. Üyesi Nurgül Arpağ**

İstanbul Atlas Üniversitesi Sağlık Bilimleri

Fakültesi Hemşirelik Bölümü Cerrahi

Hastalıkları Hemşireliği ABD

**Dr. Öğr. Üyesi Hamdiye Banu Katran**

Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Hemşirelik Bölümü Cerrahi Hastalıkları

Hemşireliği ABD

#### **YAYIN TÜRÜ**

3 Aylık Ulusal Süreli Yayın

#### **GRAFİK TASARIM**

Tuna Yıldırım

Clinart Stratejik Araştırmalar Sağlık Danış-

manlık, Organizasyon Yayıncılık

Ltd. Şti., İstanbul TÜRKİYE

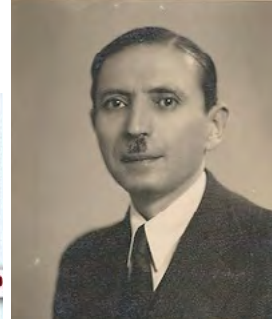
+90 212 291 54 83

Baskı ISSN 2687-5349

Online ISSN 2687-5411

DOI Prefix: 10.46629/JMS

## Hulusi BEHÇET



### Doğum Tarihi ve Yeri

20 Şubat 1889 İstanbul, Osmanlı İmparatorluğunda; Ahmet ve Ayşe Behçet'in oğlu olarak dünyaya gelen Behçet, annesini genç yaşta kaybetmesi nedeniyle zor bir çocukluk geçirdi.

### Ölüm Tarihi ve Yeri

8 Mart 1948, İstanbul, Türkiye

### Alma mater

Maarif Müdürü olan babasının görevi nedeniyle Beyrut Fransız Okulu ve Beşiktaş Rüştüyesinde ortaöğrenimini tamamladı. Aldığı bu eğitimlerle Almanca ve Fransızca'yı çok iyi derecede öğrenen Behçet, aynı zamanda sanat ve edebiyata da çok meraklıydı. Daha sonra eğitim hayatına Askeri Tıbbiyede devam eden Behçet, 1910'da tabip yüzbaşı rütbesiyle mezun oldu.

Behçet, 1919-1923 yılları arasında Hasköy Zührevi Hastalıklar Hastanesi Başhekimi, Gureba Hastanesi'nde dermatoloji uzmanı olarak çalışmasının ardından 1933'te, üniversite reformunda İstanbul Üniversitesi Deri Hastalıkları ve Frengi Kliniğine "profesör" seçildi. Profesör unvanını alan ilk Türk akademisyen olan Behçet, bu özelliğiyle de tarihe geçti. Profesör seçilmesinin ardından 1939'da "ordinaryüs profesör unvanına" layık görülen Behçet, deri ve zührevi hastalıklar alanında yaptığı birçok özgün çalışmayla kendi isminin yanı sıra Türkiye'nin adını da dünyaya duyurdu.

### Alanı

Ord. Prof. Dr. Behçet, iyi bir dermatolog olma yolundaki ilk adımını, Gülhane Tatbikat-ı Askeriye Tatbikat Mektebi ve Seririyatına başlayarak attı. 1914'e kadar Gülhane Deri ve Frengi Kliniğinde çalışan Behçet, dermatoloji kliniğinde frengi hastalıklarına yönelik çalışmalarıyla tanınan Eşref Ruşen, Talat Çamlı ve bakteriyolojist Reşat Rıza'nın asistanlığını yürüttü.

Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet, 59 yıllık ömrüne yaklaşık 196 eser sığdırdı. Behçet'in eserleri arasında, "Haleb Çıbanlarının Diyaretermi ile Tedavisi", "Emraz-ı Cildiyye'de Laboratuvarın Kıymet ve Ehemmiyeti", "Frengi Karha-i İbtidaiyyesi ve Seriri", "Hurda-bini Teşhisi", "Memleketimizde Arpa Uyuzlarının Menşei Hakkında Etütleri", "Irsi Frengi Kliniği ve Wassermann Hakkında Noktai Nazar ve Frengi Tedavisinde Düşünceler", "Frengi Dersleri", "Klinikte ve Pratikte Frengi Teşhisi ve Benzeri Deri Hastalıkları" gibi kitaplar da yer alıyor.

Birçok ulusal ve uluslararası kongreye orijinal makaleleriyle katılan Hulusi Behçet, Türkiye'de "Deri Hastalıkları ve Frengi Kliniği Arşivi" dergisinin yayımlanmasını sağladı.



DERLEME / REVIEW

- 55** Meme Kanserinde PD-1/PD-L1 Hedefli Tedaviler  
PD-1/PD-L1 Targeted Therapies in Breast Cancer  
**Güneş ÖZEN EROĞLU, İlhan YAYLIM, Uğur GEZER, Serap KURUCA**
- 62** Adli Genetik Olgularında Aydınlatılmış Onam  
Informed Consent in Forensic Genetics  
**Gavril PETRİDİS, Aykut Taner GÜVEN, Sotirios KALFOGLOU, Şeyda Şebnem ÖZCAN**

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- 68** Sağlıkta Mobbingin Tükenmişliğe Etkisi: Bir Meta Analiz Çalışması  
The Effect of Mobbing in Health on Burnout: A Meta Analysis Study  
**Feyzi ÖZEK, Yunus ADIGÜZEL, Ömer KARATAŞ, Emel Hülya YÜKSELOĞLU, İtir ERKAN**
- 77** The Effect of First Dose Intravenous Antibiotherapy Administered in the  
Emergency Department on Prognosis in Acute Tonsillopharyngitis Cases  
Akut Tonsillofarenjit Vakalarında Acil Serviste Uygulanan İlk Doz İntravenöz  
Antibiyotiğin Hastalık Seyrine Etkisi  
**Serdar YAŞAR, Ece YİĞİT**
- 85** Evaluation of the Clinical Findings of the Patients Receiving the Diagnosis and  
Treatment of Covid-19 and the Data Based on the Applied Pain Scores  
Covid-19 Tanı ve Tedavisi Alan Hastaların Klinik Bulguları ve Uygulanan Ağrı  
Skorlarına Bağlı Verilerin Değerlendirilmesi  
**Aysel GÜVEN, Ertuğrul ALLAHVERDİ, Tülay Diken ALLAHVERDİ**

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

- 94** Karbon Monoksitin Kardiyak Toksitesi  
Cardiac Toxicity of Carbon Monoxide  
**Abuzer ÖZKAN**



# Meme Kanserinde PD-1/PD-L1 Hedefli Tedaviler

## PD-1/PD-L1 Targeted Therapies in Breast Cancer

Güneş ÖZEN EROĞLU<sup>1,2</sup>, İlhan YAYLIM<sup>1</sup>, Uğur GEZER<sup>3</sup>, Serap KURUCA<sup>4,5</sup>

GOE: 0000-0003-3681-9336 İY: 0000-0003-2615-0202 UG: 0000-0001-8471-5254 SK: 0000-0001-7878-9994

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul-Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

<sup>4</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

<sup>5</sup> İstanbul Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

### Öz

Meme kanseri, kadınlarda en yaygın görülen kanserlerden biridir ve dünyadaki en yüksek insidansa sahip kanser türüdür. Meme kanseri gelişiminde cinsiyet, yaş, östrojen düzeyi, aile öyküsü, gen mutasyonları ve sağlıklı yaşam tarzı gibi çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi, hormonal tedaviler, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerdir. Hedefe yönelik tedavilerin içinde immünoterapi son yıllarda oldukça yaygın bir tedavi stratejisi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Meme kanseri immün sistemden bağımsız bir kanser olduğu düşüncesinin aksine, artık meme kanserinin immün temelli bir kanser türü olduğu bilinmektedir. Bu kapsamda diğer kanser türlerinde olduğu gibi, meme kanserinde de immünoterapinin hedeflediği moleküllerden programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (PD-L1) ile yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. PD-1 ve PD-L1 hedefli tedaviler günümüzde meme kanseri tedavisinde uygulanmaktadır. Meme kanseri alt tipleri olarak ele alındığında; farklı alt tipler arasında heterojen bir dağılım olmakla birlikte tümör hücrelerinde artmış PD-L1 ekspresyonu gözlenmektedir. Ayrıca, PD-L1 ekspresyonu, genç yaş, ileri evre, tümör infiltrate eden lenfositlerin (TIL'ler) varlığı ve agresif moleküler alt tipler ile pozitif korelasyon göstermektedir. Şimdilik sadece üçlü negatif meme kanserinin (TNMK) tedavisinde yer alan immünoterapi, yapılacak daha fazla araştırma sonucunda, diğer meme kanseri alt tiplerinde de kombinasyon ya da tek tedavi olarak yer alabilecektir.

Meme kanseri tedavisinde, PD-1 ve PD-L1 düzenlemesinin ayrıntılı mekanizmasını anlamak; tedavilere direncin üstesinden gelmesi ve daha iyi klinik sonuçlara ulaşılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu derlemede meme kanserinde PD-1 ve PD-L1 hedefli tedavilerin incelenmesi hedeflenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** meme kanseri, PD-1, PD-L1, immünoterapi

### Abstract

Breast cancer is one of the most common cancers among women and has the highest incidence globally. Many risk factors for breast cancer progression include gender, age, estrogen level, family history, gene mutations, and unhealthy lifestyle. Besides, current treatment options are surgery, radiotherapy, hormonal treatments, chemotherapy, and targeted therapies. Among the targeted therapies, Immunotherapy has emerged as a very common treatment strategy in recent years. Contrary to the thought that breast cancer is an immune system-independent cancer, it is presently acknowledged that breast cancer is an immune-based cancer type. In this context—as in other cancer types—many studies are conducted with programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1) molecules targeted by Immunotherapy in breast cancer. PD-1 and PD-L1 targeted therapies are currently used to treat breast cancer. Although there is a heterogeneous distribution among different subtypes, increased PD-L1 expression is observed in tumor cells—when considering breast cancer subtypes. Moreover, PD-L1 expression correlates positively with young age, advanced stage, presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), and aggressive molecular subtypes. Therefore, Immunotherapy, which is currently only used in the treatment of triple-negative breast cancer (TNBC), may be used as a combination of treatment or single treatment procedure in other breast cancer subtypes—after further research. To better understand the detailed mechanism of PD-1 and PD-L1 regulation in breast cancer treatment, overcoming resistance to treatments and achieving better clinical outcomes is important. This review aims to investigate PD-1 and PD-L1 targeted therapies in breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, PD-1, PD-L1, immunotherapy



Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitelere biridir ve gelişmiş ülkelerde prevalansı giderek artmaktadır. GLOBOCAN 2020 verilerine göre meme kanseri dünyada en yüksek insidansa sahip malign hastalık olup (%11,7), mortalite sıralamasında tüm kanserler arasında akciğer, kolon, karaciğer ve mide kanserlerinden sonra 5. sırada yer almaktadır. Türkiye'de ise mortalite oranları açısından sıralama akciğer, kolon, mide, pankreas ve meme kanseri olarak devam etmektedir (1).

Meme kanseri sıklıkla kemik, karaciğer, akciğer ve beyin gibi uzak organlara metastaz yapar. Hastalığın erken teşhisi, iyi bir prognoza ve yüksek bir sağkalım oranına imkân sağlayarak tedavi açısından oldukça büyük önem taşır. Meme kanseri gelişme olasılığını arttırabilecek cinsiyet, yaşlanma, östrojen, aile öyküsü, gen mutasyonları ve sağlıksız yaşam tarzı gibi çok sayıda risk faktörü vardır (2). Meme kanseri tedavi yaklaşımlarını; cerrahi, radyoterapi, hormonal tedaviler, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler oluşturmaktadır (3-5).

Östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin (hormon reseptörleri: HR'ler) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörünün (HER2) ekspresyonuna dayalı heterojen bir hastalık olarak genel hatlarıyla dört farklı moleküler alt tipe sahiptir (6). Luminal A (ER-pozitif /PR-pozitif/ HER2-negatif), luminal B (ER-pozitif/ PR-pozitif/ HER2-pozitif ya da HER2-negatif, yüksek Ki-67 ekspresyonu, HER2 ekspresyonu pozitif (ER-negatif/ PR-negatif/HER2-pozitif) ve dördüncü olarak ER, PR ve HER2 ekspresyonu negatif olan bazal/TNMK alt tiplerine göre hedefe yönelik tedavi seçenekleri bulunmaktadır (7-9).

Güncel bir hedefe yönelik tedavi seçeneği olan immünoterapi, birçok kanser türünde olduğu gibi meme kanserinde de umut vericidir. İmmünoterapi özellikle ilerlemiş meme kanserlerinde tedavide alternatif bir yaklaşım olmuştur. Metastatik TNMK için mevcut PD-1/PD-L1 inhibitörü tedavi modaliteleri, monoterapinin yanı sıra kemoterapi veya küçük molekülü inhibitörlerle kombinasyon tedavisini içermektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Meme kanserinde United States Food and Drug Administration (FDA) onayı alan immünoterapi ilaçları (10)

Antikor	Etken madde	Piyasa ismi	Kanser türü, alt tipi	Endikasyon	Notlar
Anti-PD-L1	Atezolizumab	Tecentiq+nab-paklitaksel	Unrezektabl lokal ileri evre veya metastatik TNMK	İlk onay aldığı PD-L1 (SP142) pozitif hastalarda	IMpassion130 klinik çalışması ile hızlandırılmış onay almıştı; IMpassion131 çalışması PFS beklentisini karşılamadı. Ağustos 2021'de bu onay geri çekildi.
Anti-PD-1	Pembrolizumab	Keytruda (neoadjuvan kemo ile kombine; adjuvan monoterapi)	Yüksek riskli erken evre TNMK	Neoadjuvan tedavide karboplatin artı paklitaksel, takiben doksorubisin veya epirubisin artı siklofosomid. Adjuvan tek ajan olarak	
	Pembrolizumab	Keytruda + paklitaksel / nab-pak / gemsitabin + karboplatin	Lokal rekürren unrezektabl veya metastatik TNMK	Birinci basamak. PD-L1 CPS* >= 10	

\*(CPS: Combined Positive Score, ileri evre TNMK'de PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesinde kullanılır.)

## İmmünoterapi

İmmün sistemin düzenleyicileri olarak görev yapan moleküllerin keşfi, kanser tedavisinde yeni bir alan açmıştır. 2018 Nobel ödülü sahipleri James Allison (CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4)) ve Tasuku Honjo (PD-1) proteinlerinin keşfi ve bu konudaki çalışmaları ile onkoloji alanında 'kontrol noktası blokaj immünoterapileri' adı altında yeni bir tedavi stratejisi ortaya koymuşlardır (11).

Önemli immün kontrol noktalarından PD-1, T hücreleri üzerinde ifade edilen bir moleküldür. PD-1 reseptörünün CD274 veya B7-H1 olarak da adlandırılan PD-L1 ve PD-L2 ligandları bulunmaktadır (12). PD-1 ve ligandları arasındaki etkileşimin, fizyolojik koşullarda aşırı T hücre aktivasyonunu inhibe ettiği ve otoimmüniteyi önlediği ortaya konmuştur. Kanser hücreleri PD-L1 ifadesini arttırarak, T hücre-aracılı immün denetimden kaçmaya çalışırlar. PD-1'in inhibisyonu ile T hücre aktivitesini arttırarak kanser hücreleriyle savaşmada etkili sonuçlar elde edilmiştir (13-15). (Şekil 1).

### PD-1 ve PD-L1'in moleküler yapısı ve özellikleri

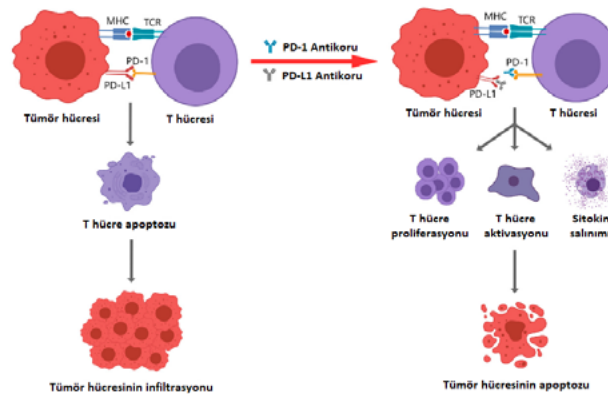
#### PD-1

288 amino asitten oluşan 55 kDa'lık bir glikoprotein olan PD-1, sinyal dizisini de içeren N-terminal IgV benzeri domainden, 20 aminoasitlik bir sap bölümünden, bir transmembran domainden ve iki tirozin bazlı sinyal

motiflerini (ITIM ve ITSM) içeren 95 amino asitlik bir intrasitoplazmik domainden oluşur (16,17) (Şekil 2). PD-1, homodimerizasyon için gerekli olan sistein kalıntısından yoksun olduğu için monomer olarak üretilir (18). PD-1, hem adaptif hem de doğuştan gelen immün yanıtların bir inhibitörüdür ve aktiveleştirilmiş T, doğal öldürücü (NK) ve B lenfositleri, makrofajlar, dendritik hücreler (DC'ler) ve monositler üzerinde eksprese edilir (19).

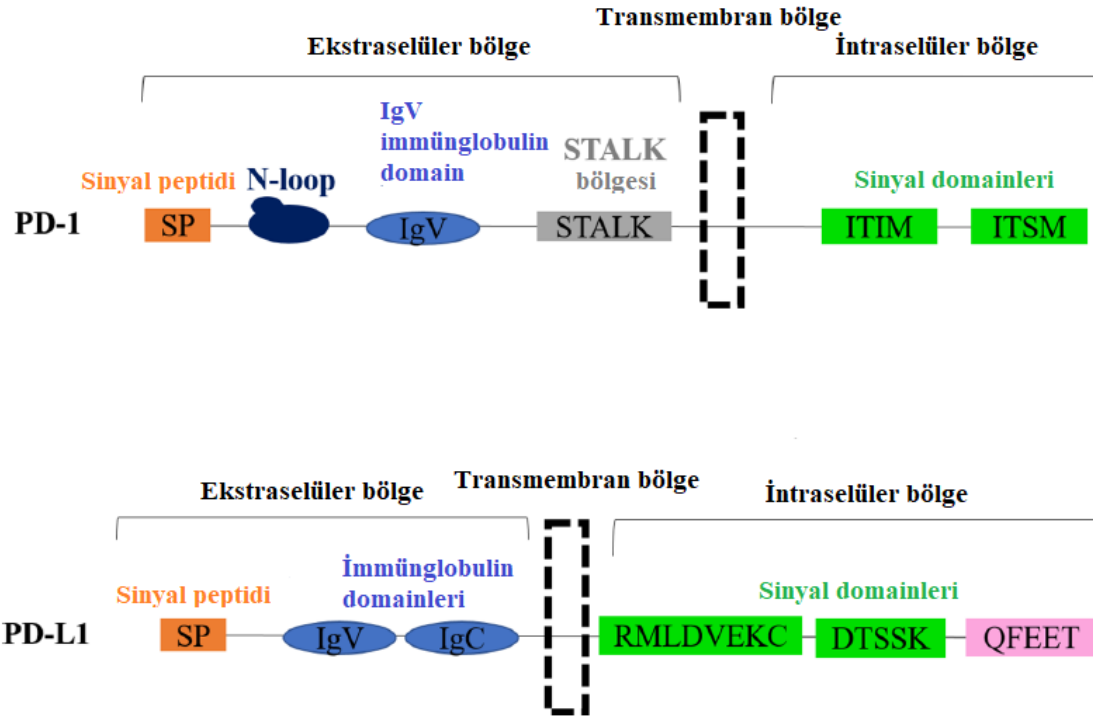
#### PD-L1

İnsan PD-L1'i 290 amino asitten oluşur, insan PD-L2 ile %40 ve murin ortologu ile %70 amino asit benzerliği taşır (12). PD-L1, immünooglobulin (Ig) tipi ekstraselüler domain, kısa bir intramembran domain ve sitoplazmik kuyruk kısmından oluşan bir tip I transmembran glikoproteindir (20). İntraselüler domain çok kısadır (uzunluk, 30 amino asit) ve türler arasında yüksek oranda korunur. Ekstraselüler bölge, kısa bir bağlayıcı sekans ile ayrılmış iki domainden oluşur. Sitoplazmik zardan N terminaline kadar, bir IgG benzeri C2 tipi domain ve bir IgG benzeri V tipi domain vardır (20) (Şekil 2). Bu bölge,  $\beta$  sarmallarından oluşur ve temel olarak PD-1 reseptörü ve antagonistik antikolar ile etkileşime girmektedir (20, 21). PD-L1, yapısal olarak T ve B hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar, mezenkimal kök hücreleri ve kemik iliği kaynaklı mast hücreleri üzerinde eksprese edilir (22). Anti-tümör yanıtlardan



**Şekil 1.** PD-1 ve PD-L1 bağlantısı ve inhibisyon mekanizması (15). PD-1 ve PD-L1'in bağlanması, T-hücresi apoptozunu indükler, böylece tümör hücreleri infiltre olur; PD-1 veya PD-L1 inhibitörlerinin kullanımı, T hücre proliferasyonunu, aktivasyonunu ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır ve T hücrelerinin tümör öldürme etkisini artırır (15).





Şekil 2. PD-1 ve PD-L1'in moleküler yapıları (17)

kaçmak için tümör hücreleri tarafından da eksprese edilen PD-L1, bir "adaptif bağışıklık mekanizması" olarak çalışır (23).

İmmün tanımda görevli T hücreleri, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri tarafından sunulan peptitleri tanımak için T hücresi reseptörü (TCR) olarak adlandırılan yüzey reseptörlerini kullanır. MHC tarafından sunulan peptit, konakçı proteinlerden, patojenlerden veya tümörlerin parçalanması ile ortaya çıkar. T hücrelerinin kendinden olan ve yabancı peptitler arasında ayırım yapması üzerine TCR tarafından yönlendirilen bu tanıma, bağışıklık tepkisinden önce gelen T hücresi aktivasyonunun kritik ilk adımınıdır (24). MHC-TCR etkileşimi ve inflamatuvar sitokinler lenfositlerin yüzeyindeki PD-1 protein ekspresyonunu uyarır. Hedef hücrelerde ortamdaki IFN $\gamma$  varlığı PD-L1 ve PD-L2 ligandlarının üretimine neden olur. Lenfositler üzerinde bulunan PD-1 proteini bu ligandlarla eşleştğinde IFN $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokin üretiminin

baskılanmasına neden olur ve T hücre inaktivasyonuna ve immün baskılamaya yol açar (25). İmmün baskılamının ortadan kaldırılması immünoterapinin temel mekanizmasını oluşturur.

#### Meme kanserinde PD-1 ve PD-L1 etkileşimi

PD-1 ve PD-L1 ekspresyonları, endometriyal kanserler, malign melanom, mesane karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, over karsinomları ve renal karsinomlar da dahil olmak üzere pek çok tümörde gösterilmiştir (26). PD-L1, immün yanıtın negatif düzenleyicisi olarak işlev görmektedir. PD-L1, "sıcak" olarak tanımlanan tümör mikroçevresi ve immün yanıtı olan kanser hücreleri ile ilişkilidir (27). Yüksek tümör mutasyon yüküne sahip melanom, akciğerin skuamoz hücreli karsinomu ve akciğer adenokarsinomunda yine yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu gözlenmektedir (28).

PD-1/PD-L1 etkileşiminin tümör ortamı ve immün

kaçıştaki kritik rolü incelendiğinde, çoğu kanserde olduğu gibi meme kanserinde de yüksek PD-L1 ekspresyonu ile kötü prognosis arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. (26, 29). Ayrıca kemoterapinin, tümör hücrelerinde yüksek PD-L1 ekspresyonunu indükleyebildiği ve bu şekilde immünoterapinin terapötik etkisini arttırdığı bildirilmektedir (30). Bu sebeple güncel tedavilerde kemoterapi ile kombine edilmiş immünoterapi yaklaşımları rağbet görmektedir (Tablo 1).

Meme kanserinde, tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu %20 ila %34 arasında değişir ve farklı alt tipler arasında heterojen dağılım gösterir. Genç yaş, ileri evre, TIL'lerin varlığı ve agresif moleküler alt tipler (TNMK, bazal, HER2 zengin) ile pozitif olarak ilişkilidir (31-34). PD-L1 ekspresyonunun, meme karsinomunun farklı alt tiplerine göre değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. PD-L1 ekspresyonu luminal A tümörlerde %11,5, luminal B (HER2-) tümörlerde %8,6, luminal B (HER2+) tümörlerde %7,7 ve TNMK'lerde %55,9 oranında bulunmuştur (35). Bir başka çalışmada tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon oranları HER2+ tümörler için %20, luminal tümörlerde %33 ve TNMK'lerde %59 bulunmuştur (26). Büyük ölçekli yapılan bir çalışmada PD-L1'in meme kanserinde bazal benzeri tümörlerde anlamlı olarak arttığı, TIL'ler ile ilişkili olduğu fakat yine de nadir olarak tespit edildiği ve bu sebeple PD-L1 ekspresyonu açısından daha fazla hastanın taranması gerektiği bildirilmiştir (36). Buna karşılık, 192 meme kanseri hastasının incelendiği bir çalışmada ise PD-L1 ekspresyonunun genel sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu gösteren meme kanseri alt tiplerinde immünoterapinin daha etkili olacağı öngörülerek tedavi rejimleri bu yönde belirlenmektedir.

Yapılan tüm çalışmalar doğrultusunda onay alınan ilaçlarla ya da klinik çalışma kapsamındaki ilaçlarla immünoterapi tedavisi alan hastalarda kemoterapiye benzer şekilde direnç gelişmektedir. PD-1 ve PD-L1 moleküllerini hedef alan immünoterapilere direnç, birkaç mekanizma ile açıklanmaktadır. Antijen stimülasyon sinyalinin yokluğu, diğer immün kontrol noktalarının ekspresyonları, tümör mikroçevresinin etkisi, TIL'lerin başlangıç oranı, immünosüpresif hücrelerin varlığı ve değişken tümör PD-L1 ifadesi immünoterapilerin etkinliğinde rol oynamaktadır (38).

## Sonuç

İmmün alt yapıya sahip olan meme kanserinde tümör mikroçevresi birçok immün hücre ile donatılmıştır. Her farklı hücre grubunun kanser üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Bu hücreler arasındaki etkileşimlerin açıklığa kavuşturulması kanser tedavisi açısından oldukça önemlidir. Bu bağlamda, PD-1 ve PD-L1 düzenlemesinin ayrıntılı mekanizmasını anlamak; tedavilere direncin üstesinden gelmek ve daha iyi klinik sonuçlara ulaşmak için büyük önem taşımaktadır.

## Destek ve Teşekkür

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 35486

Aynı zamanda çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı başta İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü olmak üzere, 100/2000 YÖK Doktora Burs Programı'na ve 2211-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Doktora Burs Programı ile TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunarım.

Received/Geliş Tarihi: 27.12.2022

Accepted/Kabul Tarihi: 24.04.2023

## Kaynaklar

1. GLOBOCAN 2020. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> Erişim tarihi: 30.11.2022
2. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences*. 2017;13(11):1387.
3. Zhang M, Sun H, Zhao S, Wang Y, Pu H, Zhang Q. Expression of PD-L1 and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):31347.
4. Kazemi T, Younesi V, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Immunotherapeutic approaches for cancer therapy: an updated review. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2016;44(3):769-79.
5. Nikkhoo A, Rostami N, Hojjat-Farsangi M, Azizi G, Yousefi B, Ghamlarsa G, et al. Smac mimetics as novel promising modulators of apoptosis in the treatment of breast cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(6):9300-14.
6. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.

7. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *American journal of cancer research*. 2015;5(10):2929.
8. Gao JJ, Swain SM. Luminal A breast cancer and molecular assays: A review. *The oncologist*. 2018;23(5):556-65.
9. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clinical medicine & research*. 2009;7(1-2):4-13.
10. <https://www.drozdogan.com/immunoterapiler-ve-kanser-asilari/> Erişim tarihi: 7.12.2022
11. Ljunggren HG, Jonsson R, Höglund P. Seminal immunologic discoveries with direct clinical implications: The 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine honours discoveries in cancer immunotherapy. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2018;88(6):e12731.
12. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *International immunology*. 2007;19(7):813-24.
13. Bryan LJ, Gordon LI. Blocking tumor escape in hematologic malignancies: the anti-PD-1 strategy. *Blood reviews*. 2015;29(1):25-32.
14. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annual review of immunology*. 2008;26(1):677-704.
15. Ren Y, Song J, Li X, Luo N. Rationale and Clinical Research Progress on PD-1/PD-L1-Based Immunotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(16):8878.
16. Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(18):1767-78.
17. Chocarro de Erauso L, Zuazo M, Arasanz H, Bocanegra A, Hernandez C, Fernandez G, et al. Resistance to PD-L1/PD-1 blockade immunotherapy. A tumor-intrinsic or tumor-extrinsic phenomenon?. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:441.
18. Zhang X, Schwartz JC, Guo X, Bhatia S, Cao E, Chen L, et al. Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. *Immunity*. 2004;20(3):337-47.
19. Lin DY, Tanaka Y, Iwasaki M, Gittis AG, Su HP, Mikami B, et al. The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen-binding Fv domains of antibodies and T cell receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(8):3011-6.
20. Collins M, Ling V, Carreno BM. The B7 family of immune-regulatory ligands. *Genome biology*. 2005;6(6):1-7.
21. Gato-Cañas M, Zuazo M, Arasanz H, Ibañez-Vea M, Lorenzo L, Fernandez-Hinojal G, et al. PDL1 signals through conserved sequence motifs to overcome interferon-mediated cytotoxicity. *Cell reports*. 2017;20(8):1818-29.
22. Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, Matsuda H, Aoki M, Tanno Y, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *The Journal of Immunology*. 2002;169(10):5538-45.
23. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends in molecular medicine*. 2015;21(1):24-33.
24. Schwartz RH. T cell anergy. *Annual review of immunology*. 2003;21:305.
25. Baram T, Oren N, Erlichman N, Meshel T, Ben-Baruch A. Inflammation-Driven Regulation of PD-L1 and PD-L2, and Their Cross-Interactions with Protective Soluble TNFα Receptors in Human Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*. 2022;14(14):3513.
26. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, Ghazalpour A, Holterman DA, Xiao N, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2014;23(12):2965-70.
27. Li X, Wetherill CS, Krishnamurti U, Yang J, Ma Y, Styblo TM, et al. Stromal PD-L1 expression is associated with better disease-free survival in triple-negative breast cancer. *American Journal of Clinical Pathology*. 2016;146(4):496-502.
28. Teng MW, Ngiew SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1. *Cancer research*. 2015;75(11):2139-45.
29. Muenst S, Schærli AR, Gao F, Däster S, Trella E, Droeser RA, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2014;146(1):15-24.
30. Bailly C, Thuru X, Quesnel B. Combined cytotoxic chemotherapy and Immunotherapy of cancer: modern times. *NAR cancer*. 2020;2(1):zcaa002.
31. Sabatier R, Finetti P, Mameissier E, Adelaide J, Chaffanet M, Ali HR et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(7):5449.
32. Matikas A, Zerdes I, Löfvrot J, Richard F, Sotiriou C, Bergh J, et al. Prognostic implications of PD-L1 expression in breast cancer: systematic review and meta-analysis of immunohistochemistry and pooled analysis of transcriptomic data. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(18):5717-26.
33. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer immunology research*. 2014;2(4):361-70.
34. Tsang J, Au WL, Lo KY, Ni YB, Hlaing T, Hu J, et al. PD-L1 expression and tumor infiltrating PD-1+ lymphocytes associated with outcome in HER2+ breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2017;162(1):19-30.
35. Qin T, Zeng YD, Qin G, Xu F, Lu JB, Fang WF, et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(32):33972.
36. Ali HR, Glont SE, Blows FM, Provenzano E, Dawson SJ, Liu B, et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Annals of Oncology*. 2015;26(7):1488-93.



37. Baptista MZ, Sarian LO, Derchain SF, Pinto GA, Vassallo J. Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer. *Human pathology*. 2016;47(1):78-84. 2020;9(21):8086-121.
38. Wang Z, Wu X. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker. *Cancer medicine*.



# Adli Genetik Olgularında Aydınlatılmış Onam

## Informed Consent in Forensic Genetics

Gavril PETRİDİS<sup>1</sup>, Aykut Taner GÜVEN<sup>2</sup>, Sotirios KALFOGLOU<sup>3</sup>,  
Şeyda Şebnem ÖZCAN<sup>1</sup>

GP: 0000-0003-2832-1159 ATG: 0000-0002-0946-9943 SK: 0000-0002-3397-0789 ŞŞÖ: 0000-0003-0751-279X

<sup>1</sup>İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Adli Tıp Laboratuvarı, İstanbul-Türkiye

### Öz

Gerek özel gerekse ceza hukuku bakımından, adli veya tedavi amaçlı örnek alımlarında ilgili kişinin onamı önemlidir. Amaç insan üzerinde deney yapılmasının önlenmesinin ötesinde kişilerin haklarını korumak, onları risk veya zarardan uzak tutmaktır. Adli genetik konusu ile ilgili olarak 5271 sayılı Ceza Muhakemeleri Kanununun 75-77 arası maddelerinde kişilerin beden muayenesi veya örnek alınması, ayrıca 25832 CMK yönetmeliğinde de beden muayenesi ve genetik incelemeler ele alınmıştır. Söz konusu incelemeler ile kişiye yönelik bir risk veya bir zarar söz konusu olmayıp, hedef, genetik prensiplerin kullanımı yolu ile kimliklendirmedir. Bu çerçeveden bakıldığında onam gerekliliği sorgulanabilir. Ancak Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'nda genetik verilerin özel nitelikli veriler olduğu ifade edilmektedir. Bu bağlamda kişiye zarar vermeyen ve riskli sayılmayan bu verilerin işlenmesi için kişilerin aydınlatılmış onamını gerektirdiği ortaya çıkmaktadır. Dikkat edilmesi gereken hususlardan biri de söz konusu aydınlatılmış onamların gerçekten "aydınlatan", anlaşılır, açık ve net olarak kaleme alınması gerekliliğidir. Tüm bunlara ek olarak, alanda kullanılan ve halen geliştirilen yeni teknikler, risk oluşturabilecek nitelik göstermektedir. Tek nokta mutasyonları (SNP) araştırmalarının ile kişilerin fiziksel özellikleri hakkında bilgi edinmek mümkün olmakta, bu da karşılaştırma olmaksızın kişinin görünümü ile ilgili veri sağlar. Ayrıca artık kullanılmaya başlanmış olan moleküler otopside, kişinin fizyolojisi ve metabolik yolları ile ilgili bilgileri açığa çıkabilmektedir. Bu şekilde ölen kişinin aile bireylerinin özel DNA verileri de açığa çıkmış olmakta, genomların paylaşımına dayalı olarak da aile bireyleri riskli konuma gelebilmektedir. Bu durumda konu ile ilgili onamın yeniden düzenlenerek farklılaştırılması söz konusu olacaktır. Ancak henüz uluslararası düzeyde bu konu ile ilgili gelişmeler halen inceleme aşamasındadır. Ülkemizde söz konusu gelişmelerin yakından izlenmesi ve gerekli düzeltmelerin zamanında yapılması konusu gündemde olmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** aydınlatılmış onam, adli genetik, adli bilimler, KVKK

### Abstract

Informed consent is essential for both private and criminal law cases to protect and keep them away from risk or harm. This includes any kind of treatment and biological samples taken for investigation. Regarding forensic genetics, physical examination or taking samples of individuals are mentioned in Articles 75-77 of the Criminal Procedure Law numbered 5271, as well as in the regulation of the same law under the topic of "physical and genetic examinations" in Turkish legislation. These examinations, in mention, have no potential risk or harm to the person, the principal goal being identification through the use of genetic principles. From this perspective, the need for consent may be considered unnecessary. However, the "Turkish Personal Data Protection Law (no 6698) states that genetic data is data of special nature. In this context, it turns out that people's informed consent is required to process their genetic data, although the processing itself is not harmful to the person and is not considered risky. One point to consider is that the informed consent in question should be written clearly and comprehensively, which is not always the case. In addition, the new techniques used and still being developed in the field create a risk for the subjects. With single point mutation (SNP) studies, it is possible to obtain information about the physical characteristics of individuals, which provides data on the person's appearance. In addition, in the molecular autopsy technique, which is now used to determine the cause of death, information about the physiology and metabolic pathways of the person in question can be revealed. In this way, personal DNA data of the family members of the deceased are also exposed. Family members, in this case, may be considered at risk once their genome is revealed too. Based on all of the above, the consent forms that are already in use have to be rearranged and differentiated. However, the development in this aspect is slow, even at the international level. It should be noted that this fact should be on the agenda to closely monitor the developments in question and to make the necessary corrections in a timely manner.

**Keywords:** informed consent, forensic genetics, forensic sciences



Aydınlatılmış onam, herhangi bir bilimsel araştırmaya veya tedaviye katılacak olan kişileri ve özerkliklerini koruyan temel mekanizma olarak ortaya çıkmıştır (1). Zarar vermemek, yarar sağlamak, özerkliğe ve adalete saygı, tıp etiğinde ifade edilen kuralları oluşturur. Bireyin kendi kendine karar verebilme hakkı, özerkliğe saygı anlamına gelir. Söz konusu saygının sağlanması ise “aydınlatılmış onam” yolu ile gerçekleşir (2). Onam ile katılımcılara, gerçekleştirilecek araştırma veya tıbbi müdahale ile ilgili fayda ve riskler hakkında yeterli bilgi sağlanır. Araştırmacı-hekim, katılımcının verilen bilgiyi anlamış olduğu sorumluluğunu üstlenir (3) Araştırma ile ilgili riskler iyi tanımlanmalı ve kişi araştırmaya katılma onayını gönüllü olarak vermelidir. Ayrıca katılımcılara konu ile ilgili soru sorma ve herhangi bir zamanda araştırmadan çekilme hakkı verilmeli ve bireylerin kişisel verileri korunmalıdır (4)

Günümüzde uluslararası kabul görmüş olan bu kavram 20. Yüzyılın ilk yarısında gündeme gelmiş bir anlayışı ifade etmektedir (5). Konunun hukuksal açıdan ele alınması ABD de 1905 yılında Mohr/Williams davası ile başlamıştır. Anılan davada, cerrah olan Williams, KBB alanında uzmandır. Mohr adındaki hasta, sağ kulağındaki şikayet ile kendisine başvurur. Muayene sonucunda kulak zarında delik, orta kulakta polip, kemikçiklerde hasar görülür ve sağ kulak ameliyatı önerilir. Hasta anestezi altında iken, esasen sol kulağın çok daha ileri düzeyde sorunlu olduğu anlaşılır. Bu durumda hekim sol kulağı ameliyat eder ancak hasta şifa bulamaz. Ameliyat sonrası zarar gördüğü ve onamı olmadan ameliyat edildiği iddiası ile 20 000 dolarlık tazminat davası açar. Temyize giden davada avukatlar rıza olmadan müdahalenin saldırı ve darp olduğunu iddia eder. Mahkeme doktoru suçlu ve davranışını hukuka aykırı bulur (6). Bu ve bunu takiben gündeme gelen birkaç davadan sonra, tıp ve ilgili araştırmalarda “aydınlatılmış onam” ifade edilmeye başlanmıştır.

1914 de Schoendorff/Society of New York Hospital davasının sonucunda, mahkemelerde onam istemi kesinleşmiştir. Olguda Mary Schoendorff histerektomi istememesine rağmen ameliyat edildiğini iddia etmiştir. Davada “erişkin ve akli başında her insan, kendi vücuduna yapılacaklarla ilgili karar verme hakkına sahiptir ve hastasının rızası olmadan ameliyat yapan bir cerrahın, saldırı işlemiş olduğu ve tazminle yükümlü olduğu sabittir” sonucuna varılmıştır (7).

Her ne kadar medikal alanda aydınlatılmış onam ko-

nusu bu tarihlerde ifade edilmeye başlanmış ise de, insanların araştırmalarda denek olarak kullanılması hususu II. Dünya savaşından sonra gündeme gelmiştir. 20 Ağustos 1947 de 23 hekim ve bürokrat, insanlığa karşı işlenmiş suçlardan yargılanmışlardır (8). Nuremberg duruşmaları olarak tanınan hukuksal süreçte, 10 temel maddesi olan ve insanlarla ilgili deneylerin nasıl yapılması gerektiğine ilişkin “Nuremberg kodu” kabul edilmiştir. Bu kod ile ilk kez araştırmalarda etik konusu gündeme gelmiş ve deneklerden istemli (aydınlatılmış) onam şartı aranmaya başlanmıştır. Onam konusu aşağıdaki ifade şekli ile kaleme alınmıştır:

“Kişinin bilinçli ve aydınlanmış bir karar verebilmesi için ilgili konuyu kavraması ve unsurları hakkında yeterli bilgiye sahip olması gerekir. Deneysel öznenin deneye katılmayı kabul etmesinden önce, deneyin şekli, süresi ve amacının kendisine bildirilmesi gerekir. Deneyin-çalışmanın yürütüleceği yöntem ve araçlar, makul olarak beklenebilecek tüm risk ve tehlikeler ve deneye katılımından kaynaklanabilecek sağlığı veya kişiliği üzerindeki olası etkiler hakkında bilgilendirilmelidir”.

Ancak “aydınlatılmış onam” ilkesi, terim ilk olarak 1957 tarihli Salgo - Leland Stanford Jr Üniversite Mütevelli Heyeti davasına kaydedilene kadar yasal olarak bağlayıcı değildi. Davacı Martin Salgo’ya, translumbar prosedür sırasında, aortuna bir kontrast madde enjekte edilir. İşlem, alt uzuvlarında kalıcı felç ile sonuçlanır. Salgo, bu potansiyel riskin açıklanmaması nedeniyle üniversite tıp merkezine ve baş cerrahına dava açar. Mahkeme, her doktorun olası prosedürel tehlikeleri tam olarak ifşa etmesi ve hastanın tıbbi prosedürlerle ilgili bilinçli bir karar vermesi için aydınlatılması gerektiğine kara verir. Bu karar, konu ile ilgili ilk mahkeme kararıdır (9). Bundan sonra bir dizi benzer ulusal ve uluslararası sözleşme gündeme gelmiştir.

1964’te Dünya Tıp Birliği (WMA World Medical Association) Helsinki Deklarasyonu ile katılımcı hakları koruma altına alınmış (10), 1979 da ABD Belmont Report ile insan deneklerle araştırma yapılmasına ilişkin temel etik ilkeleri ve yönergeler belirlenmiştir (11). Tokyo (1975), Lizbon (1977) ve Hawaii (1977) bildireleri ile aydınlatılmış onam evrensel kabul görmüş, kuralları, koşulları belirlenmiş ve aydınlatılmış onam, evrensel boyuta getirilmiştir (12).

### Ülkemizde aydınlatılmış onam kavramı

Ülkemizde aydınlatılmış onam kavramı 20 Nisan 2004 tarihinde 7024 sayılı “Milletlerarası Sözleşme” niteliğindeki karar ile yürürlüğe girmiş olan “İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi”nde açıklıkla ele alınmaktadır (13). Adı geçen sözleşmenin 5. Maddesinde “Sağlık alanında herhangi bir müdahale, ilgili kişinin bu müdahaleye özgürce ve bilgilendirilmiş olarak muvafakat vermesinden sonra yapılabilir” bilgisi yer alır. Dolayısı ile ilgili kişiye, müdahalenin amacı ve niteliği ile sonuçları ve tehlikeleri hakkında önceden uygun bilgiler verilmelidir. İlgili kişi, onamını her zaman, serbestçe geri alabilir. Sözleşmede onam verme yeteneği olmayan kişilerin durumları, Madde 6, 7 ve 8 de ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

Türk Medeni Kanunu madde 24/2’ye göre “Kişilik hakkı zedelenen kimsenin rızası, daha üstün nitelikte özel veya kamusal yarar ya da kanunun verdiği yetkinin kullanılması sebeplerinden biriyle haklı kılınmadıkça, kişilik haklarına yapılan her saldırı hukuka aykırıdır” (14).

Medikal girişimlerde hastanın onamı gerek özel gerekse ceza hukuku bakımından önemli bir hukuka uygunluk nedenidir. Aydınlatılmış onam ile bilgi sunulur, bilgi anlaşılır ve kişi gönüllü olarak çalışmaya kayılmayı onaylar. Yeterlilik, hastanın temyiz kudretine sahip olması, kendi geleceğini belirleyebilmesi, dolayısı ile psikososyal düzeyinin yeterli olması anlamına gelir (15).

Bilgilendirilmiş veya aydınlatılmış onamın hastanın anlama seviyesiyle uygun, açık ve net olması çok önemlidir. Ancak çoğu kez onam metinleri anlaşılmayan fazla akademik bir dille yazılmakta ve amaçlarından uzaklaşmaktadır Buna ek olarak medikal alan çalışanları da aydınlatılmış onamın önemini kavrayamamakta, hızla tamamlanması gereken bir iş yükü olarak görmektedir. Ne yazık ki uygulamada imzalatılan onam formları ilgili tarafından büyük çoğunlukta anlaşılmadan hasta dosyasında yerini almaktadır (16). Bu durumda hastalar neye onam verdiklerini dahi anlayamamaktadır. Bu konu ile ilgili çeşitli araştırmacılar inceleme yapmış, ancak ülkemizde halen bir standart geliştirilememiştir (17, 18, ). Esasen konu ile ilgili Türk Tabipler Birliği Merkez Konseyi tarafından 2012 tarihinde yayınlamış olan “Hekimlikte Meslek Etiği Kuralları”nın 26 ve 27. maddelerinde konu etraflıca ele alınmaktadır. Bu kurallar çerçevesinde hekimin davranış biçimi hakkında tam bir bilgilendirme mevcuttur. Acil durumlar, reşit

olmama durumu, bilincin kapalı olması gibi hallerde hekimin ve hastanın hakları açıkça ifade edilmektedir. Ancak uygulamada sıkıntılar yaşandığı açıktır (19, 20).

### Adli Genetik alanında onam

Bilim dünyasında aydınlatılmış onam gündeme geldiğinde adli bilimlerde de konu ile ilgili standardizasyona girme çabası göstermiş, tıp alanındaki onam prensiplerini uyarlamaya başlamıştır. Konu ile ilgili olarak 5271 sayılı CMK’nın 75-77 arası maddelerinde kişilerin beden muayenesi veya örnek alınması, ayrıca 25832 CMK yönetmeliğinde de beden muayenesi ve genetik incelemeler ele alınmıştır.

Adli Genetik incelemeler bağımsız olarak değerlendirildiğinde, kişiye yönelik bir risk veya yukarıda ifade edilen şekilde bir zarar söz konusu değildir. Bu çalışmaların konusu olan genetik incelemelerde hedef kişinin genetik prensiplerin kullanımı yolu ile kimliklendirilmesidir.

Günümüzde bu amaçla yaygın olarak otozomal kısa ardışık tekrarlar (STR) ile y-STR olarak adlandırılan y kromozomu üzerindeki genetik işaretler kullanılmaktadır (21). Söz konusu işaretler hiç denecek kadar az bir oranda kişinin fizyolojik durumu ile ilgili bilgi verir. Ayrıca herhangi bir karşılaştırma materyali olmaksızın, STR lerin kullanımı ile bir kişinin tanımlanması da mümkün değildir. Hatta günümüzde gündemde olan kişilerin etnik köken çalışmalarında da STR kullanımı bilgi verici değildir (22).

Benzer şekilde farklı bir belirteç olan mitokondrial DNA (mt-DNA) da her ne kadar düşük oranda hastalık belirteci olabiliyorsa da adli anlamda gerçekleştirilen çalışmalarda bu tür bilgi sağlayan bölümleri incelenmemektedir. Durum bu iken ve incelenen parametreler yukarıda ifade edilenler ise, kişilerden sağlıkları ile ilgili risk ve zarar temelinde onam almak gerekli midir sorusunu gündeme getirmektedir. Bu sorunun cevabı iki şekilde ele alınmalıdır.

### Kişisel Verilerin Korunması Kanunu temelinde değerlendirme

Ceza Muhakemesi Kanunu’nun 75-80 maddeler, gereğince bir dava ile ilgili sanık, şüpheli ve mağdurdan alınacak biyolojik örneklerde karşılaştırma amacı ile



DNA incelemeleri yapılabilir. Aynı kanunun 80'inci maddesine göre göre inceleme sonuçları kişisel veri niteliğindedir ve başka bir amaçla kullanılamaz. Dolayısı ile genetik veriler kişisel veri niteliğini taşır (23)

Kişisel Verilerin Korunması Kanununda ise "başkaları tarafından öğrenildiği takdirde kişinin mağdur olabilmesine veya ayrımcılığa maruz kalabilmesine sebebiyet verebilecek veriler özel nitelikli veriler" olarak düzenlenmiştir ve özel bir önem taşır (24). Söz konusu veriler "kişilerin ırkı, etnik kökeni, siyasi düşüncesi, felsefi inancı, dini, mezhebi veya diğer inançları, kılık ve kıyafeti, dernek, vakıf ya da sendika üyeliği, sağlığı, cinsel hayatı, ceza mahkûmiyeti ve güvenlik tedbirleriyle ilgili verileri ile biyometrik ve genetik verileridir". Bu veriler, bazı belirlenmiş haller dışında ilgili kişinin aydınlatılmış onamı ile mümkün olabilmektedir.

Bu durumda yukarıda sıralanan nedenlerden dolayı kişiye zarar vermeyen ve riskli sayılmayan bu verilerin işlenmesi için kişilerin aydınlatılmış onamı gerekmektedir.

### **Adli Genetik alanında gelişmeler temelinde değerlendirme**

Moleküler biyoloji, biyoinformatik, veri madenciliği gibi araştırma alanlarındaki büyük gelişme, aydınlatılmış onamın şart olduğu ve halen kullanılmakta olan şeklinin dahi yetersiz olabileceği konusunu gündeme getirmiştir (25). Adli genetik alanında geniş çapta kullanılan yeni teknikler, risk oluşturabilecek nitelik göstermektedir. Özellikle tek nokta mutasyonların (SNP) araştırmalarının yaygın olarak kullanılması ile kişilerin fiziksel özellikleri hakkında bilgi edinmek mümkün olmaktadır. Göz rengi, saç rengi, saç özellikleri, deri pigmentasyonu gibi özellikler bugün rahatlıkla ve yüksek doğrulukta belirlenebilmekte ve adli olgu aydınlatmada kullanılabilir (26, 27) Biyometrik veriler olarak da ifade edilen fizyonomik görüntüler, kişinin kimliklendirilmesini sağlayan veri olarak tanımlanır (23). Davranış genetiği konusuna bakıldığında, bu alanda da yakın gelecekte ileri derecede özel verilere ulaşılacağı kesindir.

Buna ek olarak, adli genomik çalışmaları ile günümüzde tüm genomun kısa bir sürede incelenmesi olası olduğundan, bir kişi hakkında çok fazla genetik veri anlamına gelmektedir. Söz konusu verilerin çok çeşitli avantajları sayılabilir. Örneğin kişilerin aile bağlarının

tespiti artık yüksek oranlarda bu teknolojilerin kullanımı ile mümkün olabilmektedir (28). Ancak söz konusu verilere ulaşım açık olduğundan, halen rutin olarak kullanılan STR ler gibi risksiz değildir.

### **Moleküler otopsi**

Adli Genetik laboratuvarlarının etkinlik alanı içerisine post-mortem DNA analizleri de girmektedir. Adli Otopside, kimliklendirme için biyolojik örnek alınmakta ve DNA analizleri gerçekleştirilebilmektedir. Sonuca ulaşabilmek için karşılaştırma materyali olarak bağlantılı olan kişilerden de örnek gerekmektedir (29). Bu durumda tarif edilmiş olan onam istenmektedir.

Buna ek olarak, günümüzde, uluslararası laboratuvarlarda, etyolojisi açıklanamayan veya ani ölümlerde, ölümün nedeninin ve/veya şeklinin belirlenmesine yardımcı olan "moleküler otopsi" gerçekleştirilebilmektedir. Bu çalışma genetik incelemelere dayanır (30). Söz konusu genetik incelemeler kimliklendirmede kullanılanlardan farklı olup, kişinin fizyolojisi ve metabolik yolları ile ilgili bilgileri açığa çıkartabilen belirteçlerdir. Bu yolla, ölen kişi için önemli olmasa da aile bireylerinin özel DNA verileri de açığa çıkmış olmakta, genomların paylaşımına dayalı olarak da aile bireyleri riskli konuma gelebilmektedir. Her ne kadar bu şekilde dile getirildiğinde negatif bir durum olarak değerlendirilebilse de, anılan verilerin gerçek anlamda yararlı olma durumları da söz konusudur. Şöyle ki: Adli tıbbi incelemenin hedefi ölüm nedeninin altında yatan bir hastalığa bağlanıp bağlanamayacağını, herhangi bir yasal çıkarım olup olmadığı veya ölüm nedeninin doğal olup olmadığını belirlemektir. Bu bağlamda ölüm nedeninin genetik şekli hakkında aileye bilgi vermek adli tıp sorumluluklarının bir parçası değildir. Ancak ölüm nedeni genetik bir duruma atfedilebiliyorsa, akrabaların yüksek risk altında olabileceğinin ve gerekli durumlarda tedavi edilebileceklerinin bilgisi çok önemlidir. Bu nedenle, otopsi ölüm nedenini belirlemenin ötesinde, aile üyelerinin genetik hastalığı geliştirme riskini de ortaya koyabilir. Otopsi incelemeleri için genellikle bilgilendirilmiş onam gerekli değildir. Ancak ölen kişinin yakınlarının elde edilecek bulgulardan yararlanabileceği düşünüldüğünde (31), bu bilginin aile üyelerine sağlanması yoluyla ciddi zararların önlenebileceği konusu değerlendirilmelidir.



Bu durumda konu ile ilgili onamın farklılaşması söz konusu olacaktır. Post-mortem çalışmalarda sözü edilen her şey dışında onam ile ilgili, numune bütünlüğü, yasal gözetim ve dokuların saklanması/tutulması konuları da gündeme gelmektedir. Ancak henüz uluslararası düzeyde bu konu ile ilgili gelişmeler halen inceleme aşamasındadır (32)

Teknolojik gelişmelerin bugünkü düzeyde kalmayacağı, gelişeceği ve gelecekte ileri düzeye varabileceği kesindir (33). Bu nedenle, halen adli genetik laboratuvarlarınınca düzenlenmiş olan aydınlatılmış onamların, gelişmeleri takip ile yakın gelecekte detaylandırılması gerekecektir. Bu bağlamda mahremiyet ve güvenliğin ve ayrıca anonimitenin sağlanabilmesi şarttır. Ancak yukarıda da ifade edildiği gibi, verilerin fazlalığı durumunda anonimiteyi sağlamak oldukça güç olacaktır (19).

Sonuç olarak yakın gelecekte aydınlatılmış onam süreçlerinin adli genetik laboratuvarlarında tekrar gözden geçirilmesi ve detaylandırılması gerektiği yadsınamaz bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır. Söz konusu detaylandırmanın kolay olmayacağı, gerek kişinin anlayabilmesi gerekse adalet mekanizmasının adapte olması bir süreç gerektirecektir. Detaylandırılmış olan onamlar kişiler temelinde uyarlanabilse de kitlesel felaketler gibi kaotik ortamlarda büyük sorunlarla karşılaşılacağı da başka bir gerçektir. Her durumda, adli genetik ilgilerinin bu konuya eğilmeleri gerektiği konusunu gündeme getirmek önemlidir. Ancak bu şekilde bireyler korunabilir, kişiliklerine saygı duyulur ve aynı zamanda adalet mekanizmasına da doğru biçimde destek verilmiş olur.

**Received/Geliş Tarihi:** 31.03.2023

**Accepted/Kabul Tarihi:** 24.04.2023

## Kaynaklar

- Young DR, Hooker DT, Freeberg FE. Informed Consent Documents: Increasing Comprehension by Reducing Reading Level. *IRB: Ethics and Human Research*. 1990;12(3):1. doi:https://doi.org/10.2307/3564107
- Ersoy N. Aydınlatılmış Onam Öğretisinin Gelişimi. *TKlin Tıbbi Etik*; 1995:1-15.
- Kuner C, Zomignani Barboza J, Jasmontaite L, Marelli M. *Handbook on Data Protection in Humanitarian Action - Second Edition*. International Committee of the Red Cross; 2020.
- Budowle B, Sajantila A. Revisiting informed consent in forensic genomics in light of current technologies and the times. *International Journal of Legal Medicine*. 2023;137(2). doi:https://doi.org/10.1007/s00414-023-02947-w
- Bazzano LA, Durant J, Brantley PR. A Modern History of Informed Consent and the Role of Key Information. *The Ochsner Journal*. 2021;21(1):81-85. doi:https://doi.org/10.31486/toj.19.0105
- Mohr v Williams. 95 Minn 261, 104 NW 12 (1905). Case.law. <https://cite.case.law/minn/95/261/>
- Schoendorff v. Society of New York Hosp., 105 N.E. 92, 93 (1914). <https://biotech.law.lsu.edu/cases/consent/schoendorff.htm>
- Kınlı O, Yeneroğlu E. İnsanlık Suçunun Siyaseten İnşası: Nürnberg ve Mirası. *Kebikec: İnsan Bilimleri İcin Kaynak Arastırmalı Dergisi* 48 2019.
- Salgo v Leland Stanford, Jr University Board of Trustees. 17045(154 Cal App 2d 560, 317 P2d 170 1957).
- World Medical Association Inc. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Journal of the Indian Medical Association*. 2009;107(6):403-405.
- Department of Health, Education, and Welfare, National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *The Journal of the American College of Dentists*. 2014;81(3):4-13.
- Gülen M. Tıbbi Müdahalelerde Aydınlatılmış Onam. *Türkiye Barolar Birliği Dergisi*. 2020;32:187-218.
- T.C. Resmi Gazete. İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi 2004.
- Türk Medeni Kanunu <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.4721.pdf>
- Turan N, Koç S. Beden Muayenesi ve Aydınlatılmış Onam. *Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi Dergisi*. 2011;19(2):114-125.
- Tapan B, Güven T, Gayef A, Alıcı S, Kalsoğlu EA. Evaluating the Efficiency of the Informed Consent Forms of the Patient Files Which Were Notified of Erroneous Medical Intervention. *Br J Med Health Res*. 2019;4(11):26-37.
- Yarborough M. Rescuing Informed Consent: How the new "Key Information" and "Reasonable Person" Provisions in the Revised U.S. Common Rule open the door to long Overdue Informed Consent Disclosure Improvements and why we need to walk Through that door. *Science and Engineering Ethics*. 2019;26(3):1423-1443. doi:https://doi.org/10.1007/s11948-019-00170-8
- Sugarman J. Examining Provisions Related to Consent in the Revised Common Rule. *The American Journal of Bioethics*. 2017;17(7):22-26. doi:https://doi.org/10.1080/15265161.2017.1329483
- Kraft SA, Porter KM, Shah SK, Wilfond BS. Comprehension and Choice Under the Revised Common Rule: Improving Informed Consent by Offering Reasons Why Some Enroll in Research and Others Do Not. *The American Journal of Bioethics*. 2017;17(7):53-55. doi:https://doi.org/10.1080/15265161.2017.1328535
- Hekimlik Meslek Etiği Kuralları Türk Tabipler Birliği Yayınları 2012 s. 14-15



- [https://www.ttb.org.tr/kutuphane/h\\_etikkural.pdf](https://www.ttb.org.tr/kutuphane/h_etikkural.pdf)
21. Help Me Understand Genetics. National Institutes of Health U.S. National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/>
  22. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Council of International Organisations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2016/08/International\\_Ethical\\_Guidelines\\_for\\_Biomedical\\_Research\\_Involving\\_Human\\_Subjects.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2016/08/International_Ethical_Guidelines_for_Biomedical_Research_Involving_Human_Subjects.pdf)
  23. Özkan O. T.C. Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Özel Hukuk Anabilim Dalı Kişisel Verilerin Korunması Yüksek Lisans Tezi Ankara - 2020.
  24. Kişisel Verilerin Korunması Kanunu: 6698.; 2014. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.6698.pdf>
  25. Bianchi L, Lio P. Forensic DNA and Bioinformatics. *Briefings in Bioinformatics*. 2006;8(2):117-128. doi:<https://doi.org/10.1093/bib/bbm006>
  26. Kayser M, Schneider PM. DNA-based prediction of human externally visible characteristics in forensics: Motivations, scientific challenges, and ethical considerations. *Forensic Science International: Genetics*. 2009;3(3):154-161. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2009.01.012>
  27. Walsh S, Liu F, Ballantyne KN, van Oven M, Lao O, Kayser M. IrisPlex: a sensitive DNA tool for accurate prediction of blue and brown eye colour in the absence of ancestry information. *Forensic Science International: Genetics*. 2011;5(3):170-180. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2010.02.004>
  28. Kayser M. Forensic DNA Phenotyping: Predicting human appearance from crime scene material for investigative purposes. *Forensic Science International: Genetics*. 2015;18:33-48. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2015.02.003>
  29. Ackerman MJ, Siu BL, Sturmer WQ. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *ACC Current Journal Review*. 2002;11(2):88. doi:[https://doi.org/10.1016/s1062-1458\(02\)00588-3](https://doi.org/10.1016/s1062-1458(02)00588-3)
  30. Fellmann F, van El CG, Charron P, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *European Journal of Human Genetics*. 2019;27(12):1763-1773. doi:<https://doi.org/10.1038/s41431-019-0445-y>
  31. Barton DE, Claustres M, Kozich V, et al. Reply to Sajantila and Budowle. *European Journal of Human Genetics*. 2015;24(3):330-330. doi:<https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.290>
  32. Department of Science and Technology Republic of South Africa, Academy of Science of South Africa. Human Genetics and Genomics in South Africa: Ethical, Legal and Social Implications. 2018.



# Sağlıkta Mobbingin Tükenmişliğe Etkisi: Bir Meta Analiz Çalışması

## The Effect of Mobbing in Health on Burnout: A Meta Analysis Study

Feyzi ÖZEK<sup>1</sup>, Yunus ADIGÜZEL<sup>2</sup>, Ömer KARATAŞ<sup>3</sup>,  
Emel Hülya YÜKSELOĞLU<sup>3</sup>, İtir ERKAN<sup>4</sup>

FÖ: 0000-0002-1744-1385 YA: 0000-0003-2953-8544 ÖK: 0000-0002-1170-7509 EHY: 0000-0003-2009-6065  
IE: 0000-0002-5902-1936

<sup>1</sup> Bahat Sağlık Grubu BHT Clinic, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul 29 Mayıs Üni. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Yönetim Bilişim Sistemleri Bölümü İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Sağlık çalışanlarında zamanla meydana gelen ve yaşam kalitesindeki bozulmalarla başlayan tükenmişlik süreci, zamanla kişilerin motivasyonunu olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada da sağlık çalışanlarında, mobbing olgusunun tükenmişlik üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu amaçla YÖK Ulusal Tez Merkezi, DergiPark ve Google Akademik veri tabanlarında 2010-2019 yılları arasında yapılmış çalışmalar “psikolojik şiddet”, “mobbing”, “işyeri şiddeti”, “tükenmişlik”, “yıldırma”, “sağlık”, “sağlık çalışanları”, anahtar kelimeleri kullanılarak tarama yapılmıştır.

**Bulgular:** Detaylı tarama sonucunda ulaşılan makale ve tezlerden içerik açısından uygun ve yeterli istatistik veriye sahip olduğu tespit edilen 4 araştırma analiz edilmiştir. Çalışmada, The Comprehensive Meta Analysis Software (CMA) programı kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçları arasında heterojenlik olup olmadığını belirlemek için kullanılan Q istatistiğinin sonucuna göre sabit etki modeli seçilmiştir. Çalışmada, yayınlanma yanlılığının test edilmesi amacıyla funnel plot grafiği ve Begg-Mazumdar Sıra korelasyon analiz sonuçları kullanılmıştır. Bu araştırma sonucunda sağlık çalışanlarında mobbing ve tükenmişliğe lehine sabit etkiler ( $d=0,198$ ) modeline göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir etki büyüklüğü bulunmaktadır.

**Sonuç:** Araştırma sonucunda çalışanların psikolojik şiddetle başlayan süreçte zamanla tükenmişlik yaşamalarının kaçınılmaz olduğu, mobbing ve tükenmişlik arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** mobbing, tükenmişlik, sağlık çalışanları

### Abstract

**Aim:** The burnout process, which occurs over time in health-care professionals and starts with deterioration in the quality of life, negatively affects people's motivation over time. This study investigates the effect of mobbing on burnout in healthcare professionals.

**Materials and Methods:** The conducted literature search includes “psychological violence,” “mobbing,” “workplace violence,” “burnout,” “intimidation,” “health,” and “healthcare professionals” in The Council of Higher Education National Thesis Center, DergiPark, and Google Scholar, from 2010 to 2019.

**Results:** From the articles and theses reached as a result of detailed scanning, four studies were found appropriate and sufficient with statistical data to be analyzed in terms of content. Comprehensive Meta-Analysis Software (CMA) has opted for research in the study. The fixed effect model is chosen according to the result of the Q statistic used to determine whether there is heterogeneity among the study results. The study uses the funnel plot graph and Begg-Mazumdar Rank correlation analysis results to test publication bias. Consequently, according to the fixed effects model ( $d=0,198$ ), there is a statistically significant size in favor of mobbing and burnout in healthcare workers.

**Conclusion:** As a result of the research, it has been determined that it is inevitable for employees to experience burnout over time in the process that starts with psychological violence, and thereby, there is a positive and significant relationship between mobbing and burnout.

**Keywords:** mobbing, burnout, healthcare professionals





## GİRİŞ

Mobbing, bir veya daha fazla kişi tarafından, diğer bir kişiye sistematik olarak yapılan yöneltilen, etik olmayan davranışlardır. İşyerinde çalışanların, diğer bir çalışanın veya çalışanları rahatsız edici, ahlak dışı sistematik söz ve eylemlerle taciz ettikleri, psikolojik şiddet uyguladıkları bir süreçtir. Amaçlanan ise hedef alınan kişinin, kendi rızası veya başka sebeplerle o iş yerinden uzaklaştırılmasıdır. Tüm sektörlerde karşılaşılabilen bir sorun olan mobbing davranışı, çalışma ortamında gerilim duygusuna neden olan, çalışanların iş memnuniyeti ve çalışma performansını düşüren, bu davranışların sürekli olarak görülmesi durumundaysa da bireyin işe karşı bıkkınlık, yılgınlık, kayıtsızlık, işten ayrılma eğilimi ve verim düşüşü gibi belirtiler göstermesiyle, iş tükenmişliğinin yaşanmasında tetikleyici ve etkili bir role sahip olmaktadır (1,2). Mobbing ve tükenmişlik olgusu, hem mobbing mağdurlarını hem de örgüt yapısının sosyal ve ekonomik açıdan zarara uğratılmasına neden olan sorunlar bütünüdür (3).

Örgüt içi gerilim ve çatışma ikliminin oluşmasına neden olan tüm psikolojik etkenlerin birleşimi sonucunda ortaya çıkan mobbing örgüt sağlığını da olumsuz etkilemektedir. Özet olarak mobbing kavramı, çalışanların iş doyumunu ve çalışma barışını olumsuz yönde etkileyen örgütsel bir sorun olarak ele alınmaktadır. Mobbing olgusu, kişileri rahatsız eden davranışlarla ortaya çıkan zaman geçtikçe de önüne geçilmez ise kişilere acı veren ve olayların bir sarmal yapıyla hız kazandığı süreçtir. Ancak unutulmaması gereken bir nokta ise mobbing davranışlarının, kişiler tarafından izin verildiği ölçüde sürdürülebilir olmasıdır. Mobbing mağduru kişiye zarar vermeyle başlayan bu süreç, ağır sonuçlara ulaşmadan, kendi içerisinde bulunan çeşitli aşamalarda da önlenebilir (4,5).

Tükenmişlik kavramı ilk kez 1974 yılında Alman psikolog olan Herbert Freudenberger tarafından, çalışma ortamında yaşanan yıpranma, enerji ve isteklerde azalma, başarısızlık ve kişiler tarafından karşılanamayan taleplerin de neden olduğu yüke bağlı olarak kişinin içsel kaynaklarındaki tükenme duygusu hissetmesi olarak tanımlanmıştır (6). Tükenmişliği etkileyen faktörler, iki gruba ayrılabilir. Bunlar: Bireysel (kaygılı kişilik özelliği, insani ilişkilerde aşırı hassasiyet, bireyin özgüven eksikliği. gibi) ve örgütsel faktörler (uzun mesai saatleri, iş yükü fazlalığı, haksız rekabet, yönetsel sorunlar. gibi). Örgütsel yapıdan kaynaklı faktörler, bireysel yani kişisel faktörlerle karşılaştırıldığında daha fazla tükenmişlik

olgusu ile ilişkilidir. Tükenmişlik sendromu, bir anlık meydana gelen bir durumun da ötesinde zamanla oluşan, sinsice ilerleyen belirtilerden meydana gelmektedir. Bu belirtilerin, yeterince dikkate alınmayıp göz ardı edilmesiyle onun zamanla ilerlemesine ve geri dönülemez bir seviyeye ulaşmasına neden olur. Kişiden kişiye bazı farklılıklar gösterse de tükenmişlik genel olarak fiziksel, psikolojik ve davranışsal belirtiler şeklinde görülebilir (7).

Mobbing ve tükenmişlik; özellikle sağlık çalışanlarını fiziksel, duygusal ve psikolojik yönden olumsuz etkileyen iki olgudur. Çalışma ortamı ve şartlarının zorluğu, uzun çalışma saatleri, zaman kısıtlılığı, personel yetersizliği gibi sorunlar tükenmişliği neden olabilir (8-10).

Mobbingin bulunduğu kurumlarda, mağdur tarafından örgütsel kurallar dikkate alınmamaya başlanır ve bu kurallar bağlayıcılığını kaybeder. Bu süreçten sonra mağdur, örgüte ait norm ve kurallara eskisi kadar itibar etmemeye başlar. Mobbingin neden olduğu örgütsel normsuzluk etkeni, mağdurun bireysel değerleri ile örgütsel değerler arasında dikkate değer bir farklılaşmayı da tetikler (11,12). Mobbing davranışları, kuruluşlardaki örgüt yapısını, olumsuz bir şekilde ve geniş çapta etkileme potansiyeline sahiptir. Kuruluşlarda oluşan anlaşmazlıklar, şirket kültürünün zarar görmesi, stres, düşük moral ve çalışanların üretkenliklerinin sınırlandırılması gibi etkenler örgüt yapısını olumsuz etkilemektedir. Ayrıca bu süreç, örgütlerin ekonomik açıdan da zarar görmesine sebep olur. Çalışanların artan hastalık izinleri, personel devir hızındaki artışlar, ödenen tazminatlar, verim düşüklüğü, erken emeklilik, dava masrafları ve personel maliyetlerindeki artış gibi etkenler kurum bütçesini olumsuz etkilemektedir (13,14).

Mobbing sürecinden sadece mağdurlar etkilenmez. Aynı zamanda ekip çalışması bozulur ve bu süreçte verimlilik azalır. Bununla birlikte kilit noktalarındaki çalışanların aniden kurumdan ayrılmasıyla kurumdaki örgüt yapısı temelden etkilenir. Çalışma ortamında mağdura yönelik yapılan psikolojik saldırılara şahit olan bireyler arasında gittikçe artan ve yoğunlaşan endişeler kronik düzeyde ortaya çıkıp, zamanla bütün örgütü etkisi altına almaktadır (15,16).

Yapılan literatür taramasında Türkiye'de sadece sağlık çalışanlarının bütüncül bir şekilde ele alınarak oluşturulan ve mobbing ile tükenmişlik ilişkisinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasına rastlanmamıştır. Bu alanda yapılmış ilk meta-analiz çalışması olması açısından

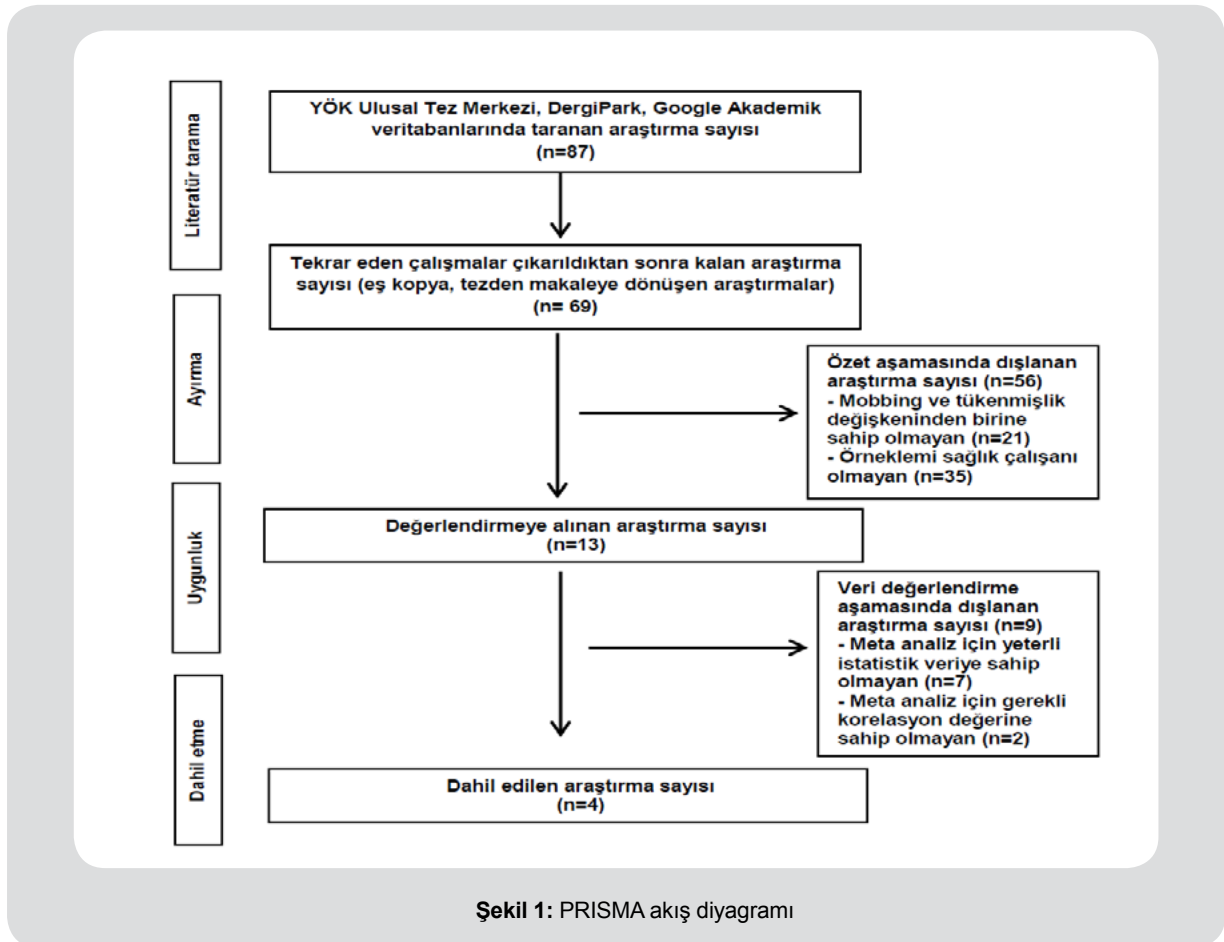
önemlidir. Bu araştırmanın amacı, sağlık çalışanlarının maruz kaldığı mobbing ve tükenmişlik olgularının incelenmesinin yanı sıra bu olgular arasındaki ilişki boyutlarının da ortaya çıkarılmasını sağlamaktır. Bu konuda yapılmış çalışmalardan elde edilen bulgular istatistiksel açıdan analiz edilerek yorumlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma, sağlık çalışanlarının mobbinge maruz kalma durumları ile tükenmişlik ilişkisini ayrıca sonuçların, sentezleme yöntemlerinden biri olan meta-analiz yöntemiyle ele alınmıştır. Çalışma 2010-2019 tarihleri arasında yayınlanan lisansüstü tezlerini ve bilimsel makaleleri kapsamaktadır. Konuya ilişkin yapılmış çalışmalara ulaşmak için YÖK Ulusal Tez Merkezi, Dergi Park Akademik ve Google Akademik veri tabanları kullanılmıştır. Tarama yapılırken “psikolojik şiddet”, “mobbing”, “işyeri şiddeti”, “tükenmişlik”, “yıldırma”,

“sağlık”, “sağlık çalışanları”, anahtar kelimeleri kullanılarak çalışma detaylı bir perspektifle sunulmak istenmiştir. Anahtar sözcüklerin seçimi araştırılan çalışmanın başlığında ve özet bölümlerinde ya tek tek ya da ikili, üçlü kombinasyonlar halinde tarama yöntemi uygulanarak yapılmıştır. Çalışmanın kapsamı oluşturulurken amaçlanan, mobbingin tükenmişliğe etkisinin hangi düzeyde olduğunun belirlenmesidir.

Araştırma seçiminde, mobbing ve tükenmişlik kavramlarının yanı sıra dikkat edilen en önemli husus bu davranışlara maruz kalan kişilerin sağlık çalışanı olması gerekmektedir. Çünkü bu çalışma sağlık çalışanlarına odaklanmaktadır. Çalışma verilerinin seçiminde tezden makaleye dönüştürülmüş ise tekrar eden çalışmalar araştırmaya dâhil edilmemiştir. Araştırmada kalite değerlendirilmesi yapılmış ve elde edilen çalışmalar meta analiz yöntemi ile analiz edilmiştir. Çalışma verilerinin meta analizinin düzenlenmesinde Microsoft Excel, bu verilerin hazırlanmasında ise



Tablo 1: Çalışmasında analiz edilen araştırmaların bilgileri

	Çalışma Adı	Yazar	Yayın Yılı	Yayın Türü	N	Tükenmişlik Ölçeği	Yıldırma Ölçeği	KDP*
1	Örgütlerde yıldırma davranışları, personelin tükenmişlik düzeyleri ve kişilik özellikleri arasındaki ilişkiler (17)	Yılmaz	2013	Yüksek Lisans Tezi	69	Maslach Tükenmişlik Ölçeği	Leymann Yıldırma Ölçeği	10
2	İş ortamında şiddet, tükenmişlik ve iş tatmini ilişkileri: sağlık çalışanları üzerinde bir araştırma (18)	Nart	2014	Makale	213	Maslach Tükenmişlik Ölçeği	İşyeri Şiddeti Ölçeği	10
3	Mobbing (yıldırma) davranışının tıbbi sekreterlerin tükenmişliği üzerine etkisi (19)	Çakıroğlu ve Tengilimoğlu	2014	Makale	119	Maslach Tükenmişlik Ölçeği	Leymann Yıldırma Ölçeği	10
4	Asistan hekimlerin tükenmişlik ve mobbing düzeylerinin incelenmesi (20)	Dikmetaş ve ark.	2011	Makale	270	Maslach Tükenmişlik Ölçeği	Leymann Yıldırma Ölçeği	11

\* KDP: Kalite Değerlendirme Puanı, Polit ve Beck (21) tarafından belirlenen 12 soru araştırmacıların herbiri tarafından ayrı olarak değerlendirilmiş ve maddeyi karşılama durumunda "1 puan", karşılamadığı durumda "0 puan" değeri verilmiş olup, 12 puan üzerinden alınan puan belirtilmiştir.

Comprehensive Meta Analysis Software (CMA) istatistik programı kullanılmıştır. CMA programı ile her bir çalışmaya ait etki büyüklüğü, varyans ve grup karşılaştırmaları yapılmıştır. Araştırma verilerinin seçimi ve toplanması için veri kodlama formu hazırlanmıştır. Veri kodlama formu her bir bireysel çalışma için gerekli istatistiksel verileri ve çalışma özelliklerini (örneklem, yöntem, ölçüm aracı, yayın türü vb.) elde etmek için kullanılmıştır. Her bir çalışma için yazar ismi, yayın başlığı, türü, yılı, çalışma yapılan kurum, örneklem büyüklüğü, çalışmanın yapıldığı il, tükenmişliğin ölçümü için hangi ölçeğin kullanıldığı ve mobbing mağduru olmaya göre tükenmişlik düzeyi özellikleri (standart sapma, örneklem büyüklüğü vb.) kodlanmıştır. Veri analizindeki adımlar şu şekildedir:

- Meta-analizin yapılacağı uygun model (sabit etki ya da rastgele etkiler) seçildi,
- Ortalama etki büyüklüğü değeri hesaplandı,
- Çalışmalar arası heterojen bir dağılım olup olmadığı test edildi,
- Orman grafiği (forest plot) incelendi,
- Huni grafiği (funnel plot) ve yayım yanlılığı incelendi,
- Yayım yanlılığını kontrol etmek ve düzeltmek için analizler yapıldı.

## BULGULAR

Bu çalışma kapsamında 2010-2019 yılları arasında sağlıkta mobbing ve tükenmişlik konusunda yayınlanmış araştırmalar incelendiğinde toplam 87 yayına ulaşılmıştır. Bu çalışmalar dahil etme ve dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak incelenmiştir. Buna göre tekrar eden çalışmalar ve örneklemi araştırma kapsamında olmayan ve meta analiz yöntemi için yeterli veriye sahip olmayan çalışmalar dışlanmıştır. Eleme sonucu kalan 4 çalışmanın tam metni iki bağımsız araştırmacı tarafından incelenmiştir. Çalışmaların seçimindeki akış diyagramı Şekil 1'de verilmiştir. Meta analizi yapılan çalışmaların toplam örneklem büyüklüğü 671 olup, bilgileri Tablo 1'de yer almaktadır. Araştırmaların standart hata ve Fisher's Z değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Analize dahil edilen çalışmalar homojen dağılımlı ise sabit etkiler modeli, heterojen dağılımlı ise de rastgele etkiler modeli değeri kullanılmalıdır (22). Buna göre mobbingin tükenmişliğe etkisinin belirlenmesi için meta analize dâhil edilen çalışmaların homojen olduğu tespit edildiğinden ( $Q=1.981; p=0.576 > 0.05$ ), sabit etkiler modeli tercih edilmiştir. Run Analyses yöntemi kullanılarak yapılan analizde ortalama etki büyüklüğü (0.198), z değeri 5.086 çıktığı ve bu değer 1.96'dan büyük olduğu için  $p=0.05$  düzeyinde

**Tablo 2:** Araştırmaların Standart hata ve Fisher's Z değerleri

	Yazar	Korelasyon	Örnek sayısı	Korelasyon	Standart hata	Fisher Z	Standart hata
1	Yılmaz	0,299	71	0,299	0,110	0,308	0,121
2	Nart	0,130	213	0,130	0,068	0,131	0,069
3	Çakıroğlu ve Tengilimoğlu	0,234	119	0,234	0,088	0,238	0,093
4	Dikmetaş ve ark.	0,202	270	0,202	0,059	0,205	0,061

istatistiksel olarak anlamlıdır.

Heterojenlik analizi olarak orman grafiğine (forest plot) baktığımızda sabit etki modeline dayalı olarak 0.198 olarak hesaplanan etki modelinin yatay çizgide yer aldığı noktaya bir elmas sembolünün yerleştirildiği görülmektedir. 4 çalışmadan sadece 1 tanesi sol tarafta olduğu için bu çalışmada heterojenliğin çok az olduğu, genel olarak homojen olduğudur. Bu sonuç seçimi yapılan çalışmaların sağlıkta mobbing ve tükenmişlik üzerine yakın sonuçlar verdiğini göstermektedir (Şekil 2).

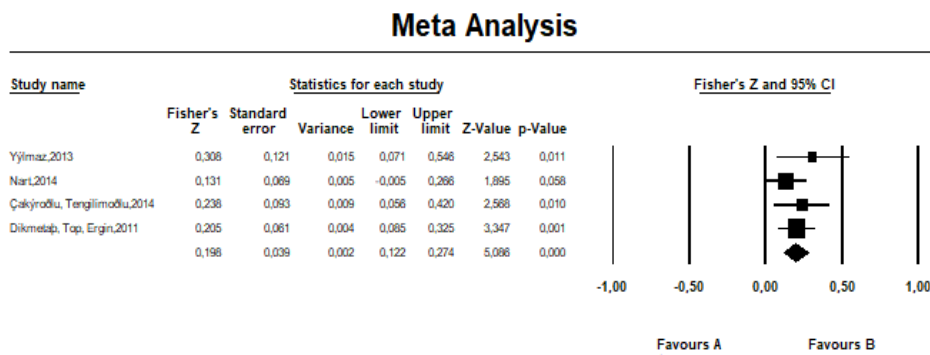
Meta-analizde yayın yanlılığının test etmek amacıyla kullanılan Funnel plot (huni grafiği) diyagramı Şekil 3'te gösterilmiştir. Buna göre çalışmaların değerlerinin ortalama etki büyüklüğünün değeri etrafında simetrik olarak dağıldığı görülmektedir.

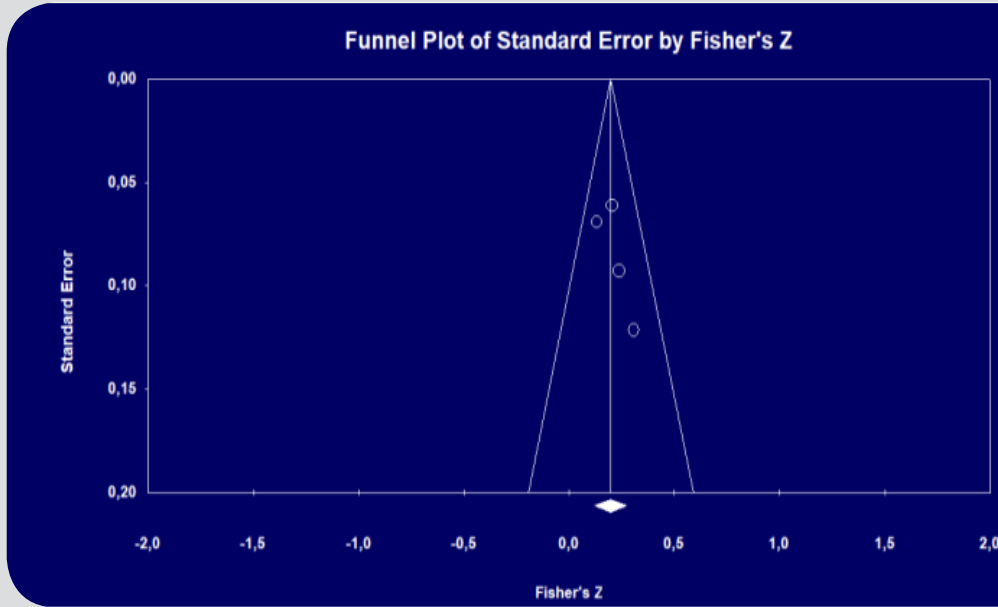
Yanlılıkla ilgili değerlendirmede Begg-Mazumdar Sıra

Korelasyonu kullanılmaktadır. Korelasyonda Tau katsayısının 1,00'a yakın olması ayrıca iki kuyruklu olarak belirtilen p değerinin anlamlı bir fark oluşturmaması yani bu değer 0,05' den büyük olması beklenmektedir (22). Çalışmada Tau katsayısı 0,50 ve p=0,30 bulunduğundan bu çalışmada yayın yanlılığı olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca Begg-Mazumdar Sıra Korelasyonu ile bakıldığında p değeri 0.05 ten büyük olduğu için ilgili veri setinde yayım yanlılığı olmadığını göstermektedir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda bilimsel araştırmalar sonucu elde edilen çok sayıda bilgi akışının olması, yapılan araştırmalarda özellikle de araştırmacılara, bir konu hakkında kesin tahminde bulunabilme fırsatı verme ve bu tah-

**Şekil 2.** Çalışmada kullanılan orman grafiği



Şekil 3. Çalışmada kullanılan etki büyüklük verilerinin huni grafiği

minlerin daha doğru ve güçlü olmasını sağlaması açısından meta analiz çalışmalarının hem önemi hem de kullanımının giderek artmasına neden olmuştur (23). Aslında meta analiz özetle, benzer konuların ele alındığı birbirinden bağımsız çalışma verilerinin tek bir havuzda toplandığı ve bu verilerle güçlü bir genel yargıya ulaşılması olarak açıklanabilir. Bu sayede bulunan sonuç ışığında, araştırmacı genel bir çerçeve sunma olanağına sahip olabilir. Meta-analiz yöntemi, yapılan çalışmaların etki büyüklüklerinin hesaplanmasında matematiksel formüllere ihtiyaç duyduğundan, analize dâhil edilecek verilerin kesinlikle nicel olması gerekmektedir. Bundan dolayı meta-analizin, nitel verilerle yapılması mümkün değildir. Çünkü yapılan analiz sonucunda elde edilen ve etki büyüklüğü katsayısı olarak karşımıza çıkan ifade nicel bir bulgudur (24). Meta analiz yönteminin en temel amaçlarından biri de sağlık hizmet sunucuları tarafından verilen hizmetin daha etkin olabilmesi için, alanda ulaşılan verilerin birleştirilmesi ile daha doğru ve geçerli sonuçlara ulaşılması süreci olarak gösterilebilir. Diğer bir nedeni ise elde edilen sonuçlar ışığında gelecekteki çalışmalara katkı sağlaması ve uygun politikaların belirlenmesinde aktif rol almasıdır (25).

Meta analizde kısıtlılık olarak yayın yan tutması gösterilebilir. Çünkü analize yayınlanmış çalışmaların dâhil

edilmesinde veya yayınlanma aşamasında ise çalışmaya daha anlamlı sonuçlar veren çalışmaların seçimi, yan tutma olasılığını ortaya çıkarmaktadır. Bu araştırmada konu edilen sağlık çalışanlarının mobbing ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerinin hem etkinliği hem de yönü gibi çalışmalar dikkate alındığında genellikle araştırmacılar tarafından istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar sunan çalışmaların yayınlanma eğiliminin görülmesine karşın istatistiksel açıdan anlamlı olmayan çalışmaların ise yayınlanmaması yönünde bir eğilimin gösterilmesi, kısıtlılık olarak ele alınabilir.

2010 ve 2019 yılları arasında yapılan literatür taramasında, sağlık çalışanlarının mobbing ile tükenmişlik değişkenlerinin incelendiği uygun korelasyon ve yeterli veriye sahip 4 çalışma (3 makale ve 1 yüksek lisans tezi) seçilmiştir. Araştırmaya dâhil edilen çalışmalar ağırlıklı olarak üniversite hastanelerinde yapılmış olup 2011, 2013 ve 2014 yıllarında yayınlanmıştır.

Çalışmaların bölgesel ve il bazında dağılımlarına bakıldığında, güney Marmara bölgesi, İzmir, Tokat ve Samsun'da yapılan çalışmalarda yoğunlaşma olduğu görülmektedir. Çalışmaların daha kırsal bölgelerde ve mülteci yoğunluğunun fazla olduğu lokasyonlarda yapılması durumunda, farklı sonuçların elde edilebileceği düşünülmektedir. Zor şartlarda çalışan sağlık



çalışanlarının, bölgesel ve yöresel problemlerin de etkisiyle daha fazla mobbing ve tükenmişlik yaşayabilme riski bulunmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, meta analize dâhil edilebilecek farklı bölgelerdeki çalışmaların yapılması durumunda, sağlık çalışanlarının daha yüksek düzeyde mobbing ve tükenmişlik yaşayacağı düşünülmektedir.

Meta Analize dahil edilen 4 çalışmadaki toplam örneklem büyüklüğü 671 olarak tespit edilmiştir. Buna göre etki büyüklüğü Fisher's Z ile analiz edilmiş olup çalışmanın etki büyüklüğü ortalaması 0,19' dur. Çalışmalarda mobbing durumunu ölçmek amacıyla Leymann Yıldırma Ölçeği ve İş Yerinde Psikolojik Şiddet (Mobbing) Ölçeğinin, tükenmişlik durumunu ölçmek amacıyla Maslach Tükenmişlik Ölçeği kullanıldığı görülmektedir.

Bu çalışmanın homojen, anlamlı olduğu ve yayın yanlılığının olmadığı tespit edilmesinden dolayı, heterojenliği gidermede yardımcı olunan ANOVA analizleri ve alt grup analizleri yapılmamıştır.

Dikmetaş ve ark.'nın 2011 yılında yayınladıkları "Asistan Hekimlerin Tükenmişlik ve Mobbing Düzeylerinin İncelenmesi" başlıklı çalışmada Samsun ilinde görevli 270 asistan hekimin tükenmişlik düzeyleri Maslach Tükenmişlik Ölçeği, mobbing düzeyleri ise Leymann'ın Psikolojik Terör Envanteri ile ölçülmüştür. Veri analizinde t testi, F testi, regresyon analizi ve tanımlayıcı istatistiklerden yararlanılmıştır. Araştırma sonucunda asistan hekimlerin mobbing düzeyi 1,87; duygusal tükenme düzeyi 2,99; duyarsızlaşma düzeyi 2,95 ve kişisel başarı düzeyi 2,94 olarak bulunmuştur. Mobbing ve tükenmişlik düzeylerinin asistan hekimlerin tıp alanlarına göre anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca çalışmada mobbing, duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı arasında ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Mobbing düzeyinin tükenmişliğin üç boyutunu (duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı) anlamlı olarak etkilediği belirlenmiştir (20).

2013 yılında Yılmaz tarafından yayınlanan "Örgütlerde yıldırma davranışları, personelin tükenmişlik düzeyleri ve kişilik özellikleri arasındaki ilişkiler" başlıklı yüksek lisans çalışmasında Tokat Acil ve Afetlerde Sağlık Hizmetleri Müdürlüğü bünyesinde çalışan ve (Hekim, Acil Tıp Teknisyeni, Hemşire, Sağlık memuru, Şoför, Hizmetli gibi) farklı meslekleri icra eden toplam 69 personele tükenmişlik düzeylerini ölçmek için anke-

tuygulanmıştır. Araştırmada konu ile ilgili üç ayrı ölçek; Maslach Tükenmişlik Ölçeği, Leymann Yıldırma Ölçeği, Beş Faktör Kişilik Testi ve demografik durum formu veri toplama aracı olarak kullanılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, yıldırma davranışı ile tükenmişlik arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Benzer şekilde tükenmişlik ile dışadönüklük, geçimlilik ve sorumluluk kişilik özellikleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca tükenmişlik ile duygusal dengesizlik kişilik özelliği arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Diğer taraftan tükenmişliğin eğitim düzeyine ve yaşa göre farklılaştığı görülmektedir. Eğitim düzeyi ve yaş arttıkça tükenmenin azaldığı görülmüştür. Yıldırma davranışlarına maruz kalma düzeyinin ise demografik özelliklere göre farklılaşmadığı görülmüştür (17).

2014 yılında Çakıroğlu ve Tengilimoğlu tarafından yayınlanan araştırma evrenini Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi poliklinik, klinik, laboratuvar ve anabilim dallarında görev yapan 119 tıbbi sekreter oluşturmaktadır. Tıbbi sekreterlerin %42,1'i mobbing davranışına maruz kaldığı tespit edilmiştir. Araştırmadan elde edilen sonuçlara göre, tıbbi sekreterlerin mobbing davranışlarına çoğunluğun 2 – 5 yıl maruz kaldığı ve hasta ve hasta yakınları tarafından mobbing uygulandığı görülmüştür. Araştırmada tıbbi sekreterlerin mobbing davranışlarına verdikleri tepkiler incelendiğinde çoğunluğu mobbing davranışını yapan veya yapanları, yönetime sözlü şikayet ettiği ve mobbing davranışları sonucunda işyerinde huzursuzluk yaşadığını ifade etmiştir. Araştırmada eğitim düzeyi düşük tıbbi sekreterlerin tükenmişlik düzeyi arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu, tükenmişlik düzeyi ile mobbing arasında zayıf bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (19).

2014 yılında Nart tarafından yayınlanan bir araştırma evrenini Güney Marmara Bölgesinde görev yapan 213 sağlık çalışanı oluşturmuştur. Katılımcılara "İşyeri Şiddeti Ölçeği" ve "Maslach Tükenmişlik Ölçeği" uygulanmıştır. Araştırmada elde edilen veriler doğrultusunda, iş yerinde yaşanan sözel, psikolojik ve fiziksel şiddet olaylarının, duygusal tükenme ve duyarsızlaşma olmak üzere tükenmişliğin iki boyutu üzerinde doğrudan etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Benzer şekilde, iş yerinde yaşanan herhangi bir şiddet olayının, iş tatmini üzerinde de doğrudan etkili olduğu tespit edilmiştir (18). Bu çalışmada ele alınan

dört araştırma meta analiz yöntemi ile incelendiğinde bu iki olgu arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Kulakçı ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları araştırmada kamu çalışanı 342 ebe ve hemşirelerin tükenmişlik ile mobbing düzeyleri anket yöntemi ile araştırılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde ise SPSS 16.0 programı kullanılmıştır. Mobbing ile tükenmişliğin alt boyutları arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır (26).

Kırcı tarafından 2019 yılında yayınlanan yüksek lisans araştırmasında, acil yardım ve müdahale çalışanlarında mobbing ve tükenmişlik olgularını incelemiştir. Çalışmada ulaşılan 108 kişiye anket yöntemi uygulanmıştır. Veri analizinde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak mobbing ve tükenmişlik arasında negatif yönlü bir ilişki (-,461) bulunmuştur. Çalışmada tükenmişlik yaşayan çalışanlara mobbing uygulanmadığı, tükenmişlik yaşamayanlara mobbing uygulandığı sonucu tespit edilmiştir (27).

2018 yılında ameliyathane hemşirelerinde görülen mobbing ve tükenmişlik düzeylerinin incelendiği araştırmada 158 çalışana anket yöntemi uygulanmıştır. Veri analizinde ise SPSS 22.0 programından yararlanılmıştır. Çalışmada ameliyathane hemşirelerinin mobbingle karşılaşma sıklığıyla tükenmişlik ve alt boyutları arasında pozitif yönde, anlamlı bir ilişki(0.604) olduğu saptanmıştır (28).

Literatürde yapılan çalışmalar ışığında, mobbing ve tükenmişlik olgusunun genel olarak birbirini olumsuz etkilediği ve bu olgular arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Mobbinge maruz kalan kişilerin zamanla çaresizlik hissedip tükenmişlik yaşaması ciddi bir problemdir. Ayrıca bu iki olgu arasında doğal bir ilişki bulunmasına rağmen, alanda yapılmış çalışmalarda beklenenden daha düşük bir ilişki saptanmıştır. Bu durum mobbing mağdurlarının tükenmişlik seviyelerinin yeterince yansıtılmadığı, kişilerin bu olguyu belirli nedenlerden dolayı kimseye açıklayamaması, alanda yapılan çalışmaların daha yüzeysel ve az sayıda olmasının bir sonucu olabilir. Sağlık çalışanlarının yoğun iş temposu ve sıfır hata politikası içerisinde mobbing ile karşılaştıklarında zamanla tükenmişlik yaşaması kaçınılmazdır. Ancak bazı çalışanlar mobbing mağduru olsa da hukuki yollarla mücadele etme, teknolojik platformlarda benzer süreç yaşayanlarla dayanışma veya iş bırakma- değiştirme yöntemiyle beklenenden daha az tükenmişlik

yaşamaktadır.

Sağlıkta mobbing'in tükenmişliğe etkisi adlı meta analize dâhil edilen sınırlı sayıdaki çalışmanın yanı sıra yeterli veriye sahip yeni çalışmaların eklenmesi, pandemi sonrası sağlık çalışanlarının bu süreçte yaşadığı mobbing ve tükenmişlik olgularının da yansıtılacağı çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca sağlık çalışanlarının mobbing ve tükenmişlik yaşama riskine karşı yönetimin gerekli önlemleri alması önerilmektedir.

Received/Geliş Tarihi: 29.10.2022

Accepted/Kabul Tarihi: 24.04.2023

## KAYNAKLAR

1. Molero Jurado MDM, MartosMartínez Á, Barragán Martín AB, Simón Márquez MDM, Oropesa Ruiz NF, Sisto M, ... & Gázquez Linares JJ. Emotional Intelligence Profiles and Mobbing in Nursing: The Mediating Role of Social Support and Sensitivity to Anxiety. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 2021;11(2): 345-357.
2. Ertürk ÖGS, Yardımcıoğlu M. Mobbing Davranışları ve Tükenmişlik Üzerine Alan Araştırması. *International Journal*, 2016;2(1): 1-10.
3. Erkal EA, Naktiyok A. Örgüt Kültürü Özelliklerinin Hemşirelerin Psikolojik Taciz Algısı Üzerindeki Rolü. *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2019;23(4): 1515-1533.
4. Tınaz, P. İş Yerinde Psikolojik Taciz, Beta Yayıncılık, 3. Baskı, 2011, İstanbul.
5. Muhtaba BG, Senathip T. Workplace Mobbing and the Role of Human Resources Management. *Business Ethics and Leadership*, 2020; 4(1): 17-34.
6. Freudenberger HJ. Staff Burnout. *Journal of Social Issues*, 1974;30(1): 159-165.
7. Kaçan CY, ÖRSAL Ö. Yoğun Bakım Hemşirelerinde Tükenmişliği Etkileyen Faktörler: Sistemantik Derleme. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 2018;22(1): 25-36.
8. Hacer TY, Ali A. Burnout in Physicians Who Are Exposed to Workplace Violence. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 2020;69, 101874.
9. Patrick HA, Mukherjee U. Work Engagement: A Crosssectional Study of Employees in the Healthcare Sector. *Journal of Contemporary Management Research*, 2018;12(1): 60-79.
10. Sayılan AA, Aydın A. Mobbing Among Healthcare Workers: A Review of Research Findings and Methods of Struggling. *Journal of Human Sciences*, 2020;17(1):185-193.
11. Tutar H. Mobbing Nedenleri ve Başa Çıkma Stratejileri: Kuramsal Yaklaşım. Detay Yayıncılık, 2015, Ankara.
12. Zulfiqar A, Bashir I, Ahmad MM, Fatima N, Ajaz S. Mobbing Exerts Pres-

- sure on Employees; an Empirical Study Exploring the Mediating Role of Mobbing Between Organizational Silence and Turnover Intentions. *Paradigms*, 2020;1: 32-39.
13. Çobanoğlu Ş. İşyerinde Duygusal Saldırı ve Mücadele Yöntemleri (S. Akbiyik, ed.), 2005.
  14. Duffy, M. Recognizing and Responding to Workplace Bullying and Mobbing. *From Discord to Harmony: Making Your Workplace Hum*, 2020; 17.
  15. Davenport N, Schwartz RD, Elliott GP. *Mobbing: İşyerinde Psikolojik Taciz*, (Çev. Osman Cem ÖnerToy) Ray Yayınları, 2014, İstanbul.
  16. Minárová M, Benčíková D, Malá D, Smutný F. Mobbing in a workplace and its negative influence on building quality culture. In *SHS Web of Conferences* 2020; 74, 05014.
  17. Yılmaz H. *Örgütlerde Yıldırma Davranışları, Personelin Tükenmişlik Düzeyleri ve Kişilik Özellikleri Arasındaki İlişkiler*. Yüksek Lisans Tezi, Yozgat Bozok Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2013, Yozgat.
  18. Nart S. İş Ortamında Şiddet, Tükenmişlik ve İş Tatmini İlişkileri: Sağlık Çalışanları Üzerinde Bir Araştırma. *Journal of Management and Economics Research*, 2014;23(12):248-268.
  19. Çakıroğlu E, Tengilimoğlu D. Mobbing (Yıldırma) Davranışlarının Tıbbi Sekreterlerin Tükenmişliği Üzerine Etkisi. *Electronic Journal of Vocational Colleges*, 2014, 1: 167-188.
  20. Dikmetaş E, Top M, Ergin G. Asistan Hekimlerin Tükenmişlik ve Mobbing Düzeylerinin İncelenmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2011;22(3): 137-149.
  21. Polit DF, Beck CT. Literature Reviews: Finding and Reviewing Research Evidence. In: Polit D.F., Tatano B.C., Eds. *Essentials of Nursing Research Appraising Evidence for Nursing Practice*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009, 169- 93
  22. Dinçer S. *Eğitim Bilimlerinde Uygulamalı Meta-Analiz* (1. Baskı). Ankara: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık, 2014; 16-80.
  23. Kürü SA. Meta-analiz. *Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2021;42(1): 215-229.
  24. Dinçer S. Content Analysis in Scientific Research: Meta-Analysis, Meta-Synthesis, and Descriptive Content Analysis. *Bartın Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2018;7(1): 176-190.
  25. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Meta-Analize Giriş*. (Çev.: S., Dinçer) 1. Baskı, Anı Yayıncılık, 2013, Ankara.
  26. Kulakçı H, Ayyıldız T, Veren F, Kalıncı N, Topan A. Zonguldak İl Merkezi Kamu Hastanelerinde Çalışan Ebe ve Hemşirelerin Mobbing ve Tükenmişlik Düzeylerinin ve Bunları Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 2015;12(2): 133-141.
  27. Kırıcı E. Acil yardım ve müdahale personellerinin karşılaştığı mobbing, tükenmişlik ve mesleki tehlike seviyelerinin belirlenmesi: Gümüşhane İli örneği, Yüksek Lisans Tezi, Gümüşhane Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2019, Gümüşhane.
  28. Aydın FA. Ameliyathane Hemşirelerinde Mobbing ve Tükenmişlik Düzeylerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018, İstanbul.



# The Effect of First Dose Intravenous Antibiotherapy Administered in the Emergency Department on Prognosis in Acute Tonsillopharyngitis Cases

Akut Tonsillofarenjit Vakalarında Acil Serviste Uygulanan İlk Doz İntravenöz Antibiyotığın Hastalık Seyrine Etkisi

Serdar YAŞAR<sup>1</sup>, Ece YİĞİT<sup>2</sup>

SY: 0000-0003-4597-5541 EY: 0000-0002-8293-3554

<sup>1</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Pendik, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pendik, İstanbul, Türkiye

## Abstract

**Aim:** Streptococcus pyogenes (S.pyogenes) is the most common bacterial cause of acute tonsillopharyngitis in adults. With appropriate and rapid antibiotic treatment, the duration of the disease is shortened, complications are prevented and transmission is reduced. We aimed to determine how the first dose of intravenous (IV) amoxicillin+clavulanic acid treatment administered in our emergency department affects the course of the disease in patients diagnosed with acute tonsillopharyngitis due to S. pyogenes.

**Material Method:** Patients who applied to our emergency department and internal medicine outpatient clinic with symptoms of upper respiratory tract infection, were positive for streptococcal antigen in the rapid antigen test and scored 2 points or more according to the Centor Criteria were included in our study. Complete blood count and C-reactive protein (CRP) levels were measured at the time of admission and at the end of 72 hours. The patients were divided into two groups: the group who received the first dose of antibiotics as 1000 mg amoxicillin and 200 mg clavulonic acid IV at the time of admission and then used the oral form of the same antibiotic in a 2x1 posology and the group which IV antibiotics were not administered at the time of admission and the same antibiotic was started directly in oral form in the same posology. It was investigated whether there was a significant difference between the leukocyte, neutrophil and CRP levels measured at the end of 72 hours between the two groups.

**Results:** Age, gender and Centor scores did not show statistically significant differences between the groups. The change

## Öz

**Amaç:** Streptococcus pyogenes (S.pyogenes) erişkinlerde akut tonsillofarenjitin en sık bakteriyel etkenidir. Uygun ve hızlı başlanan antibiyotik tedavisi ile hastalık süresi kısaltılmakta, komplikasyonlar engellenmekte ve diğer insanlara bulaş azalmaktadır. Çalışmamızda S. pyogenese bağlı akut tonsillofarenjit tanısı koyduğumuz hastalarda acil servisimizde uygulanan ilk doz intravenöz (İV) amoksisilin+klavulonik asit tedavisinin hastalık seyrini nasıl etkilediğini tespit etmeyi hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza acil servisimize ve iç hastalıkları polikliniğimize üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvuran, hızlı antijen testi ile streptokok antijenini pozitif tespit ettiğimiz ve Centor Kriterlerine göre 2 puan ve üzerinde puan alan hastalar dahil edilmiştir. Başvuru anında ve 72 saat sonunda tam kan sayımı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçülmüştür. Hastalar başvuru anında ilk doz antibiyotığı 1000 mg amoksisilin ve 200 mg klavulonik asit olarak IV olarak alıp sonrasında aynı antibiyotığın oral formunu 2x1 pozolojide kullananlar ve başvuru anında İV antibiyotik uygulanmamış, aynı antibiyotik aynı pozolojide direkt olarak oral formda başlanmış olanlar olarak ikiye ayrılmıştır. İki grup arasında 72 saat sonunda bakılan lökosit, nötrofil ve CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

**Bulgular:** Yaş, cinsiyet ve Centor skorları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Başlangıç anı ve 72 saat sonrası karşılaştırıldığında her iki grupta lökosit, nötrofil ve CRP değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0,001). Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında başlangıç anı ve 72 saat sonrasındaki değişim her üç pa-

\* Çalışmamız 24-25 Aralık 2022 tarihlerinde yapılan 11. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.



in leukocyte, neutrophil and CRP values was statistically significant in both groups when the onset and 72 hours were compared ( $p < 0.001$ ). The change between the groups at the beginning and at the end of 72 hours was statistically significantly different for all three parameters ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** It was determined that patients who received the first dose of antibiotic treatment IV in our emergency department had a significantly higher decrease in laboratory parameters that had increased due to infection at the end of 72 hours compared to patients who used only oral antibiotics.

**Keywords:** pharyngitis, anti-bacterial agents, emergency Treatment

rametre için de istatistiksel anlamlı olarak farklıdır ( $p < 0,001$ ).

**Sonuç:** Benzer klinik durumda olan hastalardan ilk doz antibiyotik tedavisini acil servisimizde İV olarak alan hastaların yalnızca oral antibiyotik kullanan hastalara göre 72 saatin sonunda enfeksiyona bağlı yükselen laboratuvar parametrelerinde anlamlı olarak daha fazla düşüş olduğunu tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** farenjit, antibakteriyel ajanlar, acil tedavi

## INTRODUCTION

*Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), a beta-hemolytic bacterium also known as group A *Streptococcus* (GAS), is the most common bacterial cause of acute tonsillopharyngitis in adults (1). *S. pyogenes* can cause suppurative complications such as pneumonia, meningitis, and toxic shock syndrome as well as non-suppurative complications such as glomerulonephritis and rheumatic heart disease (2,3). The bacterium, which is highly contagious, can cause illness in healthy people of all ages. The primary transmission route is from person to person through respiratory droplets. More than 616 million new cases of GAS tonsillopharyngitis occur worldwide each year and the disease causes a serious economic burden (4). Complications resulting from rapid invasion of streptococcus into adjacent structures were much more common in the pre-antibiotic period. Today, similar complications are observed in cases where the primary disease is not recognized or the treatment is insufficient due to non-compliance (5). Because it is difficult to distinguish between bacterial and viral infections, the Centor scoring system is used in clinical diagnosis. Higher scores indicate a higher probability of GAS infection (6). On physical examination, the pharynx is erythematous and edematous, the tonsils are enlarged and covered with exudate. It is often accompanied by submandibular and periauricular painful lymphadenopathy. Therefore, patients have difficulty in swallowing and their oral intake may be impaired. Rapid antigen detection tests, which can identify GAS directly from a throat swab, are used to

make a quick decision for treatment. In addition, complete blood count, white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and procalcitonin are auxiliary laboratory tests that can be used in diagnosis. Throat culture is taken in selected cases (7).

Difficulty in swallowing and non-compliance with oral therapy are frequently observed due to the bacteria's rapid invasion ability, easy transmission, complications and clinical course. Fast and accurate treatment is important for the improvement of the course of the disease, the prevention of possible complications, the reduction of transmission to other people, and thus the decrease in applications to emergency centers and polyclinics with similar complaints (8), which will, in turn, reduce both the cost and the workload on healthcare workers. To date, streptococci causing acute tonsillopharyngitis have remained sensitive to penicillin despite the use of large amounts of beta-lactam. Amoxicillin is one of the beta-lactam antibiotics that is often combined with clavulanic acid. Amoxicillin acts by inhibiting the mucopeptide biosynthesis of the bacterial cell wall. Clavulanic acid, on the other hand, breaks down the beta-lactamase enzyme that bacteria produce to break down beta-lactam in antibiotics to defend themselves and increases the effectiveness of amoxicillin. Therefore, in this study, the aim was to determine how the first dose of intravenous amoxicillin + clavulanic acid treatment administered in the emergency department affected the prognosis of the disease in patients diagnosed with acute tonsillopharyngitis due to GAS.



## MATERIAL and METHODS

This was a single-center, prospective, cross-sectional study in which patients who applied to Istanbul Medipol University's emergency department and internal medicine outpatient clinic with symptoms of upper respiratory tract infection between June 2022 and November 2022 were included. Ethical approval was obtained from Istanbul Medipol University's Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Number: E-10840098-772.02-3124 Date: 01/06/2022). All steps of the study were performed according to the Declaration of Helsinki (originally 1975), as revised in 2008. All patients were informed about the content of the study and their written consent was obtained.

### Selection of Participants

#### Inclusion Criteria:

Patients aged  $\geq 18$  years

Patients with GAS+ detected by rapid antigen test

Patients with a score of 2 or more according to the Modified Centor Criteria

#### Exclusion Criteria:

Patients aged  $<18$  years

SARS COV PCR (+) detected patients

Influenza A or B antigens (+) detected patients

Acute or chronic inflammatory disease

Any other acute or chronic infection

Liver dysfunction

Acute or chronic renal failure

Diagnosis of overt diabetes mellitus

Diagnosis of malignancy

Chemotherapy / radiotherapy recipients

Use of immunosuppressive agents

Pregnant and lactating

### Medical Examinations

First the medical histories of the patients were taken and demographic data including age, gender and comorbidities were recorded. Detailed physical examinations were performed, then the Modified Centor scores were calculated and recorded. Rapid step antigen tests were performed on all patients. Blood tests including com-

plete blood count and CRP were taken. In addition, swab samples were taken to rule out a possible viral infection due to the epidemic, and the presence of the SARS COV virus and the influenza A / influenza B virus was investigated. The patients were divided into two groups. In the first group, 1000 mg amoxicillin and 200 mg clavulanic acid was prescribed orally in a 2x1 posology without any treatment in the emergency department. In the second group, the first dose of the same antibiotic was administered intravenously at the time of admission, and then the oral form of the same antibiotic was prescribed in a 2x1 posology. At the end of 72 hours, the patients were recalled for control, their physical examinations were repeated, and their complete blood count and CRP values were checked again. It was investigated whether there was a significant difference between the leukocyte, neutrophil, and CRP levels at the end of 72 hours between the two groups.

### Randomization

The patients were randomized according to the order of arrival, with patient 1 receiving IV + oral antibiotic therapy, and patient 2 receiving only oral antibiotic therapy.

### Calculation of Sample Size

The sample size was calculated according to the results of the pilot study with 20 people. According to the results of this pilot study, the change in leukocyte from before to after was calculated as approximately 1.8 units, the standard deviation of the 1st group was 1.3, and the standard deviation of the 2nd group was 1.6 units. In the study, the sample size of the study was calculated as 12 per group, with Type 1 error  $\alpha=0.05$  and the power of the study at  $1-\beta=80\%$ . The change in neutrophil between groups from before to after was calculated as approximately 1.9 units, with standard deviations of 1.7 and 1.6 units for the Groups 1 and 2, respectively. In the study, the sample size of the study was calculated as 13 per group, with Type 1 error  $\alpha=0.05$  and power of the study at  $1-\beta=80\%$ . The change in CRP between groups from before to after was calculated as 18.3 units, with a standard deviation of 8.6 and 20.7 units for Groups 1 and 2, respectively. In the study, the sample size of the study was calculated as 14 per group, with Type 1 error  $\alpha=0.05$  and power of the study at  $1-\beta=80\%$ . The number of samples was calculated according to the parameter with the



**Table 1.** Demographic Data

	1 <sup>st</sup> Group	2 <sup>nd</sup> Group	P
<b>Gender</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	
<i>Male</i>	22 (44)	22 (45.8)	1.000 <sup>1</sup>
<i>Female</i>	28 (56)	26 (54,2)	
<b>Age</b>			0.663 <sup>2</sup>
<i>Avg+SD</i>	41.8+15.6	43.2+15.3	
<i>Med(min-max)</i>	41(18-84)	39.5(19-76)	
<b>Centor Score</b>			
<b>2</b>	34 (68)	33 (68.8)	
<b>3</b>	15 (30)	12 (25)	
<b>4</b>	1 (2)	3 (6.3)	

<sup>1</sup>Continuity Correction, <sup>2</sup>Fisher's Exact Test, <sup>3</sup>Mann-Whitney U, <sup>2</sup>T-Test

highest sample requirement. Accordingly, the number of samples per group was calculated as 14. It was determined that a minimum of 19 people per group should be included in the study, with a loss supplement of approximately 30%. Sample calculations were performed using the MedCalc Statistical Software version 19.1 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019). A total of 98 patients were included in the present study, 50 patients in group 1 and 48 patients in group 2.

**Modified Centor Criteria**

Absence of cough is scored as 1 point; painful, enlarged lymphadenopathy is scored as 1 point; fever ≥38 degrees is scored as 1 point; exudate in tonsils is scored as 1 point; between 3-14 years of age is 1 point; between 15-44 years is 0 points; and ≥44 years is -1 point. Higher scores indicate a higher probability of GAS infection (9).

**Rapid Strep Antigen Detection Test**

Rapid Strep Antigen was studied by immunofluorescence (FIA) method (Device Sofia-Quidel, San Diego, LA, USA).

**Laboratory parameters**

C-reactive protein was studied using the immunoturbidimetric method (Device Roche Cobas 501 autoanalyz-

er, Mannheim, Germany).

Complete blood count was studied using an automated hematology analyzer (Device Sysmex XN-1000, Kobe, Japan).

**Statistical Analysis**

Descriptive statistics were used to describe continuous variables (mean, standard deviation, minimum, median, maximum).

The conformity of continuous variables to the normal distribution was examined using the Shapiro Wilks test.

The relationship between two continuous independent variables that did not conform to the normal distribution was examined with the Mann-Whitney u t test.

The relationship between two continuous dependent variables that did not conform to the normal distribution was examined using the Wilcoxon Signed Rank test.

The relationship between categorical variables was analyzed using the Chi-Square (or Fisher Exact / Yates Continuity-corrected Chi-Square test where appropriate).

The relationship between continuous and dependent variables with normal distribution was examined with the Repeated Measures ANOVA Test.

Statistical significance level was determined to be 0.05. Analyses were performed using the MedCalc® Statistical Software version 19.7.2 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) Program.

**Table 2.** Evaluation of Laboratory Parameters

	Admission	After 72 Hours	Difference	p
<b>Leukocyte Count (10<sup>3</sup>/uL)</b>				
<b>1<sup>st</sup> Group</b>				<b>&lt;0.001<sup>5</sup></b>
<u>Avg</u> +SD	12.5±2.1	10.8±1.6	1.7±1.4	
Med(min-max)	12.6(8.5-17.2)	10.7(7.5-13.9)	1.4(-1.7-4.9)	
<b>2<sup>nd</sup> Group</b>				
<u>Avg</u> +SD	12.5±1.8	8.7±1.5	3.8±1.4	
Med(min-max)	12.5(9.5-15.7)	8.5(5.7-12.4)	3.6(1.6-6.7)	
<b>p</b>			<b>&lt;0.001<sup>1</sup></b>	
<b>Neutrophil Count (10<sup>3</sup>/uL)</b>	<b>Admission</b>	<b>After 72 Hours</b>		
<b>1<sup>st</sup> Group</b>				<b>&lt;0.001<sup>4</sup></b>
<u>Avg</u> +SD	9.6±2.1	8.5±1.5	1.1±1.4	
Med(min-max)	9.2(6.5-14.6)	8.4(6.1-11.6)	1.1(-1.3-5.7)	
<b>2<sup>nd</sup> Group</b>				<b>&lt;0.001<sup>3</sup></b>
<u>Avg</u> +SD	10.1±1.7	6.3±1.4	3.8±1.3	
Med(min-max)	10(7.2-13.6)	6.3(3.7-9.9)	3.9(1.3-6.6)	
<b>p</b>	<b>0.167<sup>2</sup></b>	<b>&lt;0.001<sup>1</sup></b>	<b>&lt;0.001<sup>2</sup></b>	
<b>CRP Level (mg/L)</b>	<b>Admission</b>	<b>After 72 Hours</b>		
<b>1<sup>st</sup> Group</b>				<b>&lt;0.001<sup>3</sup></b>
<u>Avg</u> +SD	42±21.2	26.2±14.7	15.8±11.8	
Med(min-max)	41.7(3.1-86.5)	24.5(2.9-64)	13.1(-3.6-51.5)	
<b>2<sup>nd</sup> Group</b>				<b>&lt;0.001<sup>4</sup></b>
<u>Avg</u> +SD	50.4±18	12.4±8.5	38±14	
Med(min-max)	51.6(8.5-92.5)	11.3(1-35.6)	39.1(6.4-78.5)	
<b>p<sup>1</sup></b>	<b>0.037<sup>1</sup></b>	<b>&lt;0.001<sup>2</sup></b>	<b>&lt;0.001<sup>2</sup></b>	

<sup>1</sup>Student T-Test, <sup>2</sup>Mann Whitney u test, <sup>3</sup>Paired Sample Test, <sup>4</sup>Wilcoxon Signed Rank test,

<sup>5</sup>Repeated Measurements ANOVA

When demographic data are examined, there were no statistically significant differences between groups based on age, gender, and Modified Centor scores (Table 1).

Since the leukocyte values were in accordance with the normal distribution, the repeated meas-

urements were analyzed with the ANOVA Test. The leukocyte value decreased in both groups after the treatment (p <0.001). This regression was greater in the group administered intravenous antibiotics (p <0.001). Neutrophil and CRP values were examined with non-parametric tests since they did not conform





to the normal distribution. Neutrophil and CRP values decreased in both groups before and after treatment ( $p < 0.001$ ). This regression was higher in the group using intravenous antibiotics for both parameters ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

## DISCUSSION

This study observed that the first dose of intravenous antibiotic treatment administered before leaving the hospital in patients diagnosed with tonsillopharyngitis due to GAS infection improved the prognosis of the disease. Compared to the group using only oral antibiotics, greater statistically significant regression was observed in leukocyte, neutrophil, and CRP levels after 72 hours.

The normal range for leukocytes is  $4000-11000/10^3/uL$ . Neutrophils, which are subunits of leukocytes, are especially elevated in bacterial infections and the normal range for neutrophils is  $1.5-7.1/10^3/uL$ . High CRP accompanies almost all infections. The normal range for CRP is  $0-5 \text{ mg/L}$ . In the present study, when all patients were evaluated together, it was found that neutrophil-dominated leukocytosis was found at the time of diagnosis and the CRP value was approximately 8 times higher, in line with this information. The "half-life" of CRP does not change with or without disease, so the "production rate" becomes the determinant of plasma concentration. In case of infection, CRP starts to rise after 4-6 hours and peaks at 36-50 hours. CRP levels are used to understand whether the provided treatment is effective or not, and a control CRP test is often seen at the end of 72 hours. Based on this, patients in this study were recalled for control laboratory tests after 72 hours.

Pharyngitis is one of the most common reasons people go to the hospital for medical care. In the United States, 1-2% of admissions to outpatient clinics and emergency services each year are for sore throat (10). Often the causative agent is viruses, and the infection is self-limited. However, bacterial-viral differentiation is important because unnecessary use of antibiotics in viral infections can lead to antibiotic resistance and disruption of the intestinal flora. Not using antibiotics in bacterial infections will also cause the infection to spread rapidly, contagion, and complications.

Created in 1981 and modified in 2004, the Centor score is a scoring system based on anamnesis and physical examination findings that help determine the decision and

approach of antibiotic therapy in cases of tonsillopharyngitis. When the value is  $\leq 0$  and 1, the risk of streptococcal infection is considered very low, meaning that further testing and antibiotic therapy are not required. If the value is 2 or 3, it is recommended to perform a rapid antigen test and start antibiotic therapy for any positive results. If the value is  $\geq 4$ , the risk of streptococcal infection is  $>50\%$  and empirical antibiotics are recommended (9).

In the guideline published by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) for the diagnosis of GAS infection in 2012, it was emphasized that the clinical features of the disease would not be sufficient to distinguish GAS infection from viral pharyngitis causes, and that rapid antigen tests and/or throat culture should be performed. While the IDSA recommends throat culture in children and adolescents with negative rapid antigen test, it emphasized that culture is not needed in adults with negative rapid antigen test (11,12,13).

Rapid antigen tests are specific for GAS. They have the advantage of diagnosing with  $>95\%$  specificity when performed in patients with a modified Centor score of 2 or higher. Diagnoses were made for the patients with in the present study by calculating the modified Centor score and performing a rapid antigen test. All of the patients included in this study were adults, so culture was not required. A critical disadvantage of throat cultures is that results require an extended period of time.

Unfortunately, unnecessary antibiotic use is quite common all over the world as well as in Turkey. One striking study on this topic is an analysis of 3 hospitals in Egypt which found that doctors prescribed antibiotics to 86% of patients with pharyngitis (14). When viewed socially, the large difference between the prevalence of GAS and the rates of antibiotic prescription in patients with pharyngitis increases the economic burden and also causes the development of antibiotic resistance (15,16,17).

The timing of treatment initiation is as important as the treatment approach, which is a point this research sought to emphasize.

One study similar to the present research is a multicenter study conducted on 8168 patients in Taiwan. Patients who applied to the emergency department due to urinary tract infection were divided into two groups: those who received the first dose of intravenous antibiotic therapy in the emergency department and continued oral therapy afterwards and those who received only oral therapy without intrave-



nous therapy. The results of this study showed that the clinical course of patients who received the first dose intravenously in the hospital, similar to the present study, was better and the rate of re-admission to the hospital within 72 hours was lower (18).

A larger study of patients with sepsis demonstrated the importance of hours in initiating antibiotic therapy. 35,000 patients with sepsis who were treated with antibiotics within 6 hours in 21 emergency departments in northern California showed that even one hour of delay in antibiotic administration increased the absolute risk of mortality by 0.3% (19).

From a pharmacokinetic perspective, there is a significant difference in bioavailability between intravenous and oral antibiotics for the treatment of bacterial infections, especially in the early period. With most oral antibiotics, days are required to achieve effective bioavailability (20). For this reason, intravenous antibiotics that reach the peak serum concentration faster are preferred in the treatment of more serious infections (21).

When clinical presentation of the patient group of the present study is examined, tonsillopharyngitis causes nausea, vomiting, cervical adenitis, swelling, and exudate in the tonsils as well as impairs the general condition and oral intake, and all of these may cause incompatibility in oral antibiotic therapy. For this reason, administering the first dose of antibiotics intravenously may increase the rapid elimination of bacteria, the improvement of the general condition of the patient, and the compliance with the treatment. Antibiotics are known to be most effective in tonsillopharyngitis when started in the first 48 hours, and contagiousness disappears within 24 hours after antibiotics are started. Therefore, it may be a logical option to administer the first dose of antibiotics intravenously in the emergency room, both on an individual patient basis and socially.

### Limitations

The present study was a single-center study conducted on 98 patients. Multicenter studies with more patients are needed. In addition, the cause-effect relationship cannot be established clearly due to the cross-sectional nature of this study.

### CONCLUSION

This research determined that patients with similar clinical conditions who received the first dose of antibiotic treatment in an emergency department had a significantly higher decrease in laboratory parameters, which increased due to infection, at the end of 72 hours, compared to those who were provided only oral antibiotics. It seems like a good option to administer the first dose of antibiotic therapy in the emergency department, both because oral intake can be impaired in the initial phase and patient non-compliance with the treatment and the bioavailability of intravenous antibiotics is improved.

Received/Geliş Tarihi: 17.02.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 24.04.2023

### REFERENCES

1. Schroeder BM. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *American family physician*. 2003;67(4): p. 880.
2. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerging infectious diseases*. 1995;1(3): p. 69.
3. Mani R, Mahadevan A, Pradhan S, Nagarathna S, Srikanth NS, Dias M, et al. Fatal Group A Streptococcal meningitis in an adult. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(2):169-70.
4. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK., Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(11): p. 685-694.
5. Callister ME, Wall RA. Descending necrotizing mediastinitis caused by group A streptococcus (serotype M1T1). *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2001; 33(10): p. 771-772.
6. Maltezou HC, Tsagris V, Antoniadou A, Galani L, Douros C, Katsarolis I, et al. Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*. 2008;62(6): p. 1407-1412.
7. Dhanda V, Vohra H, Kumar R. Virulence potential of Group A streptococci isolated from throat cultures of children from north India. *The Indian Journal of Medical Research*. 2011;133(6): p. 674.
8. Gerber MA, Randolph MF, DeMeo KK, Kaplan EL. Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *The Journal of pediatrics*, 1990;117(6): p. 853-858.
9. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. et al. The



- diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Medical Decision Making*. 1981;1(3): p. 239-246.
10. Prevention CfDca. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: Emergency Department Summary Tables 2017. [https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web\\_tables/2017\\_ed\\_web\\_tables-508.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2017_ed_web_tables-508.pdf)
  11. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2012;55(10): p. e86-e102.
  12. Sheridan EJ, Ludwig J, Helmen J, Thevatheril IT. Should you treat a symptomatic patient by phone when his child has confirmed strep throat? *J Fam Pract*. 2007;56(3):234-5.
  13. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Annals of internal medicine*, 2001; 134(6): p. 509-517.
  14. Langlois DM, Andreae M. Group A streptococcal infections. *Pediatr Rev*, 2011. 32(10): p. 423-9; quiz 430.
  15. Ahmed MH, Hassan ME, Eida MM, Metwally LA. Evaluation of Appropriateness of Antibiotic Use and Validation of the Mclsaac-Modified Centor Score for Group A Beta Hemolytic Streptococcal Acute Pharyngitis in Suez Canal Area. *Suez Canal University Medical Journal*. 2015;18(2): p. 117-124.
  16. Humair JP, Revaz SA, Bovier P, Stalder H. Management of acute pharyngitis in adults: reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(6): p. 640-644.
  17. Neuner JM, Hamel MB, Phillips RS, Bona K, Aronson MD. Diagnosis and management of adults with pharyngitis: a cost-effectiveness analysis. *Annals of internal medicine*. 2003;139(2): p. 113-122.
  18. Linder JA, Stafford RS. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989-1999. *Jama*. 2001;286(10): p. 1181- 1186.
  19. Poh XE, Wu KH, Chen CC, Huang JB, Cheng FC, Chiu IM. Outcomes for Patients with Urinary Tract Infection After an Initial Intravenous Antibiotics Dose Before Emergency Department Discharge. *Infectious Diseases and Therapy*. 2021;10(3): p. 1479-1489.
  20. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, Escobar GJ. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(7): p. 856-863.
  21. van den Broek AK, Prins JM, Visser CE, van Hest RM. Systematic review: the bioavailability of orally administered antibiotics during the initial phase of a systemic infection in non-ICU patients. *BMC infectious diseases*. 2021;21(1): p. 1-11.
  22. Huang YH, Yan JH, Kuo KC, Wu WT, Su CM, Chiu IM, et al. Early antibiotics use in young infants with invasive bacterial infection visiting emergency department, a single medical center's experience. *Pediatrics & Neonatology*. 2020;61(2): p. 155-159.



# Evaluation of the Clinical Findings of the Patients Receiving the Diagnosis and Treatment of Covid-19 and the Data Based on the Applied Pain Scores

Covid-19 Tanı ve Tedavisi Alan Hastaların Klinik Bulguları ve Uygulanan Ağrı Skorlarına Bağlı Verilerin Değerlendirilmesi

Aysel GÜVEN<sup>1</sup>, Ertuğrul ALLAHVERDİ<sup>2</sup>, Tülay Diken ALLAHVERDİ<sup>3</sup>

AG: 0000-0001-7511-7105 EA: 0000-0001-5830-4662 TDA: 0000-0001-7723-7338

<sup>1</sup> Başkent University, Vocational School of Healthcare Services, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Kafkas University, Department of Orthopedics and Traumatology, Kars Turkey

<sup>3</sup> Kafkas University, Department of General Surgery, Kars Turkey

## Abstract

**Aim:** The aim is to establish the most suitable treatment modalities for patient follow-ups, by correlating the physiological effect, namely the pain symptom, along with its variations, and the objective pain scale scores and certain biochemical parameters in response to the cellular, tissue, and organ deformation elicited by the Covid-19 virus infection.

**Materials and Methods:** In the study, Pain symptoms were evaluated with three different scales (FLACC, VAS, WB) and many biochemical parameters during daily follow-ups of patients who were hospitalized in Kafkas University Medical Faculty Research Hospital in Turkey between November 1 and November 16, 2020.

**Results:** In the study, it was observed that there were significant differences between the VAS hospitalization and VAS discharge scores ( $p<0.001$ ) and between the WB hospitalization and WB discharge scores ( $p<0.01$ ) in patients. Additionally, significant positive correlations were found between VAS hospitalization score and CRP, as well as between VAS hospitalization score and urea and creatinine ( $p<0.01$ ), while a negative correlation was observed between VAS hospitalization score and CA value. Furthermore, a significant difference was detected between VAS discharge score and CRP and urea, with a weak positive correlation being found. These results suggest that pain scores have a significant association with laboratory findings in hospitalized patients.

**Conclusion:** An association can be observed between pain scores and laboratory parameters, resulting from the impact of a novel viral pathogen with global reach on select biochemical markers. However, additional investigations are required to corroborate these findings.

**Keywords:** Covid-19, biochemical parameters, pain scales, pain

## Öz

**Amaç:** Covid-19 virüsü enfekte olmuş hastalarda virüsün yarattığı hücre, doku, organ deformasyonuna yanıt olarak oluşan fizyolojik etki yani ağrı semptomunu, çeşitliliğini ve objektif ağrı skala skorları ve biyokimyasal bazı parametrelerle ilişkilendirilerek tedavi rejimlerinin kapsamları, güvenilirlikleri hasta takipleri ile en uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesini sağlamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma 1 Kasım -16 Kasım 2020 tarihleri arasında Türkiye'de Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde yatarak tedavi gören ve günlük takiplerinde yapılan tetkiklerle, ağrı semptomları üç farklı ölçekle (FLACC, VAS, WB) ve birçok biyokimyasal parametre değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastalarda VAS yatış ile VAS taburcu skorlar arasında ( $p<0.001$ ) ve WB yatış ile WB taburcu skorları arasında da anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Ağrı skorları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişkilerinde VAS yatış skoru ile CRP arasında anlamlı pozitif, VAS Yatış skoru ile üre ve kreatinin arasında anlamlı pozitif ( $p<0.01$ ), VAS yatış ile CA değeri arasında negatif yönlü, VAS taburcu skoru ile CRP ve üre arasında anlamlı pozitif zayıf bir ilişki olduğu görüldü.

**Sonuç:** Tüm dünyayı etkisi altına alan "yeni bir virüs" tarafından oluşturulan etkiye bağlı ağrı skorları ile bazı biyokimyasal değerler arasında ilişki vardır. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, biyokimyasal parametreler, ağrı skalaları, ağrı



## INTRODUCTION

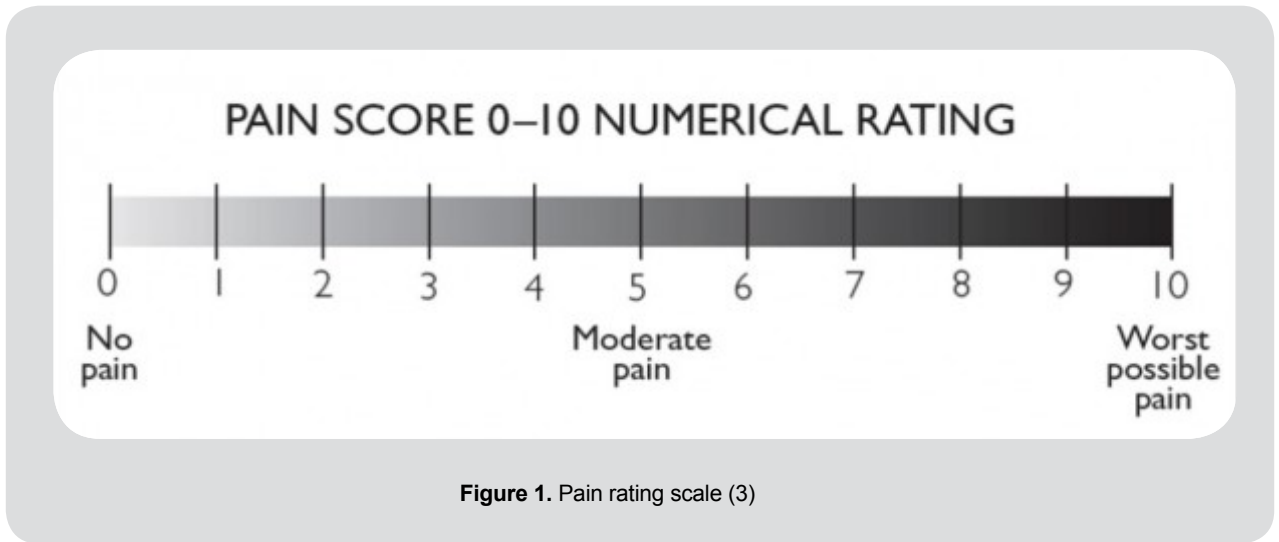
Pain during respiratory tract infections caused by bacteria and viruses is one of the most important reasons that lead the patient to the doctor. Pain dimensions can be evaluated with unidimensional and multidimensional scales (1,2). The concept of pain, which is a universal experience, is defined by the International Association for the Study of Pain (IASP) as “sensory and emotional experience that is associated with or during tissue damage or potential tissue damage” (3). Since Covid-19 is a neurotropic virus, it can be a source of neurogenic-neuropathic pain, and it can also cause nociceptive and nociplastic pain with the release of various mediators as a result of tissue damage. Apart from these, it can also be a source of central and functional pain your damage; central nervous system symptoms (headache, epilepsy, delirium, cerebrovascular, encephalitis) inflammatory processes and peripheral nervous system symptoms (anosmia, agousis, acute myelitis, Guillain Barré syndrome, polyneuritis) are due to immune-mediated mechanisms, while musculoskeletal symptoms atony, paresis, myalgia) may be directly related (4). Considering the evaluation of data related to the biochemical findings and applied pain scores of COVID-19 patients, in a retrospective observational study conducted in China, it is stated that 36.4% of the causes of pain are neurological, and in another study, neurological symptoms that cause pain are higher, especially in the elderly.(5,6). In Italy, it has been stated that the pain in hospitalized patients with Covid-19 is especially headache, and these have different characteristics of acute onset (7). Again, in a meta-analysis involving 1558 patients and six studies in China, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease, diabetes and hypertension were found to be the most important independent risk factors, respectively (5). The prevalence of pain in hospitalized patients was found to be 37%. In studies examining the prevalence of pain, it has been reported that the main causes of acute pain are head and lower extremity pain, and chronic pain is low back pain (1). There are very few studies on biochemical findings that will contribute to the determination of the severity and degree of the disease with the findings that may be created by a “new virus” COVID-19 in study. The objective of this study is to identify the most appropriate treatment approaches for patient follow-ups by examining the physiological impact of pain symptoms, their variations, and objective pain scale scores, as well as certain biochemical param-

eters in response to cellular, tissue, and organ deformation induced by Covid-19 virus infection. To achieve this objective, the medical records of 189 patients in the Covid service at Kafkas University Medical Faculty Research Hospital and the intensive care unit were retrospectively analyzed. The average pain scores of patients were determined using the Face, Legs, Movement, Crying, Consolation, Behavioral Scale (FLACC), Visual Analog Scale (VAS), Faces Scale (FS=WB) scales, and the correlation between the disease and multiple other diseases and biochemical parameters were investigated.

## MATERIAL and METHOD

### Material

In the study, records of 189 patients in the Covid service and intensive care unit of Kafkas University Medical Faculty Research Hospital between November 1 and November 16, 2020 were reviewed retrospectively. Considering the guidelines of the World Health Organization (WHO), SARS-CoV-2 RNA detection was performed by polymerase chain reaction (PCR=PCR) test in patients diagnosed with Covid-19 in accordance with the Declaration of Helsinki, regardless of whether they had a symptom or not. Approval of the Turkish Ministry of Health with the date and number of 15.04.20217 80576354-050-99762) was obtained from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Kafkas University. The patients who were hospitalized and evaluated in their daily follow-ups, including pain symptoms, were used with 3 different scales such as FLACC, VAS, WB. Asymptomatic patients who were diagnosed with Covid-19 and did not show signs of chest radiographs or chest tomography and did not have pneumonia were followed up with outpatient treatment. Age, gender, etiological factors and Ferritin, D-Dimer, WBC (Leukocyte count), HGB (Hemoglobin) (Hgb), HCT (Hematocrit), RDV (Red cell Distribution Width) (Erythrocyte count), NEU (Neutrophil), LYM (Lymphocyte Count), MON (Monocytes), BAS (Basophil), EOS (Eosinophil), NEU% (% Neutrophil), LYM% (% lymphocyte), MON %(% Monocytes), BAS% (% Basophil), EOS % (% Eozonophil), PCT (Platelet Crit), MPV (Mean Platelet Volume), PLT (Platelet count), PDW (Platelet Distribution Width), Troponine, laboratory values were studied. PT(SN) (Protronnine), PT% (%Protronnine), PT (INR)( Prothrombine time), Activated PTT (Partial Thromboplastin Time) were measured.



## Method

Thorax CT was performed for each patient, PCR test was performed, and those who were positive and those with Covid-19 symptoms had vital functions were hospitalized and Covid-19 treatment was started. The pain assessment scales 0-10 numerical pain assessment scales, which were administered to the patients on hospitalization and discharge days, were used.

## Statistical Analysis

Descriptive statistics (mean, standard deviation, minimum, maximum, percentage values) of the data were calculated. Mann Whitney U test for two independent groups and Kruskal Wallis test for more than two independent groups were used as nonparametric test for the comparison of non-normally distributed parameters between groups. The results were found to be statistically significant at a 95% confidence interval,  $p < 0.05$ .

## RESULTS

The female patients were 68 (36.2%), 120 patients (63.8%) were male, and 96.8% of all patients had tumors; 80.9% had diabetes, 79.0% had hypertension, 87.7% had CH, 81.4% had reflux, 61.7% had cough and 98.4% had no fever.

It is seen that there are variables that have a very strong relationship between laboratory values, as well as variables that are unrelated to each other. The correlation between the variables is shown in Figure 2. As the corre-

lation value between the variables approaches 1, the severity of the relationship between the variables increases. In Figure 2, the variables with a strong and positive relationship between them are shown in dark blue, and the variables with a negative and strong relationship between them are shown in dark red.

## DISCUSSION

The Covid-19 epidemic has become an epidemic that threatens global health, weakens the global economy and destabilizes societies around the world (8,9). According to the recommendations published by the International Federation of Clinical Chemistry COVID 19 working group, biochemical and hematological tests; It is stated that it will be useful in the diagnosis of tissue-organ damage related to infection, in identifying the patient with a low risk of severe disease, in determining the patient with a poor prognosis, and in monitoring the course of the disease (10). It was tried to reveal whether there is a relationship with the level of for this purpose, CRP, CK, ALP, AST, ALT, EOS, HGB, HCT, LYM, Troponine T, Urea, creatinine, CA and LDL parameters were evaluated primarily.

Studies have shown that 75.8% of COVID-19 patients admitted to the emergency department have low albumin, 58.3% high C Reactive Protein (CRP), 57.0% high lactate dehydrogenase (LDH), 210 U/L for LDH. L was determined as 35 U/L cutoff value for aspartate aminotransferase (AST) (11). The result of many studies



**Table 1.** Descriptive statistics of variables

Age	Number(n)	%
< 35 yş	9	4.8
35 - 49	14	7.4
50 - 64	49	26.1
>= 65	116	61.7
Total	188	100.0
<b>Gender</b>		
Female	68	36.2
Male	120	63.8
Total	188	100

**Table 2.** Descriptive statistics of diseases

Tumor	Number	%
Not presence	182	96.8
Presence	6	3.2
Total	188	100.0
<b>Diabetes</b>		
Not presence	152	80.9
Presence	36	19.1
Total	188	100.0
<b>HT</b>		
Not presence	147	79.0
Presence	39	21.0
Total	186	100.0
<b>KH</b>		
Not presence	165	87.8
Presence	23	12.2
Total	188	100.0
<b>Reflux</b>		
Not presence	153	81.4
Presence	35	18.6
Total	188	100.0
<b>Cough</b>		
Not presence	116	61.7
Presence	72	38.3
Total	188	100.0
<b>Fever</b>		
Not presence	185	98.4
Presence	3	1.6
Total	188	100.0

**Table 3.** Descriptive statistics of pain scores and comparisons of pain scores

Variable	n	Avarage	Sd	Median	Min	Max	p
VAS hospitalisation	185	8.12	1.63	9	2	10	p<0.001
VAS discharged	184	5.29	1.79	5	1	10	
WB hospitalisation	184	6.64	1.62	6	2	10	p<0.001
WB discharged	183	4.29	1.65	4	1	10	

P<0.05 Wilcoxon-igned rank teste

on Covid-19 patients is decrease in blood lymphocyte and fibrinogen levels and liver-kidney function tests, troponin I, D-Dimer, lactate dehydrogenase, prothrom-

bin time, creatinine kinase, C-reactive protein, ferritin, interleukin-6 increase. may guide the clinician as predictors of poor prognosis (12). Although most patients

**Table 4.** Distribution of pain scores in CoRads groups

Pain score	CoRads					p
	1	2	3	4	5	
<b>VAS</b> hospitalisation	9 (2-9)	9 (9-10)	9 (5-10)	9 (7-10)	8 (4-10)	0,11
<b>VAS</b> discharged	5.5 (2-6)	7 (6-8)	6 (3-9)	6 (4-8)	5 (1-10)	0,13
<b>WB</b> hospitalisation	8 (2-8)	8 (6-8)	8 (4-8)	8 (4-8)	6 (4-10)	0,86
<b>WB</b> discharged	<u>4 (2-6)</u>	<u>6 (4-6)</u>	<u>6 (2-6)</u>	<u>4 (2-6)</u>	<u>4 (2-10)</u>	<u>0,50</u>

P<0.05, Kruskal- Wallis teste = = =

**Table 5.** Pain scores by FLACC hospitalization and FLACC discharge status

Pain scores	FLACC hospitalisation			FLACC discharge		
	1	2	p	1	2	p
<b>VAS</b> hospitalisation	5 (2-8)	9 (5-10)	0,00	8 (2-10)	9 (6-10)	0,00
<b>VAS</b> discharged	3 (1-5)	6 (2-10)	0,00	5 (1-8)	7 (5-10)	0,00
<b>WB</b> hospitalisation	4 (2-6)	8 (4-10)	0,00	6 (2-10)	8 (6-10)	0,00
<b>WB</b> discharged	2 (1-4)	4 (2-10)	0,00	4 (1-6)	6 (4-10)	0,00

P<0.05, Mann Whitney U test

have high levels of CRP, elevations of ALT, AST, CK, and D-Dimer are less common in the initial phase of the disease, in severe cases, compared to non-serious cases. more prominent laboratory abnormalities have been

demonstrated (12,13). As in other studies, the severity of the disease can be predicted as the determining factors of oxygen saturation, respiratory rate, lung x-ray/tomography findings, as well as blood C-reactive protein (CRP),



**Table 6.** Correlations between VAS and WB scores and laboratory findings

Pain Score		EOS	HGB	HCT	LYM	WB		LDH	Troponin	AST	ALT	Üre	Creatinin	
						C	CRP						n	CA
VAS hospitalisation	r	-0,02	-0,14	-0,14	-0,04	0,07	0,201	0,05	0,14	-0,03	-0,14	0,259	0,230	-0,160
	p	0,82	0,06	0,06	0,64	0,32	0,01	0,48	0,06	0,68	0,06	0,00	0,00	0,03
VAS discharged	r	0,03	-0,06	-0,08	-0,01	0,09	0,157	0,05	0,12	0,00	-0,05	0,199	0,11	-0,10
	p	0,68	0,44	0,30	0,91	0,25	0,04	0,50	0,12	1,00	0,48	0,01	0,16	0,18
WB hospitalisation	r	-0,06	0,168	0,180	,155	-0,01	0,15	0,01	0,12	-0,09	,181	0,251	0,159	-0,12
	p	0,46	0,02	0,02	0,04	0,84	0,05	0,93	0,11	0,23	0,02	0,00	0,03	0,11
WB discharged	r	-0,03	-0,11	-0,13	-0,11	0,07	0,157	0,00	0,15	-0,10	-0,14	0,211	0,09	-0,05
	p	0,73	0,14	0,08	0,14	0,38	0,04	0,95	0,05	0,19	0,07	0,00	0,24	0,51

P<0,05

coagulation tests, procalcitonin, lactate dehydrogenase and creatine kinase (CK) results and pain intensity. degree is that there may be predictable parameters about the severity of the disease. It suggests that COVID-19 infection may be associated with cellular immunodeficiency, coagulation activation, myocardial injury, liver and kidney damage (6,12,13).

In another study, more advanced age (32.0 (26.0-39.3); 54.0 (38.3-59.3), p<0.001) in the inpatient group, blood values higher lactate dehydrogenase (LDH) (195.0 (156.5-225.3); 248.5 (200.3-334.5), p<0.001) and higher NLR (1.56 (1.08-2.62); 2.60 (1.65-4.90), p<0.001) were seen. Accordingly, advanced age, high LDH and high NLR values in Covid-19 patients require inpatient treatment (14).

It has been observed that patients with Covid-19 have become dependent/semi-dependent in performing some activities of daily living due to pain in varying degrees and accompanying systemic symptoms. It is seen that patients can change the time to stand up according to the degree of their activities being affected. Knowing the severity of the pain that affects the activities of the patients ensures that the interventions are made and the patients are discharged early. For this, the intensity of the pain must be measured accurately.

Considering the data obtained in our study; while it may be possible that patients' own descriptions and scale

score determinations may be affected by their psychological moods related to the symptoms of the disease, the categorical data in the FLACC measurement is more likely to allow the determination of more objective data depending on the physical examination findings. Although there are not enough articles evaluating pain profiles, studies show that there is a significant parallelism between pain and clinical and biochemical findings (16,17). It has been reported that the rate in patients with myalgia, head, throat and chest pain is 28.5%, 14.9%, 14.0%, 12.3%, respectively.

### CONCLUSION

Based on our findings, it can be posited that pain is not a prominent symptom in Covid-19 patients, but it may be a determining factor in patients with mild to moderate symptoms. Our analysis reveals a positive, strong, and statistically significant relationship (p<0.001) between the VAS admission and VAS discharge, as well as WB admission and WB discharge variables, with correlation coefficients of 0.823, 0.734, and 0.744, respectively. Furthermore, there is a significant association between VAS discharge and WB hospitalization and discharge (p<0.001), with a correlation coefficient of 0.660 between VAS variable and WB hospitalization, and 0.765 between WB discharge. Additionally, a strong and significant correlation (p<0.001) was found between WB hospital-



Table 7: Laboratory findings by FLACC hospitalization status

	FLACC hospitalisation	Ort ± SD	Median (min-Maks)	p
EOS	1	0,1316± 0,22	0,1 (0-1)	0.906
	2	0,1257±0,36	0,1 (0-3,70)	
HGB	1	14,98±1,97	15,08 (9,6 -18,409)	0.234
	2	14,64±1,71	14,660(9,7-18-60)	
HCT	1	44,81±6,17	45,4 (31,60-60,70)	0.170
	2	43,45±4,64	43,55 (31,9-57)	
LYM	1	1,56±0,69	1,7 (0,61-3,30)	0.659
	2	1,445±0,58	1,3 (0,37-4,30)	
WBC	1	5,99±1,53	5,5 (3,60-9,60)	0.457
	2	6,27±2,96	5,7 (2,5-20,5)	
CRP	1	3,04±5,91	1,03 (0,07-25,24)	0.016
	2	4,02±5,27	2,2 (0,06-34,12)	
LDH	1	268,68±72,66	258 (188-455)	0.169
	2	308,84±125,11	282 (108-814)	
Troponin T	1	23,1±52,46	11 (3-239)	0.786
	2	18,26±28,44	12 (3-269)	
AST	1	25,05±10,59	25 (15-63)	0.062
	2	31,06±20,16	26 (11-161)	
ALT	1	25,68±9,74	21 (14-47)	0.646
	2	30,92±52,14	20,5 (5-526)	
Ure	1	36,15±11,38	33 (23-62)	0.05
	2	48,96±25,42	41 (16-152)	
Creatinin	1	0,91±0,23	0,9 (0,53-1,60)	0.250
	2	1,11±0,95	0,98 (0,38-10,07)	
CA	1	9,12±0,65	9,1 (8-10)	0.192
	2	9,05±0,71	9 (7,5-12,50)	

\*p&lt;0.05

ization and WB discharge variables, with a correlation coefficient of 0.807. The correlation analysis is presented in Figure 1.

While a weak negative correlation ( $p=0.02$ ,  $r=-0.168$ ) was observed between the WB hospitalization score and HGB, a similar negative correlation was found between WB hospitalization score and HCT ( $p=0.02$ ,  $r=-0.180$ ). Moreover, a weak negative correlation ( $p=0.04$ ,  $r=-0.155$ ) was found between the LYM value and the WB hospitalization score, and a weakly significant negative correlation was identified between the WB hospitalization score and the ALT value ( $p=0.02$ ,  $r=-0.181$ ). On the other hand, a significant, positive weak correlation was

observed between WB hospitalization and re and creatinine values ( $p<0.01$ ,  $r=0.251$ ;  $p=0.03$ ,  $r=0.159$ ). Furthermore, we tested the existence of a significant and positive weak correlation between WB discharge score and CRP and urea values ( $p=0.04$ ,  $r=0.157$ ;  $p<0.01$ ,  $r=0.211$ ).

According to Mann Whitney U test results, CRP levels differ significantly according to FLACC hospitalization status ( $p=0.016$ ). When the FLACC Admission score was 1, the median value for CRP was 1.03 (0.07-25.24); When the FLACC hospitalization score was 2, the median CRP value was 2.2 (0.06-34.12). Urea values also show a significant difference in Flacc hospitalization ( $p=0.05$ ). Urea median value was 33 (23-62) when Flacc hospital-



**Table 8:** Laboratory findings by Flacc discharge status

	Flacc Discharged	Avarage	Median (Min-Maks)	p
EOS	1	0,105± 0,12	0,1 (0-1)	0.632
	2	0,16±0,53	0,1 (0-3,7)	
HGB	1	14,78±1,7	14,98 (9,6-18,6)	0.065
	2	14,5±1,84	14,61 (10,30-18,36)	
HCT	1	44±4,93	43,9 (31,6-60,70)	0.035
	2	43,06±4,85	43,4 (33,70-52,10)	
LYM	1	1,5±0,61	1,3 (0,60-4,30)	0.185
	2	1,39±0,57	1,3 (0,37-3)	
WBC	1	5,95±2,51	5,3 (2,5-15,10)	0.095
	2	6,7±6,1	3,18 (2,80-20,50)	
CRP	1	3,37±4,69	1,47 (0,06-25,24)	0.042
	2	4,73±6,3	2,36 (0,24-34,12)	
LDH	1	304,21±125,12	279 (108-814)	0.871
	2	300,21±109,86	275 (141-582)	
Troponin T	1	16,57±27,73	11 (3-239)	0.063
	2	23,17±40,45	13 (3-269)	
AST	1	31,28±20,32	26 (13-161)	0.049
	2	28,21±16,88	24 (11-108)	
ALT	1	28,17±19,49	21 (5-114)	0.030
	2	33,48±75,6	18 (8-526)	
Ure	1	42,54±18,8	38 (16-112)	0.002
	2	54,7±30,17	42,5 (20-152)	
Creatinine	1	1,09±1,07	0,93 (0,5-10,07)	0.122
	2	1,05±0,39	1 (0,38-2,38)	
CA	1	9,04±0,55	9 (7,8-10,20)	0.209
	2	9,1±0,91	8,9 (7,5-12,50)	

\*p<0.05

ization was 1, and urea median value was 41 (16-152) when FLACC hospitalization was 2. Here, there is a significant difference between the HCT value and the Flacc discharge status, and when the FLACC discharge score is 1, the HCT median value is 43.9 (31.6-60.7); When the FLACC discharge score was 2, the median HCT value was 43.4 (33.70-52.10). CRP values differ significantly according to FLACC discharge status (p=0.042). When the FLACC Discharge score is 1, the median CRP value is 1.47 (0.006- 25.24); When the FLACC discharge score was 2, the median CRP value was 2.36 (0.24-34.12). While AST values differ significantly according to Flacc discharge status (p=0.04), when FLACC discharge score

is 1, the median AST value is 26 (13-161); When the FLACC discharge score was 2, the median AST value was calculated as 24 (11-108). ALT also differs significantly according to FLACC discharge status (p=0.030). Again, Urea showed a significant difference according to the Flacc discharge status (p=0.002), while the median value of urea was 38 (16-112) when the FLACC discharge score was 1, and the median value of urea was 42.5 (20-152) when the FLACC discharge score was 2.

For the orthopedics and traumatology specialist, the pain in COVID-19 patients is a process that only concerns neuroanatomical and neurophysiological, joint, muscle, tendon, bone and cartilage tissues, while the

psychological dimension of this process is extremely important for the physician who sees pain as the sum of physical, mental and social factors. The correct interpretation of symptoms and the use of categorical measurement methods in pain measurement and evaluation are valuable for diagnosis and treatment regimens. The findings obtained in this study are very important in terms of giving clinicians and biochemists some clues about the prognosis and mortality of the disease, considering the Covid-19-pain-biochemical parameters relationship as a whole. For this reason, in order to finalize the treatment in viral infections, it may be recommended to carry out specific studies that reveal the metabolism of the virus-iron interaction and the parameters affected by the infection, and to focus on studies to reduce iron.

Received/Geliş Tarihi: 12.04.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 26.04.2023

## REFERENCES

1. Kurtçuoğlu M., Bilek H.C., Erbaş S.N., Özkan F., Tanyel E., Deveci A., Ketenci S., Güldoğan F. Evaluation of pain in patients with COVID-19, *Agri*. 2021;33(4):215–222. doi: 10.14744/agri.2021.92609
2. Yeşilyurt M., Faydalı S. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*. 2020;23(3):444-451. doi: 10.17049/ataunihem.508877
3. Merskey H., Bogduk N. *Classification of chronic pain*. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
4. Duyur Çakıt B., Taka İ. COVID-19'da ağrı ve yönetimi. Borman P, editör. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve COVID-19: Sorunlar ve Rehabilitasyonu*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021; p:47-52.
5. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-90. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
6. Wang B, Li R., Lu Z., et al. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049.
7. Vacchiano V., Riguzzi P., Volpi L., Tappata M., Avoni P., Rizzo G, et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. *NeuroSci* 2020;41:2029–31. doi:10.1007/s10072-020-04525-z
8. Khot W.Y, Nadkar M.Y. The 2019 novel coronavirus outbreak A global threat. *J Assoc Physicians India*. 2020; 68: 67–71.
9. Legido-Quigley H., Asgari N., Teo Y.Y, et al. Are high-performing health systems resilient against the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020; 395: 848–50.
10. Thompson S., Bohn M.K., Mancini N., Loh T.P., Wang C.B., Grimmmer M., et al. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. *Clin Chem Lab Med*. 2020.
11. Cheng M.P, Papenburg J., Desjardins M., Kanjilal S., Quach C., Libman M., et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):726–34.
12. Güven A., Diken Allahverdi T., Güven Ö.D. Coronavirus: A Biochemical Approach. *Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2021; 6(1):66-77.
13. Güven A. Biological story of the new coronavirus SARS-COV-2. *Caucasian Journal of Science*, 2022; 9( 2), 203 – 214, doi.org/10.48138/cjo.1019435
14. Legido-Quigley H., Asgari N., Teo Y.Y., et al. Are high-performing health systems resilient against the COVID-19 epidemic?. *Lancet*. 2020;395: 848–50
15. Harbaloğlu H., Genç Ö., Yıldırım A. 3 predictors of hospitalization patients with coronavirus (Covid-19): old age, lactate dehydrogenase and neutrophil/lymphocyte ratio. *Pamukkale Tıp Dergisi Pamukkale Medical Journal* doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.751093
16. Baj J., Karakula-Juchnowicz H., Teresinski G., Buszewicz G., Ciesielka M., Sitarz E, et al. COVID-19: Specific and nonspecific clinical manifestations and symptoms: the current state of knowledge. *J Clin Med* 2020;9(6):1753.
17. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506



# Karbon Monoksitin Kardiyak Toksitesi

## Cardiac Toxicity of Carbon Monoxide

Abuzer ÖZKAN

AÖ: 0000-0003-4284-0086

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Acil Tıp ABD

### Sayın Editör;

Derginizin 2023 yılı ilk sayısında yayınlanan Başaran Uyar ve arkadaşları tarafından hazırlanan “Yoğun Bakımda Takip Edilen Karbon monoksit Zehirlenmeli Hastalarda COHb, Troponin I ve Laktat Düzeylerinin Prognoza Etkisi” isimli yazıyı büyük bir ilgi ile okuduk (1). Yazarlara ve editöriyal kurula bu ilginç ve ülkemiz güncel literatürü eşliğinde karbon monoksit zehirlenmelerinin tartışıldığı yazıdan dolayı teşekkür ederiz. Bununla birlikte yazının tartışmasına katkı sunacak birkaç noktayı belirtmek isteriz.

Karbon monoksitin kalp dokusu üzerine toksik etkisi için literatürde birkaç mekanizma önerilmiştir. Kardiyak toksisite, doku hipoksisinin doğrudan zarar verici ve hücrel düzeyde olan etkilerinin birleşik bir sonucudur. Karbon monoksit hemoglobine bağlanmak için oksijenle rekabet eder. Bu etki oksijen hemoglobin ayrışma eğrisinin sola kaymasına neden olarak doku seviyesinde oksijen salınımının bozulmasına neden olur ve bu nedenle hücrel hipoksi oluşabilir. Hipoksi, karboksihemoglobin üretiminden ve miyogloblin ve sitokrom oksidaz fonksiyonlarının bozulması gibi miyokardiyosit solunumu üzerindeki doğrudan karbonmonoksit etkisinden kaynaklanır (2). Kardiyak doku üzerine toksik etkiyi açıklamaya çalışan ikinci bir teori ise sitokrom C oksidaz inhibisyonu ile başlayan ve mitokondriyumdaki düşük glutatyon düzeylerini daha da azaltarak anaerobik mekanizmaları aktive edildiği bir patogenezdır (3). Üçüncü bir mekanizma karbon monoksitin arteriyel ve venöz trombozu tetiklemesi teorisisdir. Franchini ve arkadaşlarının tarafından önerilen bu

mekanizma karbon monoksitin protonmoz etkisini vurgulamaktadır (4). Dördüncü bir teori ise karbon monoksitin koroner vazodilatasyonu engellemesidir ki temelde Einzig ve arkadaşlarının deneysel çalışmasına dayanmaktadır. Köpekler üzerinde yapılan bu çalışmada Einzig ve arkadaşları her iki ventrikül subendokardiyal subepikardiyal akış oranlarının karboksihemoglobin artışı ile azaldığını ortaya koydular (5). Sonuç olarak karbon monoksit zehirlenmesinde özellikle aterosklerotik koroner hastalığı olan olgular artmış miyokart hasarı ve iskemi riskine sahiptirler.

Received/Geliş Tarihi: 03.03.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 24.04.2023

### KAYNAKLAR

1. Başaran Uyar E, Uyar HG, Köylü R, Akıllı Nb, Köylü Ö. Yoğun bakımda takip edilen karbonmonoksit zehirlenmeli hastalarda COHb, troponin I ve laktat düzeylerinin prognoza etkisi. *Journal of Medical Sciences* 2023, 4(1) 30-41
2. Özdemir S, Altunok İ, Eroğlu SE. Karbon monoksit zehirlenmesi laktat ve kardiyak belirteç ilişkisi. *Van Tıp Derg.* 2019; 26(3): 285-8.
3. Özdemir S, Alper B, Alp H, Aksel G, Doğanay F. Carbon monoxide poisoning and sequels of cardiac function. *Phmx Med J.* 2022; 4(2): 94-5.
4. Chance B, Erecinska M, Wagner M. Mitochondrial responses to carbon monoxide toxicity. *Ann N Y Acad Sci.* 1970 Oct 5;174(1):193-204.
5. Einzig S, Nicoloff DM, Lucas RV Jr. Myocardial perfusion abnormalities in carbon monoxide poisoned dogs. *Can J Physiol Pharmacol.* 1980 Apr;58(4):396-405.





## ALAN EDITÖRLERİ / FIELD EDITORS

**Prof. Dr. M. Fatih YAVUZ**

Adli Tıp Alan Editörü

**Prof. Dr. Tülay İREZ**

Androloji Alan Editörü

**Doç. Dr. Emre YÖRÜK**

Biyoloji Alan Editörü

**Prof. Dr. Meriç KARACAN**

Cerrahi Alan Editörü

**Prof. Dr. Haluk İŞERİ**

Dış Hekimliği Alan Editörü

**Prof. Dr. İmer OKAR**

Farmakoloji ve Eczacılık Alan Editörü

**Prof. Dr. Asiye NURTEN**

Genel ve Dahili Tıp Alan Editörü

**Prof. Dr. Aşşegül TOPAL SARIKAYA**

Genetik ve Kalıtım Alan Editörü

**Prof. Dr. İbrahim BALCIOĞLU**

Psikiyatri Alan Editörü

**Doç. Dr. İtır ERKAN**

Sağlık Bilimleri ve Hizmetleri Alan Editörü

**Prof. Dr. Mehmet ÜNAL**

Spor Bilimleri Alan Editörü

**Prof. Dr. Ömer BENDER**

Temel Sağlık Hizmetleri Alan Editörü

**Prof. Dr. Mine ANĞ KÜÇÜKER**

Tıbbi Araştırmalar Deneysel Alan Editörü

**Prof. Dr. Şeyda Şebnem ÖZCAN**

Tıbbi Laboratuvar Teknolojisi Alan Editörü

**Dr. Öğr. Üyesi Elif ŞAHİN**

Toksikoloji Alan Editörü

Meme Kanserinde PD-1/PD-L1 Hedefli Tedaviler  
PD-1/PD-L1 Targeted Therapies in Breast Cancer

**Güneş ÖZEN EROĞLU, İlhan YAYLIM, Uğur GEZER, Serap KURUCA**

Adli Genetik Olgularında Aydınlatılmış Onam

Informed Consent in Forensic Genetics

**Gavril PETRİDİS, Aykut Taner GÜVEN, Sotirios KALFOGLOU, Şeyda Şebnem ÖZCAN**

Sağlıkta Mobbingin Tükenmişliğe Etkisi: Bir Meta Analiz Çalışması

The Effect of Mobbing in Health on Burnout: A Meta Analysis Study

**Feyzi ÖZEK, Yunus ADIGÜZEL, Ömer KARATAŞ, Emel Hülya YÜKSELOĞLU, İtir ERKAN**

The Effect of First Dose Intravenous Antibiotherapy Administered in the  
Emergency Department on Prognosis in Acute Tonsillopharyngitis Cases

Akut Tonsillofarenjit Vakalarında Acil Serviste Uygulanan İlk Doz İntravenöz  
Antibiyotiğin Hastalık Seyrine Etkisi

**Serdar YAŞAR, Ece YİĞİT**

Evaluation of the Clinical Findings of the Patients Receiving the Diagnosis and  
Treatment of Covid-19 and the Data Based on the Applied Pain Scores

Covid-19 Tanı ve Tedavisi Alan Hastaların Klinik Bulguları ve Uygulanan Ağrı  
Skorlarına Bağlı Verilerin Değerlendirilmesi

**Aysel GÜVEN, Ertuğrul ALLAHVERDİ, Tülay Diken ALLAHVERDİ**

Karbon Monoksitin Kardiyak Toksitesi

Cardiac Toxicity of Carbon Monoxide

**Abuzer ÖZKAN**

