

Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences
Anadolu Kliniği
Tıp Bilimleri Dergisi



Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences

Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi

Anatolian Clinic
The Journal of Medical Sciences

Eylül 2023; Cilt 28, Sayı 3
September 2023; Volume 28, Issue 3

Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi

Eylül 2023; Cilt 28, Sayı 3
September 2023; Volume 28, Issue 3

Sahibi / Owner

Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı adına / on
Behalf of the Hayat Foundation for Health and Social
Services
Ahmet Özdemir, Dr.

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Hasan Demirhan, Doç. Dr.

Başeditör / Editor-in-Chief

Sedat Akbaş, Doç. Dr.

Türkçe & İngilizce Dil Editörleri / Language Editors

Damla Nihan Yıldız
Esen Çalım

Tasarım Uygulama / Design

Ahmet Yumbul

Baskı-Cilt / Printing-Binding

Pınarbaş Matbaa Ltd. Şti.
0212 544 5877

İletişim / Contact

Küçükmühendis Sk. 7 Fatih/İstanbul
0212 588 2545 0212 697 30 30
dergipark.org.tr/tr/pub/anadoluklin
anadoluklinigi@gmail.com

ISSN: 2149-5254 / e-ISSN: 2458-8849

Uluslararası hakemli bir dergidir. Yılda üç kez (Ocak,
Mayıs, Eylül aylarında) basılı ve elektronik olarak
yayınlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Gönderilen ve yayımlanan içeriğin tüm sorumluluğu
içeriğin yazar(lar)ına aittir.

© Yayın hakları yayıncıya aittir.

Kaynak gösterilerek alıntılanabilir.

Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences is
an international peer-reviewed journal, published
triannually (in January, May, September) both in print
and electronically. Publication languages are Turkish and
English. All responsibility for the submitted and published
content rests solely with the author(s). Authors transfer
all copyrights to the Journal. Published content can be
cited provided that appropriate reference is given.

Derginin eski (1933–1954) adı / Previously (1933–1954)
named: Anadolu Kliniği

Derginin kısa adı / Abbreviated: Anadolu Klin / Anatol Clin

Yer aldığı indeksler / Indexed by

TR Dizin (TR Index), Türkiye Citation Index, Google Scholar,
The Index Copernicus International World of Journals,
EBSCO, TürkMedline Pleksus, SCILIT, Scientific World Index,
AcademicKeys, ResearchBib, J-Gate, ScopeMed, OAJI, MIAR

Editörlerden

Değerli yazar ve okurlarımız,

Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi, ikinci yayın döneminin sekizinci yılında siz değerli okuyucularımıza 22 araştırma makalesi, 1 olgu sunumu ve 3 derlemeyen oluşan yeni sayımızı sunmanın mutluluğunu yaşıyor. Bu süreçte özveriyle yayıncılığa devam eden *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*'nin siz değerli okurlarımıza iletmek istediği bazı önemli mesajları bulunmaktadır.

Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi; temel tıp bilimleri, klinik bilimler ve diğer sağlık alanlarından gelen orijinal araştırmaları, davetli yazıları, derlemeleri, olgu sunumlarını, teknik raporları ve editöre mektupları içeren bilimsel yazıları yayımlamaktadır. Bilimsel yazıların uluslararası düzeyde tanınması ve daha geniş bir okuyucu kitlesine ulaşması amacıyla öncelikli olarak İngilizce yazı dili kabul edilmektedir. Aynı zamanda, orijinal araştırma makalelerinde gereç ve yöntemler bölümünde etik kurul onayı ve karar numarasının belirtilmesi önem arz etmektedir. Olgu sunumları ve serilerinde ise Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun imzalı olarak alındığı açıkça belirtilmelidir.

Gönderilen tüm bilimsel yazılar için intihal raporu talep edilmekte olup, benzerlik indeksinin %20 ve üzerinde olması durumunda değerlendirme sürecine alınmadan yazara geri gönderilmektedir. Yazı gönderimlerinde dikkat edilmesi gereken unsurlar; başlıklar, yazar adları, yazar sıralamaları, ilişkili kurum bilgileri, yazışma yazarı bilgileri (adı, soyadı, adres, e-posta), ORCID (Açık Araştırmacı ve Katkıda Bulunucu Kimlik) bilgileri, özet ve abstract yapılandırması, anahtar kelimeler, çıkar çatışmaları ve finansman bildirimleridir. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*'nin kaynak yazım stili "Vancouver stili" ve dergi adları kısaltılarak verilmektedir. Anahtar kelimelerde İngilizce "Medical Subject Headings (MESH)", Türkçe ise Türkiye Bilim Terimleri (TBT) uygun olarak alfabetik sıra ile verilmektedir. Bu unsurlar, makale değerlendirme sürecini hızlandırmak, daha özgün yazıların yayımlanmasını sağlamak, atıf almayı kolaylaştırmak ve böylece uluslararası saygın indekslerde daha geniş bir okuyucu kitlesine ulaşmak açısından son derece önemlidir.

Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi'nin uyguladığı yayın politikası, makalelerin tarafsız ve saygın bir şekilde gelişimine katkı sağlamaktadır. Bu doğrultuda uygulanan çok katmanlı değerlendirme süreçleri, yazarların çalışmalarının kalitesine doğrudan yansımaktadır. Bilimsel yazının ilk gönderildiği aşamadan yayınlanmasına kadar olan süreçte, yazarlar, okuyucular, araştırmacılar, yayıncı, hakemler ve editörler gibi tüm paydaşların etik ilkelere uyum göstermesi büyük önem taşımaktadır. Standartları yükseltmek adına kapak sayfası, editöre sunum sayfası ve Basıma Onam ve Telif Hakkı Devir Formu güncellenmiştir. Bu nedenle, siz değerli yazarlarımızın eserlerinizi gönderirken güncel formları kullanmanızı rica ediyoruz.

Son olarak, değerli yazarlarımız ve okuyucularımız başta olmak üzere, tüm yoğunluklarına rağmen özveriyle çalışmalarını sürdüren hakemlerimize, editörlerimize ve teknik ekibimize verdikleri destek için teşekkür ederiz. Katkı ve desteklerinizin artarak devam etmesini temenni eder, yeni yılın insanlığa sağlık, mutluluk ve huzur getirmesini dileriz.

Saygılarımızla,

Doç. Dr. Sedat Akbaş



TIP DALLARINDAKİ GELİŐMELERİN TARİHİ

EDİTÖRLER

HAKAN ERTİN, AHMET SALDUZ
ZEYNEB İREM YÜKSEL SALDUZ

Tıp, saf bilimden ziyade, bilim ile sanatın birleşmesiyle oluşan bir disiplindir. Pozitif bilimlerin çoğu alanını tanımlamayı amaçlarken, tıp bilimsel metod ve prensipleri insanlığın yararına kullanılan bir maharete dönüştürür. Bir başka deyişle, tıp başlı başına bir şifa verme sanatıdır.

Hekimlik mesleğini bütün bu öğeleri ile hakkını vererek yapabilme, yaşadığımız anı idrak edebilme, geçmişte yapılan hataları tekrarlamama ve bir ölçüde ileriye öngörebilme söz konusu olduğunda tıp tarihine vakıf olmanın önemi inkar edilemez. Mesleğinin teknik yönleri kadar tarihini de öğrenmek için çaba gösterenler başarıya ulaşma yolunda bir adım önde olacaklardır. Herakleitos'un yüzyıllar öncesinden ifade ettiği '*Değişmeyen tek şey değişimin kendisidir*' sözü uyarınca bilginin de dönüşüp değiştiği, zaman içinde evrildiği aşikardır. Bir bilimi oluşturan teoriler, keşifler, yenilikler insanlığın binlerce yılda oluşturduğu bilgi birikiminin ürünüdür. Günümüz tıbbi da geçmişten bu yana basamak basamak çıkılan bir merdiven gibi, gerçeğe ulaşan yoldaki tüm bilgi ve tecrübelerin sentezidir. Yarının bilimine ise bugünden aktardığımız bilgi ve tecrübelerimiz temel olacaktır.

Alanında ehil, değerli bilim insanı hocalarımızın katkılarıyla ortaya çıkan ve tıp dallarının tarihini hekim gözüyle anlatmayı hedefleyen bu kitabın tıbbı, hekimliğe ve sağlığa ilgi duyan tüm okurlar için bir kaynak eser olmasını umuyoruz.

BETİM KİTAPLIĞI

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ORJİNAL ARAŞTIRMA / ORIGINAL RESEARCH

- 247** Levothyroxine poisoning in children – should we really be afraid?
Çocukluk çağında levotiroksin zehirlenmesi – gerçekten korkmalı mıyız?
Betül Öztürk, İlknur Bodur, Aysun Tekeli, Ali Gungor, Raziye Merve Yaradılmış, Muhammed Mustafa Guneylioglu, Aytac Goktug, Can Demir Karacan, Nilden Tuygun
- 252** The effect of vitamin D deficiency on fatigue and depression in patients with axial spondyloarthritis
Aksiyal spondiloartritli hastalarda D vitamini eksikliğinin yorgunluk ve depresyon üzerine etkisi
Esmâ Demirhan, Sevgi Atar, Muhammed Bilal Özdemir, Ömer Kuru
- 259** The effect of nebulized magnesium sulfate on asthma attacks in the children
Nebulize magnezyum sülfatın çocuklarda astım atakları üzerine etkisi
Mehmet Aslan, Hilal Karabag Cıtlak, Erdem Topal, Harika G. Gozukara Bag, Fatih Kaplan
- 266** The quality and reliability of Turkish websites in Google containing information about amputation rehabilitation in the shadow of the earthquake disaster
Deprem felaketinin gölgesinde ampute rehabilitasyonu hakkında bilgi içeren Google'daki Türkçe web sitelerinin kalitesi ve güvenilirliği
Ramazan Yılmaz, Savas Karpuz
- 276** Assessment of the reliability, quality, and medical content of hypercholesterolemia videos on YouTube as a source of information
Bir bilgi kaynağı olarak YouTube'daki hiperkolesterolemi videolarının kalitesinin, içeriğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi
Murat Gul, Sinan İnci, Halil Aktas
- 283** Tezgâh üstü göz ilaçlarının kısa ürün bilgisi ve kullanma talimatlarının okunabilirlik düzeylerinin değerlendirilmesi
Evaluation of readability level of the summary of product characteristics and patient leaflets of overthe counter eye drops
Mehmet Canleblebici, Canan Demirci
- 291** Evaluation of the level of knowledge, source of information, application story and satisfaction about dermocosmetic procedures in Turkish society through a web-based questionnaire
Türk toplumunda dermokozmetik işlemler hakkında bilgi düzeyi, bilgi kaynağı, uygulama öyküsü ve memnuniyetinin web tabanlı anket yoluyla değerlendirilmesi
Dursun Turkmen, Hacer Vural Karatoprak, Nihal Altunisik, Rafet Ozbey
- 297** Pediatric orta kranial fossa araknoid kistlerde uygulanan şant cerrahisinin etkinliği
Efficacy of shunt surgery in pediatric middle cranial fossa arachnoid cysts
Özgür Demir
- 303** 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings of breast cancer with signet ring cell differentiation: A single-center experience
Taşlı yüzük hücre diferansiyeli meme kanserinde 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografi bulguları: Tek merkez deneyimi
Goksel Alcin, Esra Arslan
- 313** Evaluation of the shear bond strength of various adhesive systems to calcium silicate based pulp capping materials
Farklı adeziv sistemlerin kalsiyum silikat esaslı pulpa kaplama materyallerine makaslama bağlanma dayanımının değerlendirilmesi
Begum Busra Cevval Ozkocak, Merve Agaccioglu, Fatma Aytac Bal
- 323** Use of tolvaptan in autosomal polycystic kidney disease: A single center experience
Otomozal dominant polikistik böbrek hastalığında tolvaptan kullanımı: Tek merkez deneyimi
Cebrail Karaca, Mevlut Tamer Dincer
- 329** Septorinoplasti yapılan hastalarda iyimserlik düzeyi ve hasta memnuniyeti arasındaki ilişkinin araştırılması
Investigation of the relationship between optimism level and patient satisfaction in patients undergoing septorhinoplasty
Rıza Gökçer Tulacı, Hasan Çanakçı
- 337** Hibrit eğitim modelinde eğitim ve öğretime devam fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümü öğrencilerinde öğrenme sürecini etkileyen faktörlerin öğrenci bakış açısı ile değerlendirilmesi
Evaluation of the factors affecting the learning process of the physiotherapy and rehabilitation department students' continuing education and training in the hybrid education model from the student's perspective
Sabiha Bezgin, Kamile Uzun Akkaya, Bülent Elbasan
- 347** İstanbul'un bir ilçesinde doğrudan gözetimli tedavi gören tüberküloz hastalarının COVID-19'dan etkilenimi
The effect of the COVID-19 pandemic on tuberculosis patients receiving directly observed therapy in a district of Istanbul
Muhammed Atak, Şeyma Halaç, Zeyneb İrem Yüksel Salduz
- 357** Risk factors for postoperative nausea and vomiting following maxillofacial surgery
Maksillofasial cerrahiden sonra gelişen postoperatif bulantı kusma için risk faktörleri
Alanur Çiftçi Şişman, Hazal İrem Çiftçi, Necip Fazıl Erdem

364 The relationship between physical activity and pain, interoceptive awareness, and personal well-being in women with fibromyalgia: A cross-sectional study

Fibromiyaljili kadınlarda fiziksel aktivite ile ağrı, interoseptif farkındalık ve kişisel iyi oluş arasındaki ilişki: Kesitsel çalışma
Tugce Pasin, Bilinc Dogruoz Karatekin

372 Evaluation of pharmacist contribution to adherence and illness perception in hypertension: An observational study

Hipertansiyonda uyum ve hastalık algısına eczacı katkısının değerlendirilmesi: Gözlemsel bir çalışma
Emel Guruhan, Muhammed Yunus Bektay, Zekiye Kubra Yılmaz, Fikret Vehbi Izzettin

382 Awareness of cardiac rehabilitation in people with cardiovascular diseases in Hatay: A cross-sectional study

Hatay'da kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde kardiyak rehabilitasyon farkındalığı: Kesitsel bir çalışma
Irem Huzmeli, Nihan Katayifci, Oguz Akkus

390 Genç yetişkinlerde COVID-19 aşısı programına uyumu etkileyen faktörler

Factors affecting the compliance of young adult with the COVID-19 vaccine schedule
Burak Mete, Fatma Tanrıöver

398 Elektif cerrahiler ve girişimsel prosedürler öncesi preoperatif hazırlıkta COVID-19 real time polimeraz zincir reaksiyonu için sürüntü sonuçlarının analizi: Retrospektif çalışma

Analysis of COVID-19 real time polymerase chain reaction test results at preoperative screening before elective surgeries and interventional procedures: A retrospective study
Muhittin Çalim, Emine Şeyda Teloğlu, Harun Uysal, Bilge Sümbül, Asım Esen

404 Evaluation of syphilis co-infection and monitoring of rapid plasma reagin (RRP) titer according to syphilis-stage in human immunodeficiency virus-infected patients

İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda sifiliz ko-enfeksiyonunun değerlendirilmesi ve rapid plasma reagin (RRP) titresinin sifiliz evresine göre takibi
Neslihan Arici, Handan Ankaralı, Nilgun Kansak, Riza Adaleti, Sebahat Aksaray

411 The relationship between the reasons for doing and not doing sports and sports awareness in university students: A cross-sectional study

Üniversite öğrencilerinde spor yapma-yapmama nedenleri ve spor farkındalığı arasındaki ilişki: Kesitsel bir araştırma
Hanife Abakay, Tuğba Dere, Türkan Akbayrak

VAKA SUNUMU / CASE REPORT

420 Dopa-responsive dystonia masked by biperiden dependence: A case report

Biperiden bağımlılığı ile maskelenen dopa-duyarlı distoni: Bir olgu sunumu
Ahmet Uzer

DERLEME / REVIEW

425 Physical activity and exercise during pregnancy in Turkey: A narrative review

Türkiye'de gebelik döneminde fiziksel aktivite ve egzersiz: Bir literatür derlemesi
Dilara Ozen Oruk

433 Çocukluk ve ergenlikte cinsiyet disforisi: Güncel yaklaşımlar ve etik sorunlar

Gender dysphoria in childhood and adolescence: Current approaches and ethical issues
Adem Az, Muhammet İhsan Karaman

441 Vanadyum bileşiklerinin kanserdeki terapötik uygulamaları

Therapeutic applications of Vanadium compounds in cancer
Fazilet Gök, Suat Ekin

BAŞEDİTÖR / EDITOR-IN-CHIEF

Doç. Dr. Sedat Akbaş

EDİTÖRLER / EDITORS

Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences

Prof. Dr. Seyit Ankaralı

Anabilim Dalı: Fiziyojji
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: seyitankarali@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-3752-0846

Doç. Dr. Erkan Kılınc

Anabilim Dalı: Fiziyojji
Kurumu: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: erkankilinc27@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9261-2634

Prof. Dr. Handan Ankaralı

Anabilim Dalı: Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: handanankarali@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3613-0523

Dahili Tıp Bilimleri / Internal Medical Sciences

Prof. Dr. Fahri Ovalı

Anabilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: fovali@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-9717-313X

Doç. Dr. Aynur Görmez

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: aynurdemirel@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-8537-9413

Prof. Dr. Mahmut Gümüş

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: mgumus@superonline.com
ORCID: 0000-0003-3550-9993

Prof. Dr. Cumali Karatoprak

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ckaratoprak@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-7902-9284

Prof. Dr. Mehmet Ak

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drmehmetak@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1771-5654

Prof. Dr. İlker İnanç Balkan

Anabilim Dalı: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
E-mail: ilker.balkan@istanbul.edu.tr
ORCID: 0000-0002-8977-5931

Prof. Dr. Mehmet Koç

Anabilim Dalı: Radyasyon Onkolojisi
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: m_koc42@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-1504-2900

Prof. Dr. Mustafa Duran

Anabilim Dalı: Kardiyoloji
Kurumu: S.B.Ü. Ankara S.U.A.M
E-mail: mduran2@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7584-3534

Prof. Dr. Mustafa Kanat

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: mustafa.kanat@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7361-8181

Doç. Dr. Kurtuluş Açıksarı

Anabilim Dalı: Acil Tıp
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drkurtulus@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-0749-4651

Dış Hekimliği Bilimleri / Dentistry Sciences

Doç. Dr. Enes Özkan

Anabilim Dalı: Ağız Diş ve Çene Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
E-mail: drenesozkan@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8182-9042

Cerrahi Tıp Bilimleri / Surgical Medical Sciences

Prof. Dr. Nusret Akpolat

Anabilim Dalı: Patoloji
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: nusret.akpolat@inonu.edu.tr
ORCID: 0000-0002-9138-2117

Doç. Dr. Ahmet Salduz

Anabilim Dalı: Ortopedi Ve Travmatoloji
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ahmetsalduz@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9448-6416

Doç. Dr. Ahmet Selim Özkan

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: asozkan61@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-4543-8853

Prof. Dr. Ebuzer Aydın

Anabilim Dalı: Kalp ve Damar Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ebuzermd@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9822-0022

Doç. Dr. H. Volkan Kara

Anabilim Dalı: Göğüs Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
E-mail: volkan_kara@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-7702-9731

Doç. Dr. Sedat Akbaş

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kurumu: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drsedatkbas@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3055-9334

Doç. Dr. Serpil Yazgan

Anabilim Dalı: Göz Hastalıkları
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: serpily80@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6401-6376

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Fatih Şimşekoğlu

Anabilim Dalı: Üroloji
Kurumu: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
E-mail: muhammed.simsekoglu@iuc.edu.tr
ORCID: 0000-0001-7577-7955

Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

Esen Çalım

Türk Dili ve Edebiyatı Lisansı
E-mail: esencalim@gmail.com

Damla Nihan Yıldız

Anabilim Dalı: Mantık
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü
Felsefe Bölümü
E-mail: nihanyildiz@gmail.com

YAYIN KURULU / ADVISORY BOARD

Prof. Dr. İbrahim Yıldırım

Plastik Cerrahi AD, Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. İlker İnanç Balkan

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi,
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul

Prof. Dr. Mustafa Duran

Kardiyoloji AD, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Prof. Dr. Mehmet Koç

Konya İl Sağlık Müdürü, Radyasyon Onkolojisi AD, Necmettin
Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

Prof. Dr. Mehmet Okka

Göz Hastalıkları AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi, Konya

Prof. Dr. Nusret Akpolat

Patoloji AD, İnönü Üniversitesi, Malatya

Prof. Dr. Şükrü Öksüz

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Düzce

Doç. Dr. Ahmet Elbay

Göz Hastalıkları AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Doç. Dr. Aynur Görmez

Psikiyatri AD, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Doç. Dr. Davut Akduman

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Lokman Hekim Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Ankara

Doç. Dr. Hasan Demirhan

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Medipol Mega Üniversite
Hastanesi, İstanbul

Doç. Dr. Mustafa Doğan

Göz Hastalıkları AD, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyon

Dr. Öğr. Üyesi Muhittin Çalım

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Bezmialem Vakıf
Üniversitesi, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep İrem Yüksel Salduz

Aile Hekimliği AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Abdul Rashid Abdul Rahman, Prof. Dr.,

Internal Medicine, Medical Director, An Nur Specialist Hospital, in Bandar Baru Bangi, Selangor, Malaysia

Abu Kholdun Al Mahmood, Prof. Dr.,

Department of Biochemistry, Ibn Sina Medical College, Dhaka, Bangladesh

Ali İhsan Taşçı, Prof. Dr.,

Üroloji Kliniği, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Burçak Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

Bülent Özaltay, Uzm. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul (Emekli)

Bülent Zülfiyar, Prof. Dr.,

Rektör, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bünyamin Şahin, Prof. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Cansel Özmen, Dr. Öğr. Üyesi,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Ebuzer Aydın, Prof. Dr.,

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

E. Elif Vatanoğlu-Lutz, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Elisabeth S.-Thiessen, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Lipid Kliniği ve Lipid Aferezi, Berlin Tıp Üniversitesi, Almanya

Erol Ayaz, Prof. Dr.

Parazitoloji AD, Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Ertan Kervancıoğlu, Prof. Dr.,

Tıbbi Genetik AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Ethem Güneren, Prof. Dr.,

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Fahri Ovalı, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Hasan Hüseyin Kozak, Doç. Dr.,

Nöroloji AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

İlhan Geçit, Prof. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

İhsan Boyacı, Dr. Öğr. Üyesi,

İç Hastalıkları, Vatan Kliniği, Medipol Üniversitesi, İstanbul

İnci Kara, Prof. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya

Kudret Doğru, Prof. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Kurtuluş Açıksarı, Doç. Dr.,

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

M. İhsan Karaman, Prof. Dr.,

Üroloji, Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul
Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, İstanbul

M. Sait Keleş, Prof. Dr.,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum

Mehmet Ak, Prof. Dr.,

Psikiyatri AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Mehmet Akif Somdaş, Prof. Dr.,

Kulak, Burun Boğaz Hastalıkları AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Mehmet Küçüköner, Prof. Dr.,

Tıbbi Onkoloji BD, Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

Mehmet Tuğrul İnanç, Prof. Dr.,

Kardiyoloji AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Mehmet Yıldırım, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Meral Akdoğan Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Metin Kaplan, Prof. Dr.,

Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Moaath Musa Al-Smadi, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Ürdün Üniversitesi, Ürdün

Mohammad Iqbal Khan, MD, Prof. Dr.,

General Surgery in Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan

Muhammet Ali Kayıkçı, Prof. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Murad Atmaca, Prof. Dr.,

Psikiyatri AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Mustafa Samastı, Prof. Dr.,

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul (EMEKLİ)

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

M. Yasin Selçuk, Dr. Öğr. Üyesi,

Aile Hekimliği AD, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

Münire Gündoğan, Prof. Dr.,

Radyoloji AD, Dalhousie Üniversitesi, IWK Sağlık Merkezi, Kanada; Pediatrik Radyoloji Konsültanı, BAE

Nesrin Çobanoğlu, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara

Nida Taşçılar, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Nil Sarı, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD (emekli), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Nuran Yıldırım, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Orhan Alimoğlu, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Ömer Faruk Akça, Prof. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Osman Günay, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Osman Hayran, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Perihan Torun, Doç. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Polat Durukan, Prof. Dr.,

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Rahmi Özdemir, Doç. Dr.,

Çocuk Kardiyolojisi AB, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya

Ramesh Daggubati, Prof. Dr.,

Kardiyoloji Bölümü, Winthrop Üniversite Hastanesi, New York, ABD

Recep Öztürk, Prof. Dr.,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Sani Namık Murat, Doç. Dr.,

Kardiyoloji Kliniği, Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Serdar Çolakoğlu, Prof. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Seyfullah Oktay Arslan, Prof. Dr.,

Farmakoloji AD, Tıp Fakültesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Sezai Yılmaz, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

Sinan Canan, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

Şengül Cangür, Doç. Dr.,

Biyostatistik AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Talat Mesud Yelbuz, Prof. Dr.,

Çocuk Kardiyolojisi AD, King Abdülaziz Kalp Merkezi, Riyad, Suudi Arabistan

Temel Tombul, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Tevfik Sabuncu, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa

Vahdet Görmez, Doç. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Vural Kavuncu, Prof. Dr.,

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Tıp Fakültesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya

Yalçın Büyük, Doç. Dr.,

Adli Tıp Kurum Başkanı, İstanbul

Yasser El Sayed, Prof. Dr.,

Anne-Çocuk Sağlığı Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Tıp Fakültesi, Stanford Üniversitesi, Kaliforniya, ABD

Yıldız Değirmenci, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Zafer Özmen, Doç. Dr.,

Radyoloji AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Levothyroxine poisoning in children – should we really be afraid?

Çocukluk çağında levotiroksin zehirlenmesi – gerçekten korkmalı mıyız?



Abstract

Aim: L-thyroxine intoxication is rarely seen in children; however, it can be worrying for clinicians and parents. This study aimed to present the clinical and laboratory findings of children admitted to the pediatric emergency department with l-thyroxine intoxication.

Methods: Patients admitted to the pediatric emergency department with l-thyroxine intake between January 2015 and June 2022 were included in this retrospective study. The patient's clinical characteristics, laboratory findings, treatment, and hospital costs were recorded and analyzed.

Results: This study included 33 pediatric patients with thyroxine intoxication. The median age was 35 months (The interquartile range (IQR) 25-47.5) and 19 of them were girls (57,5%). No patient had a clinical symptom at the admittance. One patient had massive l-thyroxine intake and two patients had tachycardia. Gastric lavage and activated charcoal were used in 18 patients. Four patients were followed in the pediatric intensive care unit and one of them was treated with propranolol. The median time of hospital stay was 24 hours (IQR 13,5-84). The median cost of the treatment was United States dollars (IQR56.2-116.75).

Conclusion: L-thyroxine intoxication usually occurs with low drug doses in children and has a benign prognosis. Routine hospitalization of these patients, particularly with low drug dose intake, should be questioned considering the treatment cost.

Keywords: Children; intoxication; l-thyroxin; poisoning; toxicity

Öz

Amaç: L-tiroksin zehirlenmesi çocukluk çağında az görülmesine rağmen, aileler ve klinisyenler açısından endişe verici bir durumdur. Bu çalışmada l-tiroksin zehirlenmesi ile acil servise başvuran çocukların klinik ve laboratuvar bulgularının sunulması amaçlanmıştır.

Yöntemler: L-tiroksin alımıyla Ocak 2015 – Haziran 2022 arası çocuk acil servisine başvuran hastalar geriye dönük olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, tedavi ve hastane masrafları kayıt ve analiz edildi.

Bulgular: Bu çalışmada tiroksin intoksikasyonu olan 33 hasta vardı. Hastaların medyan yaşı 35 ay (Interquartil Range (IQR): 25-47.5) ve hastaların 19'u kızdı (57,5%). Başvuru sırasında hiçbir hastada klinik semptom yoktu. Bir hastada masif l-tiroksin alımı varken iki hastada taşikardi mevcuttu. 18 hastada gastrik lavaj ve aktif kömür kullanıldı. 4 hasta çocuk yoğun bakımda takip edildi ve bir tanesi için propranolol tedavisi uygulandı. Ortanca hastanede kalış süresi 24 (IQR 13,5-84) saattir. Ortanca tedavi masrafı ise \$73'dir (IQR56.2-116.75).

Sonuç: L-tiroksin zehirlenmesi çocuklarda sıklıkla düşük dozlarda olur ve iyi seyirlidir. Bu hastaların özellikle düşük doz alımı olanların rutin olarak hastaneye yatışı tedavi masrafları göz önüne alındığında yeniden sorgulanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Çocuklar; intoksikasyon; l-tiroksin; toksisite; zehirlenme

Betul Öztürk¹, Ilknur Bodur², Aysun Tekeli³, Ali Gungör¹, Raziye Merve Yaradılmış¹, Muhammed Mustafa Güneylioğlu¹, Aytac Goktuğ⁴, Can Demir Karacan⁵, Nilden Tuğgun¹

¹ Department of Pediatric Emergency, Ankara Etilik City Hospital

² Department of Pediatric Emergency, University of Health Sciences, Dr Sami Ulus Maternity and Children's Education and Research Hospital

³ Department of Pediatric Emergency, Gulhane Training and Research Hospital

⁴ Department of Pediatric Emergency Istanbul Medeniyet Universitesi Goztepe Egitim Arastirma Hastanesi

⁵ Department of Pediatric Emergency Care, Ankara Bilkent City Hospital

Received/Geliş : 23.01.2023

Accepted/Kabul: 19.06.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1240784

Corresponding author/Yazışma yazarı

Betul Öztürk

Ankara Etilik Şehir Hastanesi Çocuk Acil Kliniği, Varlık Mah, Halil Sezai Erkut Cd. No:5, 06170 Yenimahalle/Ankara
E-mail: drbetuloztaydinoturk@gmail.com

ORCID

Betul Öztürk: 0000-0002-8000-3599
Ilknur Bodur: 0000-0002-4135-5700
Aysun Tekeli: 0000-0002-3639-2224
Ali Gungör: 0000-0003-4139-3480
R. Merve Yaradılmış: 0000-0003-1202-8564
M. M. Güneylioğlu: 0000-0002-9260-6776
Aytac Goktuğ: 0000-0002-0242-2368
Can Demir Karacan: 0000-0001-5301-8106
Nilden Tuğgun: 0000-0002-5359-4215

INTRODUCTION

Unintentional drug poisoning is one of the major causes of morbidity and mortality in children. The most common medications that cause intoxication are antibiotics, antidepressants, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (1). Although l-thyroxine intoxication is rare, it can be quite worrying for both clinicians and parents. L-thyroxine poisoning usually occurs accidentally or in a suicide attempt. The toxic dose of l-thyroxine is 3mg/day in children (2). Patients with l-thyroxine poisoning can be asymptomatic and may present with fever, tachycardia, hypertension, tremors, sleeplessness, and anger, particularly in patients exposed to overdose (3). Although rarely seen, patients may also present with more severe symptoms such as coma, convulsion, acute psychosis, and myocardial infarction (4).

The beginning of the symptoms after exposure can be quite varying, as it can prolong to 3 to 11 days, and it is independent of the exposed dose of l-thyroxine (5). Therefore, there is no consensus on the clinical follow-up of patients with l-thyroxine intoxication.

This study aimed to present the demographic and clinical findings of patients admitted to the pediatric emergency department with acute l-thyroxine poisoning and to review the management strategies of these patients.

MATERIAL AND METHODS

This study was conducted in Ankara Dr. Sami Ulus Gynecology, Child Health, and Diseases Training and Research Hospital. This study was approved by Clinical Research Ethics Committee of the University of Health Sciences Dr Sami Ulus Training and Research Hospital ((Date: 02.12.2020, Decision No: 2020-051). Patients who were admitted to the pediatric emergency department with the diagnosis of 'accidental poisoning' (International Classification of Diseases (ICD): X44) between January 2015 and August 2022 and aged 1 month to 18 years were retrospectively evaluated. Only l-thyroxine poisoning patients were included in this study. Patients with multiple drug poisoning were excluded due to the possible drug interactions and mixed patient symptoms.

Patients' age, gender, cause of poisoning (accidental, suicidal), dosage, duration between drug intake

and pediatric emergency visit, clinical findings, laboratory findings, treatment, time of hospital stay, and average hospital cost were all recorded.

Statistical analyses

Statistical analysis of the data obtained in the study was made in Statistical Package for the Social Sciences package program version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Software package program. Descriptive statistics [percentage, mean, median, standard deviation (SD), the interquartile range (IQR) were used to define the population included in the study. Parametric data are presented as mean \pm SD and nonparametric data as median (IQR).

RESULTS

There were 1890 patients admitted to the pediatric emergency department between January 2015 and August 2022 with the diagnosis of ICD-X44. Of these patients, 35 were l-thyroxine poisoning. Two patients were excluded due to multiple drug intakes. Finally, there were 33 patients with l-thyroxine poisoning. The median age of patients was 35 months (IQR 25-47.5). There were 19 girls (57.5%) and 14 boys (42,5%). While 31 patients (93.9%) unintentionally took the drug, two of them (5.7%) intended suicide. Eight of the patients had been diagnosed with congenital hypothyroidism and all the patients had acute poisoning. The median duration of hospital admittance was 90 minutes (IQR 49-180). None of the patients had clinical symptoms. While one patient (3%) took the drug at a toxic level, the dose of the remaining patients was below the toxic dose of 3gr/dl/day. The median amount of L thyroxin intake was 33 mcg/kg (IQR 20-79,5). The median vital findings were as follows; body temperature 36.4 \pm 0.54°C, heart rate 115.5 \pm 17,3 /min, systolic blood pressure 100 \pm 10 mmHg, and diastolic blood pressure 61 \pm 15,8 mmHg. Tachycardia was observed in 2 patients (6%). Gastric lavage with activated charcoal was performed in 18 patients (54,5%). Patients' initial laboratory findings are presented in Table 1. Of the 33 patients 12 (36,3%) were treated in the emergency department, 17 (52,5%) were hospitalized and treated in general pediatrics and 4 (11,2%) were treated in the pediatric intensive care unit (PICU). One of four

Table 1. Main findings of the study population

Patients (n=33)	n (%)
Age (month, median, IQR)	35 (25-47.5)
Gender	
Girl	19 (57,5)
Boy	14 (52,5)
Duration from drug intake to emergency visit (minutes, median, IQR)	90 (49-180)
Symptoms	
Asymptomatic	33 (100)
Findings	
Tachycardia	2 (6)
Thyroxin dose - median (mcg/kg, IQR)	33 (20-79.5).
Laboratory findings (median, IQR)	
WBC (x10 ³ /µl)	10.360 (8050-12765)
Hgb (g/dl)	12,1 (11,6-12,9)
PLT(x10 ³ /µl)	382000 (281000-466000)
AST (U/L)	34,5 (29,25-42,25)
ALT (U/L)	19,5 (14,25-29,5)
Bun (mg/dL)	13 (10,5-16,5)
Cre (mg/dL)	0,46 (0,44-0,50)
TSH (µIU/mL)	2,7 (1,5-4,7)
fT4 (ng/dL)	1,9 (1,33-3,1)
fT3 (pg/mL)	4,64 (4,4-5,04)

*n: number, IQR: The Interquartile range, WBC: White Blood Cell, Hgb: Hemoglobin, PLT: platelet, AST: Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine Aminotransferase, BUN: Blood, Urea Nitrogen, CRE: Creatine, TSH: Thyroid Stimulating Hormone, fT4: Free Thyroxine, fT3:Free Triiodothyronine

patients in the PICU was treated with intravenous propranolol. The median time of hospital stay was 24 (IQR 13,5-84) hours.

Twenty-two (66.6%) patients had come for a follow-up examination. The median time for a follow-up visit was 3 (IQR 2-6) days. None of the patients developed any symptoms in this period and all the control vital findings were normal. The medial thyroid function tests were as; Thyroid Stimulating Hormone (TSH) 1,38 µIU/mL (IQR 0,36-2,72), thyroxine (fT4) 1,44 ng/dL (IQR 1,22-1,72), triiodothyronine (fT3) 3.72 pg/mL (IQR 3.47-4.52). The median hospital cost for each patient was 73 United States dollars (IQR 56,2-116,75).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Levothyroxine intoxication is more common in children than adults but has a better prognosis (6). Ameri-

can Association of Poison Control Center reported 9325 thyroxine intoxication in 2015 and 49% of them were children under 5 years old. Only 0.02% of these children presented with moderate symptoms and there were no deaths (7). Turkish National Poison Advisory Center reported 1460 cases of thyroxine intoxication in 2019 and 52% of these patients were under 6 years old. In addition, %88 patients were reported as asymptomatic and there were no deaths reported (8). The median age and the rate of symptomatic patients in this study were similar to the previous reports.

Litovits and White reported only 4 symptomatic patients with mild fever, anxiety, tachycardia, vomiting, and diarrhea in 78 patients with unintentional levothyroxine intake and they noticed that there were no symptomatic patients if the dose of levothyroxine was under 1.5 milligrams (6). In another study, 41 children under the age of 5 with thyroxine intoxication were evaluated and only 11 children presented with

mild symptoms, and none of them required treatment (9). In two large case series, the thyroxine dose under 4000mcg was reported not to be associated with significant toxicity (10,11). There were only 2 patients with tachycardia in this study; one of them was treated in PICU due to an overdose (over 4 grams), and the other patient's tachycardia was spontaneously resolved.

Gastrointestinal decontamination is the first-line treatment for thyroxine poisoning (12). Most of the patients in this study (54.5%) were initially treated with gastric lavage in the pediatric emergency. Recent studies advise this procedure only in patients with over 5000mcg of thyroxine intake (10,13-15).

The clinical findings of thyrotoxicosis and thyroid storm may occur in normal, low, mild, or high TSH and fT4 concentrations (16). The symptoms and the findings of patients after thyroxine intake are poorly related to the taken dose and the serum fT4 level. Prolonged TSH suppression is anticipated after a high dose of thyroxine intake (17). The TSH and fT4 levels of patients in this study were within the normal limits both at the time of emergency admittance and the follow-up control.

Lewander et al. reported 15 thyroxin intake cases, and they treated most of their patients through outpatient visits and advised routine telemedicine even in patients that took over 4000 mcg of the drug (10). All patients were hospitalized in this study as 17 patients (52,5%) were treated in the general pediatric clinic, 12 (36,3%) in pediatric emergency, and 4 (11,2%) were in PICU. No serious complication was observed in the patients of this study. The mean cost of the treatment in this study was 75 dollars. However, considering the cost of outpatient-based treatment, which is approximately 15 dollars, the results of this study encourage the conservative treatment and telemedicine follow-up of patients with thyroxine intoxication.

The treatment of thyroxine intake should depend on the toxicity level and includes ensuring the airway, controlling sympathomimetic symptoms, controlling body temperature, and the treatment of mental changes. The use of propranolol is only indicated if the patient has significant tachycardia, arrhythmia, and catecholaminergic symptoms, and routine prophylactic use is not recommended (15, 18-20). Propranolol was used in one patient in this study who had taken

over 4gr/dl of thyroxine.

The half-life of thyroxine is 48 to 78 hours (13). Majlesi et al. reported a case with tachycardia, tremor, hyperthermia, vomiting, and diarrhea 5 days after 6mg levothyroxine intake and treated the patient with thyrotoxicosis with acetaminophen and propranolol (21). In this study, all patients were asymptomatic at discharge, and we observed no prolonged symptoms in any patient at the follow-up visits.

In conclusion, unintentional acute thyroxine poisoning is usually a benign situation with a low dose intake. Most of the patients are asymptomatic or have mild symptoms. Patients with low drug intake (below 3000 mcg) can be managed through outpatient follow-ups.

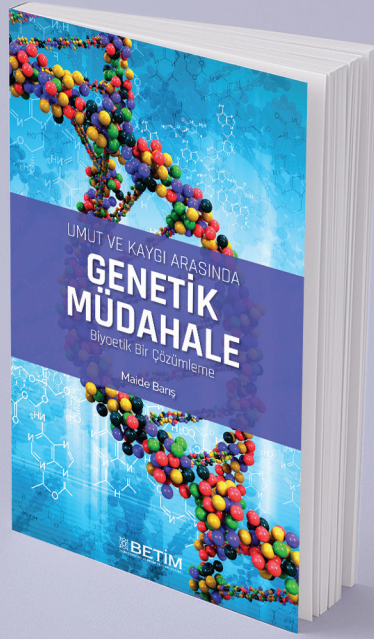
Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Savran Y, Mengi T, Keskinilic M. A severe case of levothyroxine intoxication successfully treated in intensive care unit. *J Acute Dis* 2018;7:175-7.
2. Medeiros-Neto G. Thyroxine poisoning. In: de Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al, eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc; 2000.
3. Nygaard B, Saedder EA, Dalhoff K, et al. Levothyroxine poisoning—symptoms and clinical outcome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117:280-5.
4. Tenenbein M, Dean HJ. Benign course after massive levothyroxine ingestion. *Pediatr Emerg Care*. 1986;2:15-17.
5. Ergul AB, Altuner Torun Y, Serbetci MC, Ozcan A, Bas VN. Clinical Toxicity of Acute Overdoses With L-Thyroxin in Children. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(11):787-90.
6. Litovitz TL, White JD. Levothyroxine ingestions in children: an analysis of 78 cases. *Am J Emerg Med*. 1985;3:297-300.
7. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(10):924-1109.

8. Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) Raporları 2014-2020 Yılları. Accessed December 2020. https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/Raporlar/Uzem/uzem_raporlari_2014-2020.pdf.
9. Golightly LK, Smolinske SC, Kulig KW, et al. Clinical effects of accidental levothyroxine ingestion in children. *Am J Dis Child*. 1987;141:1025-7.
10. Gittoes NJ, Franklyn JA. Drug-induced thyroid disorders. *Drug Saf*. 1995;13:46-55.
11. Von Hofe SE, Young RL. Thyrotoxicosis After a Single Ingestion of Levothyroxine. *JAMA*. 1977;237(13):1361.
12. Kreisner E, Lutzky M, Gross JL. Charcoal hemoperfusion in the treatment of levothyroxine intoxication. *Thyroid*. 2010;20(2):209-12.
13. Lewander WJ, Lacouture PG, Silva JE, Lovejoy FH. Acute thyroxine ingestion in pediatric patients. *Pediatrics*. 1989;84(2):262-5.
14. Lehrner LM, Weir MR. Acute ingestions of thyroid hormones. *Pediatrics*. 1984;73:313-7.
15. Shilo L, Kovatz S, Hadari R, Weiss E, Nabriski D, Shenkman L. Massive thyroid hormone overdose: kinetics, clinical manifestations and management. *Isr Med Assoc J*. 2002;4(4):298-9.
16. Brooks MH, Waldstein SS, Bronsky D, Sterling K. Serum triiodothyronine concentration in thyroid storm. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;40(2):339-41.
17. Vale JA, Kulig K. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:933-43.
18. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med*. 1992;93:61-8.
19. Kubota S, Tamai H, Ohye H, Fukata S, Kuma K, Miyachi A. Transient hyperthyroidism after withdrawal of antithyroid drugs in patients with Graves' disease. *Endocr J*. 2004;51(2):213-7.
20. Singh GK, Winterborn MH. Massive overdose with thyroxine—toxicity and treatment. *Eur J Pediatr*. 1991;150:217.
21. Majlesi N, Greller HA, McGuigan MA, Caraccio T, Su MK, Chan GM. Thyroid storm after pediatric levothyroxine ingestion. *Pediatrics*. 2010;126(2):e470-3.



UMUT VE KAYGI ARASINDA

GENETİK MÜDAHALE

Biyoetik Bir Çözümleme

Maide Barış

Dünyadaki biyoetik literatürü genetik müdahale konusundaki tartışmalar bağlamında her geçen gün daha da zenginleşirken, Türkçe olarak yapılmış çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu çalışma soy hattına yönelik genetik müdahalenin kategorik bir şekilde ahlaken yanlış olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğine ilişkin kapsamlı bir tartışma yürütmektedir. CRISPR/Cas9 teknolojisinin geliştirilmesi ile birlikte pratik olarak mümkün hale gelen soy hattına yönelik genetik müdahaleler, laboratuvar dışına çıkmak (ve kliniğe doğru ilerlemek) için son hazırlıklarını tamamlamaktadır. Elinizdeki bu kitapta, tüm insanlığı ve gelecek nesilleri etkileme potansiyeli bulunan ve hem umut hem de kaygı kaynağı addedilen soy hattına yönelik genetik müdahale teknolojisi, dünya ile eş zamanlı olarak detaylı bir şekilde ele alınarak biyoetik bir analiz gerçekleştirilmiştir.

BETİM KİTAPLIĞI

The effect of vitamin D deficiency on fatigue and depression in patients with axial spondyloarthritis



Aksiyal spondiloartritli hastalarda D vitamini eksikliğinin yorgunluk ve depresyon üzerine etkisi

Abstract

Aim: In this study, we aimed to examine the effect of vitamin D deficiency on fatigue and depression in patients with axial spondyloarthritis (Ax-SpA).

Methods: This cross-sectional study included 141 Ax-SpA patients. Demographic information of the patients was recorded. The Hospital Anxiety and Depression Scale, Visual Analog Scale, Fatigue Severity Scale, and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score were used to evaluate depression, anxiety, pain, fatigue, and disease activity levels, respectively. Vitamin D levels were classified as deficiency (<10 ng/ml), insufficiency (11-20 ng/ml), and normal (>20 ng/ml).

Results: A total of 141 patients enrolled in the study (67 female and 74 male). Vitamin D levels were deficient in 14.2%, insufficient in 56%, and sufficient in 29.8% of cases. In the evaluation of fatigue, 20.6% of the cases were evaluated as normal, 60.3% as tired, and 19.1% as chronically tired. Although fatigue was detected in 79.4% of Ax-SpA patients, fatigue scores were not associated with vitamin D deficiency ($p=0.191$). There were no significant differences between the vitamin D groups (deficiency, insufficiency, and normal) in fatigue and depression scores, sex, disease duration, and activity.

Conclusion: Vitamin D deficiency is not associated with fatigue, depression, or disease activity in patients with Ax-SpA. Regardless of vitamin D deficiency, patients with depression and fatigue should be evaluated and managed appropriately, and the management of vitamin D deficiency should not be ignored.

Keywords: Depression; fatigue; spondylarthritis; vitamin D deficiency

Öz

Amaç: Bu çalışmada aksiyal spondiloartrit (Ax-SpA) hastalarında D vitamini eksikliğinin yorgunluk ve depresyon üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Bu kesitsel çalışmaya 141 Ax-SpA hastası dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri kaydedildi. Hastaların depresyon, anksiyete, ağrı, yorgunluk ve hastalık aktivite düzeylerini değerlendirmek için, sırasıyla Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, Görsel Analog Ölçeği, Yorgunluk Şiddeti Ölçeği ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru kullanıldı. D vitamini düzeyleri eksiklik (<10 ng/ml), yetersizlik (11-20 ng/ml) ve normal (>20 ng/ml) olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Araştırmaya toplam 141 hasta (67 kadın, 74 erkek) katılmıştır. D vitamini düzeyi olguların %14.2'sinde eksik, %56'sında yetersiz ve %29.8'inde yeterliydi. Yorgunluk değerlendirmesinde olguların %20,6'sı normal, %60,3'ü yorgun, %19,1'i kronik yorgun olarak değerlendirildi. Ax-SpA hastalarının %79,4'ünde yorgunluk tespit edilmesine rağmen yorgunluk skorlarının D vitamini eksikliği ile ilişkili olmadığı görüldü ($p=0,191$). D vitamini grupları (eksiklik, yetersizlik ve normal) arasında yorgunluk ve depresyon skorları, cinsiyet, hastalık süresi ve aktivitesi açısından anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Ax-SpA'lı hastalarda D vitamini eksikliği yorgunluk, depresyon veya hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. D vitamini eksikliğinden bağımsız olarak, depresyon ve yorgunluk şikayeti olan hastalar uygun şekilde değerlendirilmeli ve tedavi edilmeli, D vitamini eksikliğinin tedavisi de göz ardı edilmemelidir.

Anahtar Sözcükler: Depresyon; D vitamini eksikliği; spondiloartrit; yorgunluk

Esma Demirhan¹, Sevgi Atar¹, Muhammed Bilal Özdemir², Ömer Kuru¹

¹ Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, İstanbul Prof Dr Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Health Sciences University

² Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Hakkâri Yüksekova State Hospital

Received/Geliş : 12.08.2023

Accepted/Kabul: 03.09.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1341329

Corresponding author/Yazışma yazarı

Esma Demirhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-mail: esmademirhan@gmail.com

ORCID

Esma Demirhan: 0000-0001-7581-9406
Sevgi Atar: 0000-0003-3767-7448
M. Bilal Özdemir: 0000-0001-7965-5453
Ömer Kuru : 0000-0001-5677-3924

INTRODUCTION

Axial spondyloarthritis (Ax-SpA) is a chronic inflammatory disease that primarily affects the axial skeleton (1). The term Ax-SpA includes nonradiographic axial spondyloarthritis (nr-Ax-SpA) and ankylosing spondylitis (AS) (2). Complaints such as pain, fatigue, limited mobility, sleep disturbance, anxiety, and depression were observed in patients with Ax-SpA. Clinically, the most common symptom after pain and morning stiffness is fatigue (1,3).

Fatigue is characterized by extreme tiredness at rest, lack of energy that impairs daily activities, and difficulty initiating or maintaining voluntary activities (4). Overall, nearly 25% of the healthy adults and approximately 50–67% of the Ax-SpA patients had fatigue (1,3,5). Physical manifestations such as pain, stiffness, sleep disturbances, reduced spinal mobility, and fatigue in patients with Ax-SpA have psychological consequences such as anxiety and depression (6). Anxiety was reported in 22.5% and depression in 44% of Ax-SpA patients (7).

Vitamin D is a fat-soluble vitamin important for mineral and bone metabolism. Comorbid disorders such as autoimmune, neurological, and neuromuscular diseases have been linked to vitamin D levels. Inverse correlations have been observed between vitamin D levels and pain symptoms, including fibromyalgia and rheumatic illnesses (8). Pain and fatigue were linked to lower vitamin D levels (9,10).

This study investigated the effects of vitamin D deficiency on fatigue and depression in patients with Ax-SpA. Determining the relationship between vitamin D deficiency and conditions that may affect treatment, such as fatigue and depression, will contribute to treatment.

MATERIAL AND METHODS

Study design and participants

This study was approved by Clinical Research Ethics Committee of University of Health Sciences Turkey, İstanbul Prof Dr Cemil Taşcıoğlu City Hospital (date: 26.01.2021, decision no: 20). The study was performed between February and April 2021, and followed the guidelines outlined in the Declaration of Helsinki. This study included Ax-SpA patients who met the

Axial Assessment of Spondyloarthritis International Society Ax-SpA classification criteria (11). Other inclusion criteria were ages 18–65 years and having had a vitamin D laboratory test performed in the last 1 month. All participants provided written informed consent. Patients with acute and post-acute infectious disorders; cancer; substance abuse; and past or present neurological, psychiatric, or other chronic inflammatory conditions were excluded from the study. In the same session, participants who volunteered to participate in the study underwent interviews and completed questionnaires.

Age, sex, body mass index (BMI), degree of education, current smoking status, and current treatments were the demographic information gathered. On outpatient admission, disease activity, pain intensity, fatigue, anxiety, and depression were assessed. The patients were divided into three groups according to the Vitamin D levels. The groups were compared in terms of disease activity, pain intensity, fatigue, and depression-anxiety.

The primary outcome of this study was the relationship between vitamin D deficiency, fatigue, and depression, and the secondary outcome was the frequency of vitamin D deficiency and fatigue in patients with Ax-SpA.

Materials

The Fatigue Severity Scale (FSS) evaluates fatigue and consists of nine questions. Each question is scored between 1 and 7. The Turkish validation of the FSS was conducted by Armutlu et al. There were nine questions in total, scaled between 1-7 on this scale. Scores below 2.8 are considered normal, between 2.8 and 6.1 are considered tired, and above 6.1 are considered chronic fatigue, respectively (12).

The Hospital Anxiety and Depression Scale is used to assess the risk and severity of anxiety and depression. It comprises of two subscales: anxiety and depression. The threshold values for the Turkish versions of the Anxiety and Depression subscales were 10 and 7, respectively. The questionnaire had a total of 14 questions, seven of which measured depression, and seven measured anxiety. Each response to a question was scored between 0 and 3. Depression and anxiety were scored independently (13).

Table 1. Descriptive and clinical characteristics of AxSpA patients

		n(%)//median(min-max)//mean±sd
Gender	female	67 (47.5%)
	male	74 (52.5%)
Age		40 (20-65) / 41.6±9.8
BMI		26.9(18.0-39.1) / 27.0±4.4
Smoking status	smoker	58 (41.1%)
	nonsmoker	83 (58.9%)
Education	primary	91 (64.5%)
	secondary	31 (22%)
	university	19 (13.5%)
Disease duration		48 (4-384) / 75.2±72.1
B-DMARD	none	23 (16.3%)
	adalimumab	45 (31.9%)
	etanercept	24 (17%)
	golimumab	14 (9.9%)
	sekukinumab	20 (14.2%)
Vitamin D	sertolizumab	15 (10.6%)
ASDAS-crp		3.1 (1.3-6.0) / 3.1±1.1
	<1.3	26 (18.4%)
	1.3-2.1	61 (43.3%)
	>2.1	54 (38.3%)
Fatigue		4.6 (0.0-7.0) / 4.5±1.8
	<2.8	29 (20.6%)
	2.8-6.1	85 (60.3%)
	>6.1	27 (19.1%)
HADd		7 (0-20) / 7.2±4.6
HADa		6 (0-21) / 6.8±4.8
VASr		6 (0-10) / 5.8±2.6
VASa		5 (0-10) / 5.5±3.9
VASn		6 (0-10) / 6.0±2.9

n: number; min: minimum; max: maximum; sd: standart deviation; AxSpA: axial spondyloarthritis; BMI: body mass index, B-DMARD: biological disease-modifying antirheumatic drugs; ASDAS-crp: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score- C reactive protein; HAD: hospital anxiety, depression (d: depression, a: anxiety), VAS: visual analog scale (r: rest, a: activity, n: night)

The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score includes acute-phase reactants and patient-reported measurements. It is used to evaluate the severity of the illness (14).

The Visual Analog Scale scores patient's pain on a pain scale with 0 representing "no pain" and 10 representing "most severe pain" possible (15).

Statistical Analyses

Power analysis was performed using G*Power (v3.1.7) to determine the number of samples. At 80% power

0.05 alpha significance level, taking into account possible losses, the total sample size was estimated to include n=130 (female and male) patients.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences, version 25.0, for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests were used to check for normal distribution. Continuous variables are shown as the mean, standard deviation, or median (minimum-maximum), and categorical variables are shown as numbers (n) and percentages (%). The

Table 2: Comparison of parameters according to vitamin D levels

	VitaminD <10ng/ml (n:20)	VitaminD 10-20ng/ml (n:79)	VitaminD >20ng/ml (n:42)	P	
Age ^(a)	39.6±9.4	41.3±10	45±26.5	0.297	
Gender	Male ^(b)	43 (54.4%)	22 (52.4%)	0.752	
	Female ^(b)	11 (55%)	36 (45.6%)	0.752	
BMI ^(a)	28.4±4.8	26.7±4.5	26.8±3.8	0.508	
Disease duration ^(a)	33 (12-180)	60 (4-384)	48 (10-264)	0.345	
Smoking	Smoker ^(b)	5 (25%)	34 (43%)	0.278	
	Nonsmoker ^(b)	15 (75%)	45 (57%)	0.278	
	HADSa ^(c)	6 (0-15)	6 (0-21)	6.5 (0-18)	0.948
	HADSd ^(c)	6 (0-15)	7 (0-20)	8 (0-19)	0.331
	.ASDAScrp ^(c)	3.1 (2.3-5)	3.1 (1.3-5.6)	3,2 (1.3-6)	0.260
	FATIGUE ^(c)	4.9 (1-7)	4.2 (0.6-7)	5.3 (0-7)	0.191
	VASr ^(c)	7 (0-9)	5 (0-10)	7 (0-9)	0.048
	VASa ^(c)	7 (0-9)	5 (0-10)	6.5 (0-10)	0.030
	VASn ^(c)	8 (0-10)	5 (0-10)	7.5 (0-10)	0.017

(a) mean±sd; (b) number (percentage); (c): median (minimum-maximum), p<0,05

BMI: body mass index, ASDAS-crp: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-crp;

VAS: visual analog scale (r:rest, a: activity, n: night),

HAD: hospital anxiety, depression (d: depression, a: anxiety)

Table 3: Comparison of parameters according to fatigue severity

	<2,1 (n:29)	2.1-6.3 (n:85)	>6.3 (n:27)	P	
Age ^(a)	29.0±3.2	41.1±5.1	56.4±4.3	0.000	
Gender	Male ^(b)	37 (43.5%)	14 (51.9%)	0.451	
	Female ^(b)	13 (44.8%)	48 (56.5%)	0.451	
BMI ^(a)	28.4±4.8	27.4±3.9	37.8±6.0	0.508	
Disease duration ^(a)	36 (4-180)	48 (6-264)	108 (6-384)	0.001	
Smoking	Smoker ^(b)	10 (34.5%)	36 (42.4%)	0.849	
	Nonsmoker ^(b)	19 (65.5%)	49 (57.6%)	0.849	
	HADSa ^(c)	3.0 (0-19)	6.0 (0-18)	11 (0-21)	0.003
	HADSd ^(c)	5.0 (0-11)	7.0 (0-16)	10 (0-20)	0.013
	.ASDAScrp ^(c)	2.5 (1.3-5)	3.2 (1.3-6.0)	3.6 (1.5-5.1)	0.163
	Vitamin D	13 (7.3-44)	17 (7-45)	19 (7.4-43)	0.136
	VASr ^(c)	5.0 (0-9)	6.0 (3-10)	8.0 (3-10)	0.058
	VASa ^(c)	3.0 (0-9)	5.0 (1-10)	7.0 (1-10)	0.019
	VASn ^(c)	5.0 (0-10)	6.0 (2-10)	8.0 (2-10)	0.197

(a) mean±sd; (b) number (percentage); (c): median (minimum-maximum), p<0,05

n: number; BMI: body mass index; ASDAS-crp: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C reactive protein; VAS: visual analog scale (r:rest, a: activity, n: night); HAD: hospital anxiety, depression (d: depression, a: anxiety)

Kruskal-Wallis test, ANOVA and Pearson's chi-square tests were used for intergroup analysis. The results were evaluated bilaterally at 95% confidence interval, significance level of $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 141 participants (67 females and 74 males) with a mean age of 41.6 ± 9.8 (range: 20–65) years and a mean BMI of 26.9 ± 4.4 kg/cm² were enrolled in the study. Vitamin D deficiency was detected in 70.2% of the patients (deficient in 14.2% of the cases, insufficiency in 56%). Among all the patients, 79.4% had fatigue (60.3% as tired and 19.1% as chronically tired). Table 1 shows the descriptive and clinical characteristics of patients with Ax-SpA. A comparison of the parameters according to vitamin D levels is presented in Table 2. Even though the fact that 79.4% of Ax-SpA patients had fatigue, this was not due to a vitamin D deficiency ($p=0.191$). A comparison of the parameters according to fatigue severity is presented in Table 3. Fatigue was associated with older age, longer disease duration, depression, and anxiety.

DISCUSSION AND CONCLUSION

The effect of vitamin D deficiency, on fatigue and depression in patients with Ax-SpA was investigated in the present study. Fatigue was found in 79.4% and low vitamin D levels were detected in 70.2% of the patients. Both fatigue and vitamin D levels were higher in patients with Ax-SpA, which is consistent with the literature (1,16).

In Ax-SpA, fatigue is a major symptom reported in 50–70% of patients and, this is related to disease activity, mental health status, functional capacity, and poor quality of life (1,3,5,17). Although no association was found between fatigue and disease activity in this study, fatigue was associated with depression and anxiety. A predominance of fatigue has been reported in females (1,5). The fatigue rate in this study was slightly higher than those reported in the literature. We believe that the higher number of female patients may have contributed to this discrepancy.”

Vitamin D deficiency was found in 51.2% of the spondyloarthritis patients (18). Deficiency of vitamin

D was detected in 14.2% of the cases in this study. Sun exposure and dietary intake were not assessed in the present study. Perhaps the lower deficiency in this study was because of the patients who received vitamin D supplementation. The relationship between fatigue and vitamin D levels in various diseases has been investigated, but no clinically significant relationship has been reported (19-21). In one study, a weak correlation was found between vitamin D levels and fatigue in patients with Rheumatoid arthritis (RA), which was not statistically significant. They observed that pain, anxiety, depression, and sleep disturbance were associated with fatigue. (22). The association between vitamin D levels and fatigue in patients with Ax-SpA has only been examined in one study. In patients with Ankylosing spondylitis (AS), there is no correlation between vitamin D levels and fatigue (23). They reported that spinal pain, disease activity, functional impairment, and quality of life were factors contributing to fatigue in the Ankylosing spondylitis (AS) group. (23). In this study, fatigue was associated with older age, longer disease duration, active pain, depression, and anxiety.

Another study conducted in patients with inflammatory bowel found no relationship between fatigue and vitamin D levels (21). Similar to previous studies the current study found no association between vitamin D intake and fatigue. Contrary to these findings, individuals with fatigue had a very high prevalence of low vitamin D levels, and after vitamin D levels normalized, a significant decline in fatigue symptom scores was observed (10).

The pathophysiology of fatigue in patients with Ankylosing spondylitis (AS) is multifactorial. Patient-reported risk factors for the development of fatigue include ongoing inflammation in the disease process, high disease activity, pain, stiffness, sedentary life, depression, malnutrition, and sleep disturbances (24). We may not have discovered a connection between vitamin D levels and patient fatigue due to the factors that contribute to fatigue. Depression was associated with reduced vitamin D levels. (25). However, one study found no evidence of the meaningful therapeutic benefit of vitamin D supplementation in treating depression (26). In this study, we were unable to identify a link between depression and vitamin D deficiency.

Despite effects of vitamin D insufficiency depression, and fatigue are comorbidities of Ax-SpA.

No association was observed between the vitamin D levels and disease activity. Similar studies have not found an association between vitamin D levels and disease activity (16,27). Additionally, vitamin D deficiency was associated with pain in this study. Vitamin D administration was found to lessen pain in chronic musculoskeletal illnesses in the literature (9). In contrast to these results, another study showed no association between pain and vitamin D levels. (28).

It is generally accepted that depression and fatigue symptoms Symptoms of depression and fatigue negatively affect treatment responses. In the treatment approach for these patients, it is recommended that they review their psychological status and provide the necessary support, in addition to their current treatment (29).

This study had some limitations. First, because this study's design was cross-sectional, we were unable to determine whether vitamin D deficiency, fatigue, or depression were causally related. Second, we did not include a control group. Third, we did not investigate whether fibromyalgia and sleep disorders are important causes of fatigue and depression.

Fatigue, depression, and disease activity were not associated with vitamin D deficiency in patients with Ax-Spa. Regardless of vitamin D deficiency, patients with depression and fatigue should be properly referred to and managed. Although vitamin D deficiency did not affect fatigue or depression in patients with Ax-SpA, vitamin D treatment should be considered. The association between fatigue and vitamin D levels may be better understood through additional research that takes into account the limitations of this study.

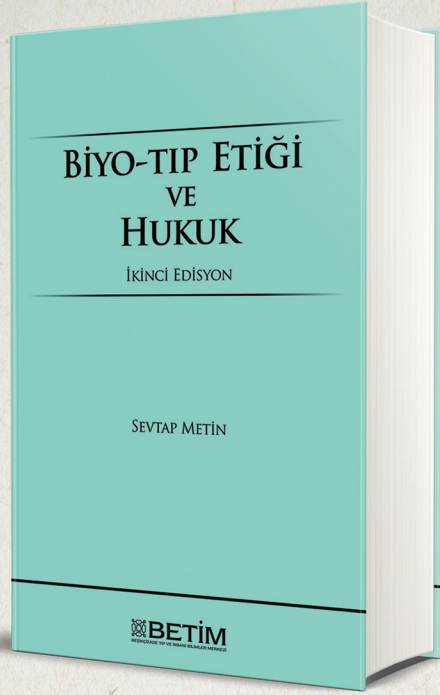
Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Bedaiwi M, Sari I, Thavaneswaran A, Ayearst R, Haroon N, Inman RD. Fatigue in ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: analysis from a longitudinal observation cohort. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2354-60.
2. Li T, Zhou L, Zhao H, et al. Fatigue in ankylosing spondylitis is associated with psychological factors and brain gray matter. *Front Med*. 2019;6:271.
3. Shim J, Dean LE, Karabayas M, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Quantifying and predicting the effect of anti-TNF therapy on axSpA-related fatigue: results from the BSRBR-AS registry and meta-analysis. *Rheumatology*. 2020;59(11):3408-14.
4. Pennisi M, Malaguarnera G, Di Bartolo G, et al. Decrease in serum vitamin D level of older patients with fatigue. *Nutrients*. 2019;11(10):2531.
5. Sandıkçı SC, Özbalkan Z. Fatigue in rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol*. 2015;2(3):109-13.
6. Reddy KN, Sabu N, Pandey N, Raut A, Joag K, Patil P. Anxiety and depression among patients with axial spondyloarthritis. *Eur J Rheumatol*. 2022;9(1):8-13.
7. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine*. 2014;93(29):e337
8. de Oliveira DL, Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. The interfaces between vitamin D, sleep and pain. *J Endocrinol*. 2017;234(1):R23-36.
9. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes C, Scragg R. Effect of vitamin D supplementation on pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain physician*. 2016;19(7):415-27.
10. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker O, Hunter K. Correction of low vitamin D improves fatigue: effect of correction of low vitamin D in fatigue study (EViDiF Study). *N Am J Med Sci*. 2014;6(8):396-402.
11. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-8.
12. Gencay-Can A, Can SS. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):27-31.
13. Aydemir O. Validity and Reliability of Turkish Version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turk Psikiyatri Derg*. 1997;8:280-7.
14. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1811-1818.
15. Scott J, Huskisson E. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976;2(2):175-84.

16. Zhao S, Duffield SJ, Moots RJ, Goodson NJ. Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2014;53(9):1595-603.
17. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Fatigue in ankylosing spondylitis is associated with the brain networks of sensory salience and attention. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):295-303.
18. Fernandes S, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Vitamin D status in spondyloarthritis: results of the ASAS-COMOSPA international study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):210-214.
19. Havdahl A, Mitchell R, Paternoster L, Davey Smith G. Investigating causality in the association between vitamin D status and self-reported tiredness. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-8.
20. Knippenberg S, Bol Y, Damoiseaux J, Hupperts R, Smolders J. Vitamin D status in patients with MS is negatively correlated with depression, but not with fatigue. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(3):171-5.
21. Frigstad SO, Høivik ML, Jahnsen J, et al. Fatigue is not associated with vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2018;24(29):3293-301.
22. Jelsness-Jørgensen LP, Grøvle L, Julsrud Haugen A. Association between vitamin D and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(2):e034935.
23. Tekaya R, Hamdi O, Jemmali I, et al. Influence of Vitamin D Status on Fatigue in Ankylosing Spondylitis. *Acta Med Iran*. 2022;60(5):283-92.
24. Günaydin R, Göksel Karatepe A, Çeşmeli N, Kaya T. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: relationships with disease-specific variables, depression, and sleep disturbance. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1045-51.
25. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202:100-7.
26. Lázaro Tomé A, Reig Cebriá MJ, González-Teruel A, Carbonell-Asíns JA, Cañete Nicolás C, Hernández-Viadel M. Efficacy of vitamin D in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2021;49(1):12-23.
27. Klingberg E, Oleröd G, Hammarsten O, Forsblad-d'Elia H. The vitamin D status in ankylosing spondylitis in relation to intestinal inflammation, disease activity, and bone health: a cross-sectional study. *Osteoporos Int*. 2016;27:2027-33.
28. Deng S, He Y, Nian X, Sun E, Li L. Relationship between Vitamin D levels and pain and disease activity in patients with newly diagnosed axial spondyloarthritis. *Int J Nurs Sci*. 2020;7(1):54-9.
29. Harth M, Nielson WR. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):541-52.



BİYO-TIP ETİĞİ VE HUKUK

SEVTAP METİN

Bıyo-tıp etiği, muhtaç olanlara gerektiği Şekilde yardım etme biçimindeki genel ahlaki yükümlü, doktorun faaliyetinde somutlaştırılması olarak görüldü. Bu durumda yardıma gereksinim duyanlar hastalardır ve onlara yapılması gereken yardım esas olarak tıbbidir. Yine de hekimlik etkinliği sadece teknik gerekleri yerine getirmekle yetinemez; öyle ki eğer ahlak boyutu eksikse hekim tıbbi uygulayan bir teknisyen olmaktan öteye geçemeyecektir. Ancak bunun da ötesinde, içinde yaşadığımız 21. yüzyıla dair nitelendirmelerden biri de biyoteknoloji yüzyılı olacağı öngörüsüdür. Bir kısmı Şu an için pratiğe geçirilemese de tasavvur ötesi olmayan birçok biyoteknolojik atılım ve bunun insan hayatı ve sağlığına etkisi, görmezden gelinemeyecek aşamaya gelmiştir. İşte bu dönemde tıbbi işlemlerin sadece ahlaki tarafına vakıf olmanın da ötesine geçilerek felsefi bir tartışma ve yaklaşıma her zamankinden daha fazla ihtiyaç vardır.

Türkiye'nin ilk ve tek tıp ve insani bilimler merkezi Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM tarafından yayımlanan bu önemli eser tıbbın felsefi yönü ile de ilgilenen okurlar için vazgeçilemez bir başvuru kaynağı olacaktır.

BETİM KİTAPLIğI

The effect of nebulized magnesium sulfate on asthma attacks in the children



Nebulize magnezyum sülfatın çocuklarda astım atakları üzerine etkisi

Abstract

Aim: This study aimed to determine the effect of adding nebulized magnesium sulfate to standard treatment in children with moderate to severe acute asthma attacks.

Methods: Pediatric patients admitted to the emergency department with moderate to severe asthma attacks were included in the study. The patients were divided into two groups. Group S received standard treatment, while Group M received nebulized magnesium sulfate in addition to standard therapy.

Results: A total of 129 patients were included in the study, 86 (66.7%) were male, and the median (minimum-maximum) age was 4 (2-8) years. When groups were compared, oxygen saturation at hour 1 was higher ($p=0.024$), and the PRAM (preschool respiratory assessment measure) scores at the 4th hour were lower ($p=0.008$) in the group that received magnesium sulfate. The groups had no differences regarding any of the other parameters at the 1st and 4th hours ($p>0.05$).

Conclusion: Adding nebulized magnesium sulfate to standard treatment in children with asthma attacks improves oxygen saturation faster and positively affects PRAM score at hour 4.

Keywords: Adrenergic beta-2 agonists; asthma; asthmatic crisis; child; inhalers; magnesium sulfate

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı orta ila şiddetli akut astım atakları olan çocuklarda standart tedaviye nebülize magnezyum sülfat eklenmesinin etkisini belirlemektir.

Yöntem: Acil servise orta ve şiddetli astım atağı ile başvuran pediatrik hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup S standart tedavi alırken, Grup M standart tedaviye ek olarak nebülize magnezyum sülfat aldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 129 hasta dâhil edildi, 86'sı (%66,7) erkekti ve ortanca yaş (minimum-maksimum) 4(2-8) idi. Gruplar karşılaştırıldığında magnezyum sülfat verilen grupta 1. saat oksijen saturasyonu daha yüksek ($p=0,024$), 4. saat PRAM skoru (PRAM: Okul öncesi solunum değerlendirme ölçüsü) daha düşüktü ($p=0,008$). Diğer parametrelerde gruplar arasında 1. ve 4. saatte fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Astım atağı olan çocuklarda standart tedaviye nebülize magnezyum sülfat eklenmesi oksijen saturasyonunu daha hızlı iyileştirmekte ve 4. saatteki PRAM skorunu olumlu yönde etkilemektedir.

Anahtar Sözcükler: Adrenerjik beta-2 agonistler; astım; astım krizi; çocuk; inhalerler; magnezyum sülfat

Mehmet Aslan¹, Hilal Karabag Cıtlak², Erdem Topal³, Harika G. Gozukara Bag⁴, Fatih Kaplan³

¹ Pediatric Emergency, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Inonu University

² Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Inonu University

³ Pediatric Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Inonu University

⁴ Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Inonu University

Received/Geliş : 27.04.2023

Accepted/Kabul: 16.05.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1288549

Corresponding author/Yazışma yazarı

Mehmet Aslan

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, İnönü Üniversitesi, Elazığ Yolu 15. km, 44280, Malatya, Türkiye. E-mail: mirzaaslan@hotmail.com

ORCID

Mehmet Aslan: 0000-0001-5710-6592
H. Karabag Cıtlak: 0000-0002-6093-2737
Erdem Topal: 0000-0002-4439-2689
Harika G. G. Bag: 0000-0003-1208-4072
Fatih Kaplan: 0000-0002-2980-5537

INTRODUCTION

Asthma is a common chronic airway disease in children and is generally a significant burden to patients and their parents. This chronic and inflammatory airway disease proceeds subclinically with periodic acute attacks. Many stimuli, including inhaled allergens, irritants, respiratory infections, and exercise, may trigger severe asthma attacks (1). A severe asthma attack is characterized by progressive symptoms such as shortness of breath, coughing, wheezing, chest tightness, and decreased lung function. Severe asthma attacks are commonly life-threatening and frequently serious situations. It commonly seeks care for close monitoring and intensive emergency treatment.

The main feature of an asthma attack is an obstruction of airflow. The primary goal of treatment advised a stepwise approach by the guidelines is to fix the obstruction of airflow to prevent hypoxemia by oxygen and recurrence (2). The initial steps of asthma treatment include oxygen, short-acting beta 2-agonists, nebulized anticholinergic agents, and corticosteroids in the emergency departments. However, beta 2-agonists act within minutes, whereas corticosteroids require hours. Methylxanthines, such as theophylline, are not advised due to inadequate efficacy, narrow therapeutic index, and frequent side effects (3). Ipratropium bromide, aminophylline or theophylline, intravenous (IV) or inhaled magnesium sulfate, helium, and high-dose inhaled corticosteroids can be used in patients not responding to initial treatment (4).

Some guidelines suggest that inhaled magnesium sulfate may benefit lung function when added to inhaled beta 2-agonists and ipratropium bromide (3). The advantages of using nebulized magnesium sulfate are rapid effect and low incidence of side effects. On the other hand, the disadvantages include reduced medication dosage compared to the IV form and the need for increased respiratory effort to improve drug efficacy (5). The bronchodilator effect of IV magnesium sulfate has been confirmed in several studies, but there is limited evidence about the effectiveness of its nebulized form (6, 7). There are few studies on pediatric patients, and the effects of nebulized magnesium sulfate in this age group are also controversial. The guidelines for pediatric patients suggest that intravenous magnesium sulfate is safe. Still, the results of

nebulized magnesium sulfate in pediatric patients are controversial and are not discussed in children.

Nebulized magnesium sulfate may have different effects in pediatric patients. This study aimed to determine the effect of adding nebulized magnesium sulfate to standard treatment in children with moderate to severe acute asthma attacks and to compare various treatment-related characteristics to patients receiving only standard treatment.

METHODS

Study protocol

The Clinical Research Ethics Committee of Inonu University approved this study (date: 18.02.2020, decision no: 2020/418). The study's aim and procedures were explained to children or their parents, and written informed consent forms for participation in the study were obtained. This clinical study was designed by the Consolidated Standards of Reporting Trials (8).

Eligibility criteria

This study included 129 patients, aged between 2 and 8 years, who had moderate to severe acute asthma attacks and were admitted to the pediatric emergency department of a university hospital. We excluded patients with a history of hepatic, renal failure, chronic lung (other than asthma) and heart disease, cystic fibrosis, immunodeficiency, foreign body aspiration, and those with an allergy to magnesium sulfate or salbutamol, failure to get written informed consent for participation in this study. A short, standardized questionnaire was utilized in all patients to identify and record demographic data, complaints before and during treatment, asthma severity, and control level, accompanying diseases, emergency treatment, and vital signs.

Study design

A total of 129 patients between 2 and 8 years of age with moderate to severe acute asthma attacks were divided into group magnesium (group M, n=69) and group standardized (group S, n=60) (**Figure 1. Flow diagram**). Group M was treated with one dose of nebulized magnesium sulfate (150 mg/doz) with three doses of nebulized 1.5 mg / 1.5 ml salbutamol and

one dose of methylprednisolone (1 mg/kg) at 15-minute intervals. Group S (n=60) was treated with three doses of nebulized 1.5 mg/1.5 ml salbutamol and one dose of methylprednisolone (1 mg/kg) for asthma attacks. If group M or S did not respond to each treatment, nebulized salbutamol was re-administered on three occasions at 30-minute intervals. Patients with 94% and lower oxygen saturation were given oxygen supplements with a face mask.

Initial management and assessment

First, all pediatric patients received adequate oxygen via a face mask and a peripherally inserted intravenous line. A trained pediatric nurse in the emergency department performed a standard physical examination. A standardized physical examination was recorded, including measurements of oxygen saturation, and respiratory resistance, as well as vital signs (heart rate, noninvasive blood pressure, and respiratory rate), and identified signs of airway obstruction.

Outcome Measures

Demographic data, including age, sex, and race, were obtained. The consciousness, respiratory rate (per minute), peak heart rate (per minute), participation of accessory respiratory muscles, respiratory state, lung auscultation findings, oxygen saturation, and PRAM (preschool respiratory assessment measure) scores of the patients were recorded at the time of admission, on the 1st and 4th hours of treatment (Table 1). The PRAM score was used in this study's clinical evaluation of patients. The 12-point PRAM is a tool for assessing the severity of acute asthma exacerbations in children aged 3 to 6 years. This score has five categories: O₂ saturation (0-1-2), suprasternal retractions (0-2), scalene muscle contraction (0-2), air entry (0-1-2-3), and wheezing (0-1-2-3). This score shows the severity of airway obstruction (mild: <5, moderate: ≥5) and points out a clinically meaningful improvement (change from baseline ≥3) (9).

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0 software (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). The normality of continuous variable distribution was evaluated

using the Kolmogorov-Smirnov test with Lilliefors correction. Descriptive statistics were presented as frequency and percentage for categorical variables and as median (min-max) for quantitative data. Categorical variables were compared using the Pearson chi-square test or Fisher's exact test. Quantitative variables were compared by using the Mann-Whitney U test. p value of 0.05 or lower was considered as significant.

RESULTS

Of the 129 patients, the median age was 4 (min-max:2-8) years, and 86 (66.7%) were male. Of the 101 patients (78.3%) lived in the urban city center. Among the patients, 76 (58.9) had been previously diagnosed with asthma, and 53 (69.7%) were attending regular follow-ups for their condition. Overall, 53 (41.1%) of the patients had had exposure to cigarette smoke. There was no difference between group M and group S regarding gender, age, concomitant allergic disease, exposure to cigarette smoke, and the number of asthma attacks in the past year (Table 2).

A comparison of study groups showed that group M had significantly higher oxygen saturation at hour 1 (p = 0.024) and significantly lower total PRAM score at hour 4 (p = 0.008) compared to group S. There were no differences between the groups in terms of any other variables in either the 1st or the 4th-hour comparisons (p > 0.05) (Table 3).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Adding nebulized magnesium sulfate to standard treatment in patients with moderate to severe asthma attacks led to faster correction of oxygen saturation, as demonstrated by better 1st-hour saturation values. In addition, patients who received magnesium sulfate treatment had lower PRAM scores at the post-treatment 4th hour.

Magnesium can improve the bronchodilator effect to salbutamol in acute asthma by increasing β receptor affinity or upregulation of the β_2 receptor. Magnesium also relieves bronchoconstriction by reducing calcium intake and release in bronchial smooth muscles. It reduces the excitability of the muscular membrane by inhibiting the release of acetylcholine from the cholinergic nerve endings. Furthermore, magnesium con-

Table 1. The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM) score

	Point
O₂ saturation	
≥95%	0
92-94%	1
<92%	2
Suprasternal retractions	
Absent	0
Present	2
Scalene muscle contraction	
Absent	0
Present	2
Air entry*	
Normal	0
Decreased at the base	1
Decreased at the apex and the base	2
Absent/minimal	3
Wheezing	
Absent	0
Expiratory only	1
Inspiratory (± expiratory)	2
Audible without stethoscope or silent chest (minimal or no air entry)	3

* If asymmetric findings between the right and left lungs, the most severe side is rated.

Table 2. Demographic characteristics of the groups

Variables	Group M [*] (n:69)	Group S ^{**} (n:60)	p value
Gender, male, n (%)	47 (68.1)	39 (65)	0.851
Age, median (min-max), year	4 (2-8)	4 (2-8)	0.665
Number of asthma attack within last year, median (min-max),	3 (1-10)	4 (1-10)	0.158
Living city center, n (%)	51 (73.9)	50 (83.3)	0.280
Diagnosed with asthma before consult to emergency, n (%)	41 (59.4)	35 (58.3)	0.9
Taking regularly controller treatment for asthma, n (%)	28 (68.3)	25 (71.4)	0.963
Exposure to smoking, n (%)	25 (36.2)	28 (46.7)	0.307
Co-exist atopic disease, n (%)	41 (59.4)	40 (66.7)	0.505

Max: Maximum, min: Minimum, n: Number, %: Percent

*Group M: Nebulized magnesium sulfate in addition to asthma attack treatment, **Group S: Standard asthma attack treatment

tributes to reduced histamine release from mast cells and the stimulation of nitrous oxide production and prostacyclin synthesis (10-13).

Previous studies compared salbutamol with nebulized magnesium sulfate to salbutamol-only treatment in asthma attacks. In the study conducted by Nannini et al. with 35 patients, a significant increase in PFR (peak flow rate) value was found within 10 minutes (and also at 20 minutes) in those that were given nebu-

lized salbutamol in an isotonic solution of magnesium sulfate, compared to recipients of salbutamol in saline (14). In another study, Mahajan et al. added a dose of nebulized magnesium sulfate to salbutamol in treating asthma in children and found that it was beneficial in clinical improvement. However, they did not examine the response to magnesium sulfate and salbutamol at repeated doses (after the single dose) in the later stages of the asthma attack (15). In the study conducted by

Table 3. Comparison of study variables between groups.

Variable	Group M* (n:69)	Group S** (n:60)	p value
Restlessness, n (%)			
Baseline	14 (20.3)	16 (26.7)	0.518
First hour of treatment	5 (7.2)	6 (10)	0.808
Fourth hour of treatment	6 (8.7)	-	NC
Tachypnea, n (%)			
Baseline	59 (85.5)	53 (88.3)	0.832
First hour of treatment	60 (87)	54 (90)	0.793
Fourth hour of treatment	54 (78.3)	53 (88.3)	0.200
Tachycardia, n (%)			
Baseline	59 (85.5)	58 (96.7)	0.061
First hour of treatment	62 (89.9)	55 (91.7)	0.961
Fourth hour of treatment	63 (91.3)	55 (91.7)	1.0
Wheezing, n (%)			
Baseline	9 (13)	15 (25)	0.13
First hour of treatment	1 (1.5)	5 (8.3)	0.098
Fourth hour of treatment	2 (2.9)	3 (5)	0.665
Use of accessory respiratory muscles, n (%)			
Baseline	43 (62.3)	47 (78.3)	0.075
First hour of treatment	46 (66.7)	29 (48.3)	0.054
Fourth hour of treatment	51 (73.9)	39 (65)	0.364
O₂ saturation, median (min-max)			
Baseline	93 (85-94)	93 (86-94)	0.892
First hour of treatment	93 (89-96)	93 (87-96)	0.024
Fourth hour of treatment	94 (87-97)	94 (86-97)	0.393
PRAM score, median (min-max)			
Baseline	4 (2-11)	4 (2-10)	0.282
First hour of treatment	3 (2-11)	4 (2-10)	0.061
Fourth hour of treatment	1 (0-9)	2 (0-9)	0.008

Max: Maximum, min: Minimum, n: Number, %: Percent

*Group M: Nebulized magnesium sulfate in addition to asthma attack treatment, **Group S: Standard asthma attack treatment

Aggarwal et al. with 100 patients, 50 patients received magnesium sulfate combined with salbutamol, while the remaining 50 received salbutamol treatment only. The patient's heart rate, blood pressure, and PEFr (peak expiratory flow rate) were measured at baseline and on the 15th, 60th, 75th, and 120th minute. In addition, the patient's serum magnesium and blood gas values at baseline and 120th minutes were measured in both groups. PaO₂ values in blood gas were higher at the 120th minute in both groups, and their results did not demonstrate a significant difference between the groups (16). In our study, oxygen saturation values at the 1st hour of the treatment were significantly higher in the patients who received magnesium sulfate in addition to salbutamol than those who received only salbutamol.

In acute asthma attacks of the pediatric population, lung function tests, such as peak expiratory flow rate

or spirometry, are generally used to evaluate the severity of asthma attacks (17). However, it is almost impossible to assess these lung function tests in the preschool age group (due to poor coordination) and in 35-50% of school-age children (due to disease severity and unfamiliarity with the technique) (18, 19). One-quarter of children with asthma, representing more than half of preschool children and patients receiving acute asthma treatment, cannot perform the standard lung function tests under emergency conditions (20). Finding alternative ways to apply clinical asthma guidelines and evaluating disease severity and treatment response in children aged 2-17 years is essential. The clinical scores can be used as simple and inexpensive tools to assess asthma severity for children in different age groups. In an independent study conducted by Birken et al., the PRAM (Preschool Respiratory Assessment Mea-

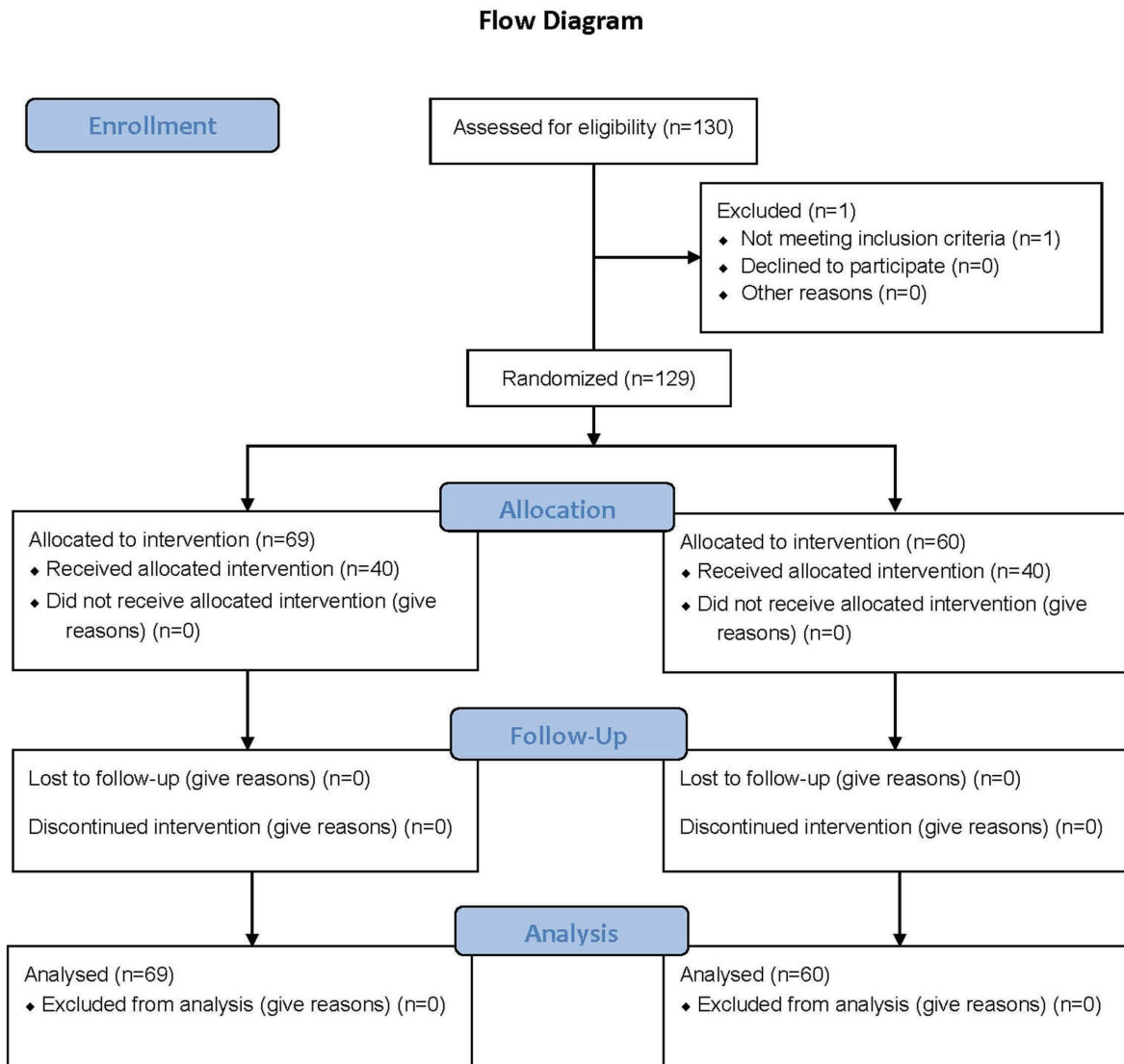


Figure 1. Flow diagram

sure) score was developed and validated in preschool children as one of the two measures of asthma attack severity that demonstrated reliable assessment characteristics in this age group. The PRAM score proved reliable for respiratory resistance in children between 3 - 6 years and was sensitive and distinctive to changes (9, 21). In our study, we evaluated children with an asthma attack who were aged between 2-8 years. The age group of children in this study was unsuitable for measuring lung function tests; thus, the PRAM score was used along with other metrics for assessing patients. The PRAM scores of patients were calculated and recorded at baseline and on the 1st and 4th hours of treatment.

The PRAM score of the patients receiving salbutamol with magnesium sulfate was significantly lower than the PRAM score of the patients receiving salbutamol only at the 4th hour of treatment.

The limited number of patients, the conduct of the study in a single center, and not performing double-blind randomization (even though they were randomized to groups) are among the limitations of this study. Studies involving more patients and multicenter designs are needed to confirm our findings and generalize results.

This study shows that adding nebulized magnesium sulfate to standard asthma treatment improves

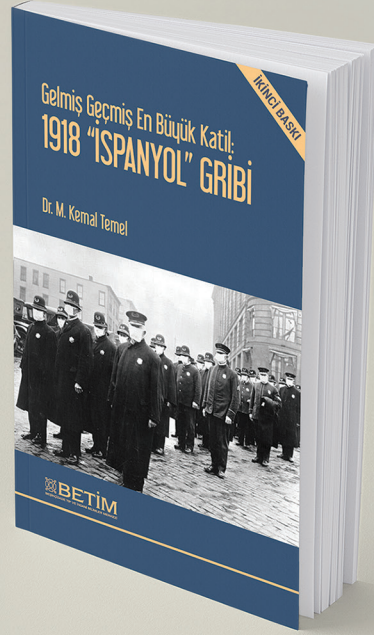
oxygen saturation faster and positively affects the PRAM score in children with asthma attacks. Therefore, nebulized magnesium sulfate can be used in addition to the standard asthma treatment in pediatric patients with moderate to severe asthma attacks.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Daengsuwan T, Watanatham S. A comparative pilot study of the efficacy and safety of nebulized magnesium sulfate and intravenous magnesium sulfate in children with severe acute asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2017;35(2):108-12.
2. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2007;24(12):823-30.
3. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD003898.
4. GIF Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma; 2015. Access date: 08.10.2022. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf.
5. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, et al. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(4):293-300.
6. Singh AK, Gaur S, Kumar R. A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate as an adjunct to standard therapy in acute severe asthma. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2008;7(4):221-9.
7. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD010909.
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2011;9:672-7.
9. Chalut DS, Ducharme FM, Davis GM. The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM): a responsive index of acute asthma severity. *J Pediatr.* 2000;137(6):762-8.
10. Classen H; Jacob R; Schimatschek H. Interactions of Magnesium with Direct and Indirect Acting Sympathomimetic Amines. *Magnesium.* 1987;9:80-7.
11. Middleton E Jr. Antiasthmatic drug therapy and calcium ions: review of pathogenesis and role of calcium. *J Pharm Sci.* 1980;69(2):243-51.
12. Hill J, Britton J. Dose-response relationship and time-course of the effect of inhaled magnesium sulphate on airflow in normal and asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40(6):539-44.
13. Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J.* 1984;108(1):188-93.
14. Nannini LJ Jr, Pendino JC, Corna RA, Mannarino S, Quispe R. Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. *Am J Med.* 2000;108(3):193-7.
15. Mahajan P, Haritos D, Rosenberg N, Thomas R. Comparison of nebulized magnesium sulfate plus albuterol to nebulized albuterol plus saline in children with acute exacerbations of mild to moderate asthma. *J Emerg Med.* 2004;27(1):21-5.
16. Aggarwal P, Sharad S, Handa R, Dwiwedi SN, Irshad M. Comparison of nebulised magnesium sulphate and salbutamol combined with salbutamol alone in the treatment of acute bronchial asthma: a randomised study. *Emerg Med J.* 2006;23(5):358-62.
17. National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention [updated 2005]. Access date: 25.10. 2022. Available from: www.ginasthma.org.
18. Ducharme FM, Davis GM. Measurement of respiratory resistance in the emergency department: feasibility in young children with acute asthma. *Chest.* 1997;111(6):1519-25.
19. Gorelick MH, Stevens MW, Schultz TR, Scribano PV. Performance of a novel clinical score, the Pediatric Asthma Severity Score (PASS), in the evaluation of acute asthma. *Acad Emerg Med.* 2004;11(1):10-8.
20. Canny GJ, Reisman J, Healy R, et al. Acute asthma: observations regarding the management of a pediatric emergency room. *Pediatrics.* 1989;83(4):507-12.
21. Birken CS, Parkin PC, Macarthur C. Asthma severity scores for preschoolers displayed weaknesses in reliability, validity, and responsiveness. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(11):1177-81.



Gelmis Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İSPANYOL" GRIBİ

İKİNCİ BASKI

Dr. M. Kemal Temel

Grip, her yıl olağan bölgesel grip salgınları sırasında dünya genelinde yaklaşık 500.000 ölüme yol açmasına karşın, yaşlılar ve kronik hastalar gibi gruplar dışında genellikle hafif seyreden bir hastalık olduğundan, bugüne dek pek önemsenmemiştir. Daha seyrek görülen küresel grip salgınları, yani grip pandemileri sırasında ise, çok daha büyük kayıplar kaydedilmektedir. Kayıtlı tarihte onlarca grip pandemisi gerçekleşmiş olduğu bilinmektedir ve bunların en şiddetlisi olan 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, bir yıldan kısa süre içinde 40 ila 100 (ortalama 50) milyon insanı ölüme götürmüştür. Üstelik en ağır seyrettiği grup, sıra dışı bir biçimde sağlıklı genç yetişkinler olmuştur. Çok sarsıcı sosyal, demografik ve ekonomik sonuçları nedeniyle 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, sağlık otoritelerince solunum yoluyla yayılan salgınlar için olabilecek "en kötü senaryo" kabul edilegelmiştir. Sürmekte olan COVID-19 pandemisi sırasında bu kıyas ve ikaz, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından da yapılmıştır.

Yabancı dillerdeki eserlere karşın, bu yıkıcı pandemiyi ele alan Türkçe çalışmalar oldukça az sayıdadır. İlk 2015 yılında yayımlanmış olan *Gelmis Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İspanyol" Gribi*, kapsamlı bir araştırmanın ardından bu konudaki başlıca bilgi ve belgeleri Türkçe literatüre kazandırmayı amaçlayan bir ilk eserdir. Kitapta pandeminin köken, neden ve sonuçlarına; morbidite, mortalite ve üç dalgalı seyrine; Birinci Dünya Savaşı ile ilişkisine; genel küresel yayılımına ve bölgesel farklılıklarına; klinik semptom ve karakteristiklerine; dünyada ve Osmanlı İmparatorluğu'nda pandemiye karşı alınan önlemlere; yabancı kaynaklardan hastalığın teşhis ve tedavisi ile ilgili bildirim, anekdot ve gözlemlere; Osmanlı basınından hastalığın semptomları, seyri, payitaht İstanbul'a gelişi, hasta istatistikleri ile ilgili haberlere ve de yerli doktorların açıklama, karşılaştırma ve otopsi bulgularına yer verilmiştir. Ayrıca, gribin de yeni koronavirüs hastalığının da solunumsal salgın hastalıklar olması paydasında, genişletilmiş ikinci baskı güncel COVID-19 pandemisi ile mukayeseler de içermektedir.

BETİM KİTAPLIĞI

The quality and reliability of Turkish websites in Google containing information about amputation rehabilitation in the shadow of the earthquake disaster



Deprem felaketinin gölgesinde ampute rehabilitasyonu hakkında bilgi içeren Google'daki Türkçe web sitelerinin kalitesi ve güvenilirliği

Abstract

Aim: Health-related online information has become an important part of patient education. In this context, we aimed to examine the information content, readability, reliability, and quality levels of websites that provide online information about amputee rehabilitation.

Methods: On April 1-7, 2023, all websites scanned by typing "amputee rehabilitation" into the Google search engine were examined. The websites are divided into two groups (group 1= hospitals, universities, health-related associations, and other official institutions; group 2= health professionals, news websites, and others) according to the creator of the websites. The information content was determined according to nine sub-topics in line with the online education programs of the Disaster Rehabilitation Working Group of the Turkish Physical Medicine and Rehabilitation Association and the relevant literature. According to the readability formula of Ateşman and Bezirci-Yılmaz, reliability and quality assessments were made with the Journal of the American Medical Association (JAMA) score, Quality Criteria for Consumer Health Information (DISCERN) scale, the Global Quality Score (GQS), and the Physician's Global Quality Score (PGQS).

Results: 109 websites were scanned, and 20 websites were included in the study, 12 (60%) in group 1 and 8 (40%) in group 2. The median of information content was 2,3 (0-7), and none of the websites had full information content. The median of the Ateşman value is 41,1 (29,5-53,0), which is difficult to read; the Bezirci-Yılmaz value was readable at the undergraduate level with a median of 15,5 (9,4-21,6). The JAMA score was 0,8 (0-3) and almost all (95%) of the websites were found to be low reliable (JAMA score \leq 2). The DISCERN score was of very poor quality, with a median of 23,55 (16-34). GQS was 1,95 (1-3), and PGQS was 1,7 (1-3) with low quality. There was no difference between the groups or between the first two pages and the remaining pages.

Conclusion: Turkish websites providing information about amputee rehabilitation are very inadequate in terms of content, difficult to read, poor quality, and unreliable. Within the framework of these data, reliable and comprehensible online information on this subject should be provided with the necessary support of health-related public or private institutions and experienced health professionals. To be prepared for future natural disasters, health policies aiming to provide quality information online to inform the public should be developed.

Keywords: Amputation; comprehension; education; internet; natural disasters; rehabilitation

Öz

Amaç: Sağlıkla ilgili çevrimiçi bilgiler, hasta eğitiminin önemli bir parçası haline gelmiştir. Bu bağlamda, ampute rehabilitasyonu ile ilgili online bilgi sunan web sitelerinin bilgi içeriği, okunabilirlik, güvenilirlik ve kalite düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: 1-7 Nisan 2023 tarihlerinde Google arama motoruna "ampute rehabilitasyonu" yazılarak yapılan taranma sonucu çıkan tüm web siteleri incelenmiştir. Web siteleri hazırlayıcısına göre iki gruba (grup 1= hastaneler, üniversiteler, sağlıkla ilgili dernekler, diğer resmi kurumlar; grup 2= sağlık profesyonelleri, haber siteleri, diğer siteler) ayrılmıştır. Bilgi içeriği, Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği Afet Rehabilitasyon Çalışma Grubunun Online Eğitim Programları ve konuyla ilgili literatürle uyumlu olacak şekilde 9 alt konu başlığına göre belirlendi. Okunabilirlik, Ateşman ve Bezirci-Yılmaz formülüne göre; güvenilirlik ve kalite değerlendirmesi The Journal of the American Medical Association (JAMA) skoru, Tüketici Sağlığı Bilgileri için Kalite Kriterleri (DISCERN) ölçeği, Genel Kalite Skoru (GKS) ve Hekim Global Kalite skoru (HGKS) ile yapılmıştır.

Bulgular: Taranan 109 siteden 20'si çalışmaya dahil edildi; 12'si (60%)'si 1. grupta, 8'i (40%)'i 2. Gruptaydı. Web sitelerinin bilgi içeriği skor ortalaması 2,3 (0-7) idi ve hiçbirini tam içeriğe sahip değildi. Ateşman değerinin ortalaması 41,1 (29,5-53,0) ile zor okunabilir; Bezirci-Yılmaz ortalaması 15,5 (9,4-21,6) ile lisans düzeyinde okunabilir bulunmuştur. JAMA skoru ortalaması 0,8 (0-3) saptanmış olup, web sitelerinin tamamına yakını (95%) düşük güvenilir bulunmuştur. DISCERN skoru ortalaması 23,55 (16-34), GKS ortalaması 1,95 (1-3), HGKS ortalaması 1,7 (1-3) ile düşük kalitede izlenmiştir. Gruplar arasında ve ilk iki sayfa ile kalan diğer sayfalar arasında incelenen parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p < 0,05$).

Sonuç: Ampute rehabilitasyonu ile ilgili bilgi sunan Türkçe web sitelerinin içerik açısından çok yetersiz, zor okunabilir, kalitesiz ve güvenilir olmadığı saptanmıştır. Bu veriler çerçevesinde, sağlıkla ilgili resmi veya özel kurumların ve tecrübeli sağlık profesyonellerinin gerekli desteği sağlayarak, bu konuda güvenilir ve kullanılabilir online bilgi sunumu sağlanmalıdır. Gelecekte olabilecek doğal afetlere karşı hazırlıklı olmak için, halkı bilgilendirmeye yönelik online kaliteli bilgi sunumunu hedefleyen sağlık politikaları geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Amputasyon; doğal afetler; eğitim; idrak; internet; rehabilitasyon

Ramazan Yılmaz¹,
Savas Karpuz¹

¹ Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Konya Beyhekim Training and Research Hospital, University of Health Sciences

Received/Gelis : 14.04.2023

Accepted/Kabul: 16.05.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1282353

Corresponding author/Yazışma yazarı
Ramazan Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Konya, Türkiye.
E-mail: drramazanyilmaz@yahoo.com

ORCID

Ramazan Yılmaz: 0000-0001-6295-7295
Savas Karpuz: 0000-0002-8141-674X

INTRODUCTION

Amputation is one of the most serious clinical conditions affecting physical and mental health, causing severe disability, reduced quality of life, and mortality. It is a serious socio-economic burden for both individuals and societies (1). The vast majority of amputations (85%) are observed in the lower extremities and are approximately three times more common in men than in women (2). Although the etiology varies with age, the most common causes (>50%) are peripheral vascular disease (80–90% due to diabetes) and trauma (>30%). Less common causes include neoplastic disease and congenital defects (2,3). While the rate due to trauma and neoplastic causes have decreased from past to present, the rate due to vascular diseases has increased (3)

Amputee rehabilitation is a very specific rehabilitation field requiring a multidisciplinary and interdisciplinary approach. It has 9 phases starting from the pre-operative period and continuing with lifelong follow-up (4). Increasing the functional capacity of the amputated extremity, reducing the development of chronic pain, ensuring the static and dynamic integrity of the musculoskeletal system, and keeping the disability at the lowest level by providing psychosocial well-being and social reintegration is only possible with an adequate level of rehabilitation (5,6). Many studies have found that amputee rehabilitation improves the quality of life by reducing complications and disability in patients (6–8). However, in ideal standards, the rate of patients who can receive inpatient rehabilitation is low and there is no equal opportunity in terms of access to treatment among patients due to economic reasons (8,9).

On 6 February 2023, at 04:17 local time, an earthquake disaster of great intensity (7.7) and destructiveness occurred in Gaziantep/Turkey, affecting a wide geographical area (10). 9 hours after this earthquake (13:24), a second earthquake with a magnitude of 7,6 occurred in the neighboring province of Kahramanmaraş. The destructive power of both earthquakes was increased by their shallow depth of focus (5 km) and long duration (about 100 seconds and 45 seconds, respectively) (10,11). According to official records, more than 50,000 people died and more than 122,000 were injured (11). It is estimated that this is the first time such a large number of limb losses have

occurred in our country for the first time as a result of the earthquake and that a significant number of earthquake victims will require prostheses and rehabilitation in the coming months (12). Amputation rehabilitation has become a primary health concern for earthquake survivors due to the severe catastrophic effects of both collapse and amputation. As we mentioned above, in this issue, where there is a lack of access to ideal treatment opportunities even under normal conditions around the world, rapid and safe education of patients and their relatives has become a critical need.

In recent years, as technology has evolved, the use of the Internet has spread throughout the world and has become an inseparable part of everyday life. Many studies conducted in recent years have emphasized that providing adequate education about diseases is one of the first-line elements of treatment and this education should be provided through online platforms (13,14). In particular, people who were unable to go out due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic began to use the Internet much more to access health-related information. This process has highlighted the importance of providing quality health-related information online and that health literacy is a major societal issue (15). Over the last 20 years, studies examining the quality of online information on a wide range of diseases have reported inadequacies in the content and quality of information, emphasizing the worrying aspect of this situation (16,17).

Access to the Internet at home has gradually increased in Turkey, reaching 94.1% in 2022, and it has been reported that nearly three-quarters of users use the Internet to access information about diseases (18). Almost all internet users use search engines to access information. Considering that online platforms are completely uncontrolled, it is clear that online information should be examined in terms of content, reliability, and readability in sensitive issues such as health. We could not find any research examining the quality of written texts in Turkish or English related to amputee rehabilitation. In this context, the present study aims to evaluate the scope, reliability, quality, and readability of Turkish websites that provide information on amputee rehabilitation. In this way, the quality of online information will be revealed with up-to-date data, and a perspective will be presented at the

point of planning strategies for online health services during major natural disasters that may occur in the future.

MATERIALS AND METHODS

Design of study and data collection

This study is a descriptive, cross-sectional web-based data collection study. Since no data is collected on humans or animals, ethics committee approval is not required as in similar studies (19).

On 1-7 April 2023, the keywords “amputee rehabilitation” were searched using Google (<https://www.google.com.tr>), which is the most used (99.5%) internet search engine in Turkey (20). To avoid the misleading effect of the search engine on the best preference ranking, the personal Google account was closed, and the computer’s browsing history and cookie settings were deleted. Similar to studies examining online information, it was planned to scan the first 200 websites, but since there were not that many websites, all existing sites were scanned (19). Sites that did not contain information about amputee rehabilitation, chat forums, social media sites (Facebook, Twitter), magazine sites, sites containing only videos or images, sites containing academic articles, pdf or lecture notes, book content (books.google.com, etc.), sites with very little content (<10 sentences) and repetitive pages were not included in the study. The websites were divided into two groups according to their creators: 1) hospitals, universities, and health-related academic and official associations 2) medical professionals, news websites, and other websites.

Information content

The information content of the websites was determined to be compatible with the literature on amputee rehabilitation and the online education programmes of the Disaster Rehabilitation Working Group of the Turkish Physical Medicine and Rehabilitation Association (4,21). Accordingly, the scope of the texts was analyzed according to whether or not the information was given in the following nine sub-categories: 1. Pre-operative period, 2. Amputation surgery/bandaging, 3. Acute postsurgical care, 4. Pre-prosthetic preparation, 5. Prosthesis prescribing and production, 6. Prosthesis

education, 7. Social integration, 8. Vocational rehabilitation, and 9. Lifelong follow-up. The information content of the websites was recorded by the physical medicine and rehabilitation specialist (R.Y.), regardless of the scientific qualifications and actuality of the content, depending on whether it is present in the text or not. Total content is scored between 0 and 9.

Reliability and quality

The Journal of the American Medical Association (JAMA) criteria are an accepted, practical, and useful international measurement tool developed to assess the reliability, quality, and usability of health-related information (22). Four main elements are examined in the assessment. These; author information, attribution, transparency (sponsorship, conflict of interest), and timeliness. Each criterion is given a score of 0 in its absence and 1 in its presence. According to these criteria, points above three are defined as “highly reliable”, and scores below two are “low reliable”. The scoring was performed by the two researchers of this study (R.Y, S.K). When the investigators’ scores differed, the final decision was reached by reviewing the relevant website with an independent physical therapy and rehabilitation specialist (H.Y).

Readability

To determine the readability level of Turkish texts, specially developed Ateşman and Bezirci-Yılmaz readability formulas were used (23,24). The informative texts on the websites included in the study were copied by removing the irrelevant text on the page, and these readability calculations were made by transferring them to a special computer program.

Ateşman Readability Formula

It was developed by adapting the Flesch Ease of Reading formula, which is its English equivalent, to Turkish (23). The calculation is made based on sentence and word length (number of syllables). The increase in sentence length and the number of syllables in words make the texts difficult to read. According to this formula, if a text is readable between 90-100, it is classified as “very easy”, between 70-89 as “easy”, between 50-69 as “moderately difficult”, between 30-49 as “difficult” and 1-29 “very difficult”.

Bezirci-Yilmaz Readability Formula

It was developed in 2010 by taking into account international readability scales and Turkish grammatical features (24). It was formulated taking into account the sentence length and the number of syllables. Similar to the “The Simple Measure of Gobbledygook” score, which was developed to assess the readability of English texts, it calculates how many years of standard education it takes to understand a text. Accordingly, 1-8 corresponds to primary school, 9-12 to secondary school, 12-16 to university, and ≥ 16 to postgraduate (academic) level.

Quality Criteria for Consumer Health Information (DISCERN) Instrument

It is an international scale developed by Charnock et al to assess the adequacy and quality of texts related to treatment options (25). It consists of a total of 16 questions in three parts. In the first part, there are 8 questions about reliability and independence, and in the second part, there are 7 questions about the adequacy of treatment options. There is one final question in the third part. With this question, the overall quality is scored in summary, based on the answers to the other questions, including intuitive judgment. The last question alone can also be used to assess the quality of treatment options. Each question is scored from 1 to 5, from “no” to “yes” according to the rate of meeting the relevant question. 5 points are awarded if the answer is an absolute ‘yes’, and 1 point is given if the answer is an absolute ‘no’. A total score of 63-75 points for the first 15 questions is classified as excellent, 51-62 as good, 39-50 as moderate, 28-38 as poor and 15-27 as very inadequate (26). The DISCERN score was scored by R.Y.

Health on the Net Foundation Code of Conduct (HONcode) Certificate

HONcode is a certificate provided by an international non-profit organization (Health on the Net Foundation) that assesses the quality, reliability, and quality of health-related websites. Websites can receive this certificate if they are approved to have HONcode standards (27), which consist of 8 items (authors’ competence, complementarity, confidentiality, attribution, verifiability, transparency, declaration of sponsorship,

and honesty in advertising policy). Its use is limited in many countries, including Türkiye, due to its procedure and cost. This code is automatically displayed on the home page of websites with HONcode certificates and in the toolbar of search engines. All websites have been checked for the presence of a HONcode certificate (R.Y).

Global Quality Score (GQS) and Physician Global Quality Score (PGQS)

The Global Quality Score (GQS) was first developed using improvised, subjective criteria to assess the quality of websites on inflammatory bowel disease (IBD) and has subsequently been used in many studies (28,29). It is a scale with a five-point scale from 1 to 5 that takes into account page flow and ease of use, as well as overall quality. 1-2 points indicate low quality, 3 points indicate medium quality, and 4-5 points indicate high quality. In this study, two physiatrists with at least 10 years of rehabilitation experience were scored on a 1-5 point Likert scale, taking into account the accuracy, timeliness, visuality, intelligibility, and subject integrity of the websites, within the framework of their general opinions. This scale, which we defined as the Physician General Quality Score (PGQS), and the GQS were scored by two independent researchers (R.Y, S.K). In cases of incompatibility, the final decision was made by a third independent physician (H.Y).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using IBM® SPSS Statistics 22 software (Armonk, NY, USA). Whether the data were normally distributed or not was evaluated with the Shapiro-Wilks test. Categorical data were given as frequency and percentage (n (%), non-parametric data as median (minimum-maximum), and parametric data as mean \pm standard deviation (SD). Cohen’s kappa coefficient (κ) was used to determine the inter-rater consistency of the JAMA score, GQS, and PGQS values. The Mann-Whitney U test was used for the comparison of non-parametric data between two independent groups that did not show normal distribution, and the chi-square test was used for the comparison of categorical variables. Spearman’s rho test was used for the correlation of non-normally distributed data.

Table 1. Between-group comparison of online information content according to evaluation tools

	Group 1 (n=12)	Group 2 (n=8)	p *
Information content ^a	1,5 (0-7)	1,5 (0-4)	0,473
JAMA score	0 (0-3)	1 (0-1)	0,792
Ateşman value	45,8 (17,00-67,0)	50,5 (33,0-69,0)	0,910
Bezirci-Yılmaz value	15,1 (9,4-21,6)	16,3 (12,0-19,2)	0,734
DISCERN score	26,5 (16-34)	22,5 (16-28)	0,208
Physician Global Quality Score	2 (1-4)	1 (1-2)	0,157
Global Quality Score	2 (1-4)	1 (1-3)	0,098

Mean±standard deviation (SD) values for normal distribution and median (minimum-maximum) for non-normal distribution values were used. GQS: Global Quality Score; PGQS: Physician Global Quality Score; n: Number of websites, JAMA: The Journal of the American Medical Association, DISCERN: Quality Criteria for Consumer Health Information * Mann-Whitney U test; a possible range is 0-9

RESULTS

Of the 109 websites reviewed, 37 were PDF articles or academic lectures, 16 were commercial or advertising content, 10 were very short content, 9 were fake pages, 4 were videos, 3 were on Facebook or Twitter, 2 were excluded due to repetition, and 8 were in other irrelevant content categories. Only 20 of the websites were included in the study as they met the inclusion criteria. According to the creator, 12 (60%) of these websites were in Group 1, and 8 (40%) were in Group 2.

The median value of the sum of the topics included on the websites included in the study is 2.3 (0-7). 11 (55%) websites were about the pre-operative period, 2 (10%) with amputation surgery and bandaging; 6 (30%) with acute post-operative care; 6 (30%) with pre-prosthetic preparation; 5 (25%) with prosthesis prescription and fabrication; 3 (15%) with prosthesis training; 8 (40%) with social integration; and 4 (20%) with lifelong follow-up. There was no information on vocational rehabilitation. The most common content was related to the preoperative period. There was no information on all nine of these sub-headings in the content of the subject on any site. There was no difference in information content between the groups ($p = 0.473$) (Table 1).

The median JAMA score of the websites was 0,8 (0-3). According to the JAMA score, almost all (95%) were of low reliability (JAMA score ≤ 2). There was no significant difference in favor of the group in terms of JAMA score between the groups ($p=0.792$) (Table 1). There was excellent agreement between indepen-

dent raters for the JAMA score (Cohen's $\kappa = 0.844$, $p < 0.001$). All websites were of poor quality, with a median DISCERN score of 23,55 (16-34). There was no significant difference in the DISCERN score between the groups ($p=0,208$) (Table 1). It was observed that none of the examined websites had HONcode certificates. Insufficient quality with a median of PGQS 1,7 (1-4) in all groups; the GQS was found to be of medium quality with a median of 1,95 (1-5); and no significant difference was found between the groups in terms of PGQS ($p=0.157$) and GQS ($p=0.098$) (Table 1). There was a high level of consistency between raters who evaluated the GQS and PGQS (Cohen's $\kappa=0.853$ and 0.0752 ; $p < 0.001$, respectively). A strong correlation was observed between the PGQS and the GQS ($r=0,91$, $p < 0,001$) and between the GQS and the DISCERN overall quality score ($r=0.85$, $p < 0.001$).

The median Ateşman readability score for all websites was 41.11 (29.5-53.0), and the median Bezirci-Yılmaz score was 15.5 (9.4-21.6). These values can be read as "difficult" according to the Ateşman formula; according to the Bezirci-Yılmaz formula, they are at the "undergraduate" level. When the readability ranges are examined according to the Ateşman formula, 17 (85%) of the websites are found to be "very difficult or difficult" to read. No significant difference was found between the readability scores of Ateşman ($p=0.910$) and Bezirci-Yılmaz ($p=0.734$) between the groups (Table 1).

Comparing the websites on the first two pages with the websites on the last 9 pages; no significant difference was found between the readability scores of JAMA ($p=0.699$), DISCERN ($p=0.067$) scores,

Ateşman ($p=0.588$) and Bezirci-Yılmaz ($p=0.9838$). No significant difference was found between the first two pages and the other 18 pages in terms of GQS and PGQS ($p=0.067$, $p=0.183$, respectively).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Our study aimed to examine the reliability, quality, information content, and readability levels of written texts on Turkish websites containing information about amputee rehabilitation. The most striking result of our study was that, unlike other diseases, the number of pages related to amputee rehabilitation and the number of websites that could be included in the search result was very low. The majority of the excluded sites had no information; only the words “amputee rehabilitation” were mentioned. Almost all of the websites (95%) had a JAMA score of low confidence. In terms of readability, it was found to be at the level of comfortable readability for the undergraduate level. In addition, it was observed that the information content was very narrow and the quality scores were quite low. Since this study is the first to comprehensively evaluate the quality of written texts in the Google search engine on amputee rehabilitation, we consider its results to be important. In addition, we did not find any studies investigating the quality of text on English-language websites.

With the rapid increase in Internet use, especially in recent years, people try to get a lot of health-related information from the Internet. Search engines, especially Google are used to access information. It is often sought to obtain information about the symptom-disease relationship, diagnostic methods, and treatment options (30). Although it has been reported that web-based health information can improve the ability of society to cope with illness and improve their quality of life by reducing anxiety and fear, it seems very difficult to access reliable and understandable information with sufficient and accurate content (16,31). If general medical information with a narrow scope of information, low quality and non-personalized, cannot be interpreted correctly, it can be misleading and confusing, causing maladaptive behavior and anxiety (32).

Patient education plays a critical role in the management of amputation rehabilitation (33). It has been

reported that many amputees worldwide do not receive adequate rehabilitation for various reasons (8,9). To reduce this gap, there is a need to establish sufficient awareness about rehabilitation. As a matter of fact, in studies conducted in recent years, it has been reported that individuals with many different diseases prefer to access online information resources and the necessity of eliminating the inadequacy of online information presentation has been emphasized (14,34-35). The social restrictions caused by the COVID-19 pandemic have highlighted the provision of online-based health services such as telerehabilitation which has been recommended to reduce pain and improve physical function and quality of life in patients with musculoskeletal disorders (36). Webster et al. reported that telerehabilitation can be beneficial for amputees and provide continuity of care (37). As we emphasized above, although studies on the reliability, readability, and quality of websites on many different diseases have been published, we have not found any study that examines the status of Turkish or English websites on amputee rehabilitation. Especially in the extraordinary earthquake disaster that our country is going through, online quality and secure information presentation are needed more than ever. However, compared to other studies examining the quality of online information (19,38-39), we observed very few websites containing useful and safe information on amputee rehabilitation.

Readability is a linguistic concept that expresses the ease or difficulty with which readers understand a text by the readers. In this respect, considering that readability is a technical evaluation specific to nations using the same language and that there is no control and monitoring mechanism, online information on the Internet may vary considerably from country to country; it is clear that the online information content for each country should be examined separately in terms of readability. According to the Human Development Report published today by the United Nations Development Programme, published by the United Nations Development Program in 2022, the average length of education in Turkey is 9.3 years (40). The readability level of the texts in our study was found to be approximately 3 years above the average of the country's education period and to be difficult to read, similar to the studies investigating Turkish readability

(38-39). Wallace et al. analyzed the top 27 English-language websites for information content, relevance, readability, and quality among the three most frequently used search engines [Google, Yahoo, and Microsoft Network (MSN)] that offer online information about osteoporosis (41). He reported that although the information coverage was mostly sufficient (78%), the reliability was low with a score of 35.7 ± 18.0 according to the DISCERN scale. In addition, the readability level of the texts was 11.5 ± 2.8 years, well above the average education level of the American adult population of 8 years.

The fact that only one of the websites related to amputee rehabilitation was found to be highly reliable according to the JAMA score in our study shows the existence of JAMA criteria that cannot be compared with the results of the studies in the literature (19,38). In addition, the fact that no HONcode certification has been determined on any website, as expected, shows that online information providers share information that is deficient in international quality standards. It is not surprising that HONcode certification is not found on websites in Turkey due to the procedure and cost. However, the fact that only the author information or the date/up-to-date parameters in the JAMA criteria are mostly not specified significantly reduces the level of reliability. The readability, content, and quality of online information about fibromyalgia in Turkey were examined on a total of 80 websites in four different search engines (Google, Yandex, Bing, and Yahoo) (42). Similar to the results of our study, the information content of the websites was found to be weak, low quality (median=30) according to the DISCERN score, and moderately difficult to understand (median=55.5) according to the Ateşman score. Considering that in Turkey, search engines other than Google use negligibly (20), reliability and quality scores were worse than the literature in this research we conducted only on Google.

Ceyhan CM et al, in their recent study examining the quality of YouTube videos on amputee rehabilitation, found that the videos were generally of moderate quality (43). It was reported that the videos produced by health professionals and designed for professional training were of higher quality, and had higher JAMA, GQS scores, and modified DISCERN scores. The au-

thors emphasized the necessity of contributing to the education of disabled patients by uploading more videos by health professionals. In this study, the JAMA score was found to be 2.9 ± 1.6 in the videos of medical professionals and 1.8 ± 1.0 in videos prepared by non-medical professionals. It should not be ignored that the JAMA scores in this study are significantly higher than those in our study and that it is based on the obligatory presence of server information and upload date in YouTube videos.

Since the websites on the first two pages are usually clicked on in inquiries made through search engines on the Internet, groups are compared in this respect as well (38). Contrary to expectations in our study, the evaluation parameters of the sites on the first two pages were found to be similar to the following pages. Although these findings are surprising, they are consistent with the literature (19,38).

In studies examining the quality of online information, it is important to remember that the DISCERN scale focuses specifically on treatment options, whereas the JAMA score does not reflect the scope, visuality, and academic accuracy of the content. In addition, the readability formulas make calculations by considering the technical side of grammar and cannot take into account technical and academic terms that may not be understood by the average person. However, we found that this aspect of the issue was not addressed by most of the authors (19,38,39,44). We believe that the PGQS, which also takes into account the accuracy, visuality, and intelligibility elements we used for this research, can complete the deficiencies at this point. In the present study, the PGQS median of the websites was found to be insufficient at 1.7 (1-4); it also showed a strong positive correlation with standard measurement parameters such as DISCERN score and GQS.

Study Limitation

Our study had some limitations. The most important of these is that the review belongs to a certain time period. It cannot be ignored that the information on the internet and, especially, the data presented in search engines can change constantly. This limitation becomes a strength of the research in terms of revealing the results of the online search conducted quite recently. As discussed above, it is clear that the readability formulas

do not necessarily express ‘intelligibility’ and different scales are needed to assess intelligibility in a healthy way. Another limitation is that although the JAMA or DISCERN scores are generally accepted measures in terms of reliability, they cannot be expected to accurately demonstrate the academic accuracy and evidence-based currency of the online information presented. We believe that this limitation may be possible with newly developed scales, such as PGQS, which involve competent physicians in the field, as we did in our study. In addition to these, this study is the first study that comprehensively examines an important issue that came to the forefront after the earthquake disaster in Turkey. In this respect, we believe that it can make an important contribution to the literature.

In the present study; It was found that Turkish websites providing information on amputee rehabilitation are very inadequate in terms of content, difficult to read, poor quality, and unreliable. It was observed that there was a lack of integrity and fluency in the websites and that the information content on residual limb care, complications, and prosthetic options was insufficient. This inability can lead to confusion and unnecessary anxiety, resulting in maladaptive behavior. Within the framework of these data, reliable and usable online information presentation should be provided by providing the necessary support of health-related public or private institutions and experienced health professionals. In order to be prepared for future natural disasters, health policies aiming to provide quality online information to inform the public should be developed.

Acknowledgments

We would like to thank Prof. Dr. Halim Yilmaz, who contributed to the methodology of our study by providing independent scale scoring.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Lo J, Chan L, Flynn S. A systematic review of the incidence, prevalence, costs, and activity and work limita-

tions of amputation, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, back pain, multiple sclerosis, spinal cord injury, stroke, and traumatic brain injury in the United States: A 2019 update. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;102(1):115-31.

- Varma P, Stineman MG, Dillingham TR. Epidemiology of limb loss. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014;25(1):1-8.
- Dillingham TR, Pezzin LE, MacKenzie EJ. Limb amputation and limb deficiency: epidemiology and recent trends in the United States. *South Med J.* 2002;95(8):875-83.
- Esquenazi A, DiGiacomo R. Rehabilitation after amputation. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2001;91(1):13-22.
- Demir Y, Aydemir K. Gülhane lower extremity amputee rehabilitation protocol: A nationwide, 123-year experience. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2020;66(4):373-82.
- Wang Q, Chen C, Zhang S, et al. Pain issues in the victims with lower-limb amputation: 10 years after the 2008 Sichuan earthquake. *Disabil Rehabil.* 2022;44(8):1346-53.
- Wang F, Zhang R, Zhang J, et al. Effects of mirror therapy on phantom limb sensation and phantom limb pain in amputees: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil.* 2021;35(12):1710-21.
- Spyrou JM, Minns Lowe C. An exploration of specialist clinicians’ experiences and beliefs about inpatient amputee rehabilitation as a pathway option for adult primary amputees. *Disabil Rehabil.* 2022;44(22):6710-21.
- Gailey R, Gaunard I, Raya M, Kirk-Sanchez N, Prieto-Sanchez LM, Roach K. Effectiveness of an evidence-based amputee rehabilitation program: a pilot randomized controlled trial. *Phys Ther.* 2020;100(5):773-87.
- B.Ü. Kandilli rasathanesi ve deprem araştırma enstitüsü (KRDAE) bölgesel deprem-tsunami İzleme ve değerlendirme merkezi (BDTİM), 06 şubat 2023 Sofalaca-Şehitkamil- Gaziantep; Ekinözü-Kahramanmaraş ve 20 şubat 2023 Hatay depremleri ön değerlendirme raporu. Accessed date: 09.04.2023, <http://www.koeri.boun.edu.tr/sismo/2/06-subat-20-subat-2023-depremlerine-ait-on-degerlendirme-raporu/>
- 2023 Kahramanmaraş depremleri. Accessed date: 07.04.2023, https://tr.wikipedia.org/wiki/2023_Kahramanmara%C5%9F_depremleri.
- Prof. Dr. Coşkun: Depremzedeler için çok ciddi miktarda protez ihtiyacı doğacak. Accessed date: 30.03.2023, <https://medimagazin.com.tr/guncel/prof-dr-coskun-depremedeler-icin-cok-ciddi-miktarda-protez-ihitiyaci-dogacak-104576>.

13. Balatsoukas P, Kennedy CM, Buchan I, Powell J, Ainsworth J. The role of social network technologies in online health promotion: a narrative review of theoretical and empirical factors influencing intervention effectiveness. *J Med Internet Res*. 2015;17(6):e141.
14. Kirazlı Y, Atamaz Çalış F, El Ö, et al. Updated approach for the management of osteoporosis in Turkey: a consensus report. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):137.
15. Paakkari L, Okan O. COVID-19: health literacy is an underestimated problem. *Lancet Public Health*. 2020;5(5):e249-e250.
16. Daraz L, Morrow AS, Ponce OJ, et al. Can patients trust online health information? a meta-narrative systematic review addressing the quality of health information on the internet. *J Gen Intern Med*. 2019;34(9):1884-91.
17. Bergmo TS, Sandsdalen V, Manskow US, Småbrekke L, Waaseth M. Internet use for obtaining medicine information: cross-sectional survey. *JMIR Form Res*. 2023;7:e40466.
18. Türkiye İstatistik Kurumu. Hanehalkı bilişim teknolojileri (BT) kullanım araştırması, 2022. Accessed date: 01.04.2023, [https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilisim-Teknolojileri-\(BT\)-Kullanım-Arastirmasi-2022-45587](https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilisim-Teknolojileri-(BT)-Kullanım-Arastirmasi-2022-45587).
19. Yurdakul OV, Kilicoglu MS, Bagcier F. Evaluating the reliability and readability of online information on osteoporosis. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(1):85-92.
20. Türkiye arama motorları pazar payı: 12 aylık trend. Accessed date: 30.03.2023 <https://www.similarweb.com/tr/engines/turkey/>
21. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği, Afet Rehabilitasyon Çalışma Grubu, Online Eğitim Programı-1. Accessed date: 30.03.2023, <https://www.tftr.org.tr/afet-rehabilitasyonu-calisma-grubu-online-egitim-programi>.
22. Silberg WM, Lundberg GD, Musacchio RA. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet: Caveant lector et viewor--Let the reader and viewer beware. *JAMA*. 1997;277(15):1244-5.
23. Ateşman E. Türkçede okunabilirliğin ölçülmesi. *Dil Dergisi*. 1997;58:171-74.
24. Bezirci B, Yılmaz A. A software library for measurement of readability of texts and a new readability metric for Turkish. *DEÜ FMD*. 2010;12(3):49-62.
25. Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol. Community Health*. 1999;53(2):105-11.
26. Śledzińska P, Bebyn MG, Furtak J. Quality of youtube videos on meningioma treatment using the DISCERN instrument. *World Neurosurg*. 2021;153:e179-e186.
27. Boyer C, Gaudinat A, Hanbury A, et al. Accessing reliable health information on the web: A review of the HON approach. *Stud Health Technol Inform*. 2017;245:1004-1008.
28. Bernard A, Langille M, Hughes S, Rose C, Leddin D, Veldhuyzen van Zanten S. A systematic review of patient inflammatory bowel disease information resources on the World Wide Web. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2070-7.
29. Da Silva T, Lokhandwala A, Al Kaabi N, et al. Characterization and reliability of internet resources on pulmonary rehabilitation for individuals with chronic lung disease. *Chron Respir Dis*. 2023;20:14799731231158119.
30. Bujnowska-Fedak MM, Weğgierek P. The impact of online health information on patient health behaviours and making decisions concerning health. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):880.
31. Scull A. Dr. Google Will See You Now: Google's health information previews and implications for consumer health. *Med Ref Serv Q*. 2020;39(2):165-73.
32. Sezer Ö, Başoğlu MA, Dağdeviren HN. An examination of cyberchondria's relationship with trait anxiety and psychological well-being in women of reproductive age: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(46):e31503.
33. Li WS, Chan SY, Chau WW, Law SW, Chan KM. Mobility, prosthesis use and health-related quality of life of bilateral lower limb amputees from the 2008 Sichuan earthquake. *Prosthet Orthot Int*. 2019;43(1):104-11.
34. des Bordes JKA, Suarez-Almazor ME, Volk RJ, Lu H, Edwards B, Lopez-Olivo MA. Online educational tool to promote bone health in cancer survivors. *J Health Commun*. 2017;22(10):808-17.
35. Mitsutake S, Takahashi Y, Otsuki A, et al.; INFORM Study Group. chronic diseases and sociodemographic characteristics associated with online health information seeking and using social networking sites: nationally representative cross-sectional survey in Japan. *J Med Internet Res*. 2023;25:e44741.
36. Turolla A, Rossetini G, Viceconti A, Palese A, Geri T. Musculoskeletal physical therapy during the COVID-19 pandemic: is telerehabilitation the answer? *Phys Ther*. 2020;100(8):1260-4.
37. Webster J, Young P, Kiecker J. Telerehabilitation for amputee care. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2021;32(2):253-62.
38. Yılmaz R, Karpuz S, Gokpinar HH, Yılmaz H. Evaluating the information content, readability, and reliability

- of turkish websites about fibromyalgia. *Med Bull Haseki*. 2022;60:425-32.
39. Solak İ, Kozanhan B, Ay E. Readability of Turkish websites containing COVID-19 information. *Anatol J Family Med*. 2021;4(1):57-62.
40. United Nations Development Programme (UNDP) 2022 Human Development Index. Accessed date: 10.04.2023, <https://www.undp.org/turkiye/press-releases/new-undp-report-issues-urgent-call-solidarity-halt-global-reversal-development-gains>.
41. Wallace LS, Turner LW, Ballard JE, Keenum AJ, Weiss BD. Evaluation of web-based osteoporosis educational materials. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14(10):936-45.
42. Otu M, Karagözoğlu Ş. Fibromiyalji Sendromu ile İlgili Türkiye'deki bilgi sunan web sitelerinin okunabilirlik, İçerik ve kalite açısından İncelenmesi. *Turk J Osteoporos*. 2022;28:19-25.
43. Ceyhan CM, Korkmaz MD. The Information quality of youtube videos on amputee rehabilitation. *Med Bull Haseki*. 2023;61:128-34.
44. Kocyigit BF, Akaltun MS, Sahin AR. YouTube as a source of information on COVID-19 and rheumatic disease link. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2049-54.

Assessment of the reliability, quality, and medical content of hypercholesterolemia videos on YouTube as a source of information



Bir bilgi kaynağı olarak YouTube'daki hiperkolesterolemi videolarının kalitesinin, içeriğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi

Abstract

Aim: YouTube is a favorite video-sharing website that is frequently visited by both patients and healthcare providers for seeking medical information. This study aimed to assess the reliability, quality, and medical content of YouTube videos regarding hypercholesterolemia.

Methods: YouTube.com was searched for the following search terms: "hypercholesterolemia," "high cholesterol," "hyperlipidemia," and "dyslipidemia. Among the 800 videos screened, 132 fulfilled the inclusion criteria and were examined. The reliability and quality of videos were assessed by two five-point scales (modified Quality Criteria for Consumer Health Information (DISCERN) and Global Quality Scale (GQS), respectively).

Results: Of the 132 analyzed videos, 98 (74.2%) were identified as useful, while 34 (25.8%) videos with higher viewership were identified as misleading videos. The reliability ($2,68 \pm 1,18$ vs. $0,94 \pm 0,91$, $p < 0,001$) and quality points ($2,10 \pm 1,12$ vs. $0,51 \pm 0,61$, $p = 0,002$) were significantly higher in the useful group. Also, useful videos had higher content on epidemiology (27.5% vs. 11.7%, $p = 0,006$), pathogenesis (34.6% vs. 14.7%, $p = 0,002$), risk assessment and complications (78.5% vs. 23.5%, $p < 0,001$), and pharmacologic treatment (64.2% vs. 11.7%, $p < 0,001$) compared to misleading videos.

Conclusion: The vast majority of YouTube videos on hypercholesterolemia provide useful information with the least viewership. Physicians and healthcare organizations could upload less complex, and patient-specific videos, as YouTube videos affect patient learning, motivation, and behavioral changes.

Keywords: Health education; hyperlipidemia; social media

Öz

Amaç: YouTube, hastalar ve sağlık hizmeti sunucuları tarafından tıbbi bilgi aramak için sıkça ziyaret edilen popüler bir video paylaşım sitesidir. Sunulan çalışma hiperkolesterolemi ile ilgili YouTube videolarının güvenilirliğini, kalitesini ve tıbbi içeriğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Yöntemler: YouTube.com "hiperkolesterolemi", "yüksek kolesterol", "hiperlipidemi" ve "dislipidemi" arama terimleri ile sorgulandı. Taranan 800 videodan 132'si dahil edilme kriterlerini karşıladı ve analiz edildi. Videoların güvenilirliği ve kalitesi iki beş puanlık ölçek ile (sırasıyla modifiye Tüketici Sağlığı Bilgileri için Kalite Kriterleri (DISCERN) ve Global Kalite Ölçeği (GQS)) değerlendirildi.

Bulgular: Analiz edilen 132 videonun 98'i (%74,2) faydalı, daha yüksek izlenme oranlarına sahip 34 (%25,8) video ise yanıltıcı olarak tanımlandı. Güvenirlik ($2,68 \pm 1,18$ 'e karşı $0,94 \pm 0,91$, $p < 0,001$) ve kalite puanları ($2,10 \pm 1,12$ 'ye karşı $0,51 \pm 0,61$, $p = 0,002$) faydalı grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca faydalı videoların epidemiyoloji (%27.5'e karşı %11.7, $p = 0,006$), patogenez (%34,6'ya karşı %14,7, $p = 0,002$), risk değerlendirmesi ve komplikasyonlar (%78.5'e karşı %23,5, $p < 0,001$) ve farmakolojik tedavi (%64,2'ye karşı %11,7, $p < 0,001$) içerikleri yanıltıcı videolara göre daha yüksekti.

Sonuç: Hiperkolesterolemi ile ilgili YouTube videolarının büyük çoğunluğu, minimum izlenme oranlarıyla birlikte faydalı bilgiler sağlar. YouTube videoları hastaların öğrenmesini, motivasyonunu ve davranış değişikliklerini etkilediğinden hekimler ve sağlık kuruluşları daha basit ve hastaya özel videolar yükleyebilir.

Murat Gul¹, Sinan Inci¹,
Halil Aktas¹

¹ Department of Cardiology,
Faculty of Medicine, Aksaray
University

Received/Geliş : 18.09.2022
Accepted/Kabul: 07.06.2023

DOI: 10.21673/anoloklin.1176905

Corresponding author/Yazışma yazarı

Murat Gul

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji
Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye.
E-mail: drmuratgul68@gmail.com

ORCID

Murat Gul: 0000-0001-6841-1998
Sinan Inci: 0000-0002-4576-128X
Halil Aktas: 0000-0001-7229-1474

INTRODUCTION

Increased low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels have been identified as a potential risk factor for ischemic heart disease (1). The 2010 World Health Organization Global status report revealed that hypercholesterolemia is estimated to cause almost 3 billion deaths worldwide (2). Although the reduction of LDL-C is a mainstay of cardiovascular disease prevention, only 33.2% of patients with hypercholesterolemia achieved target LDL-C levels (3). Failure to achieve LDL-C targets can be attributed to various factors, such as suboptimal dosing (4), discontinuation of medications due to non-significant side effects, negative media reports (5), and poor adherence.

Internet and social media have become a part of daily life in the modern era. Regular sharing of information about health problems on social media increases online research on drugs, homemade remedies, personal experiences, and alternative treatments. In 2011, it was reported that nearly half of American adults sought a response to their health issues from the Internet (6). YouTube, one of the most frequently used video-sharing platforms, was created in 2005 and the daily total watch time of videos has reached hundreds of millions of hours (7).

Various studies have already evaluated the accuracy and quality of medical information on YouTube videos, including rheumatoid arthritis (8), heart failure (9), hypertension (10), and the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic (11). Interestingly, 72% of patients seeking medical information believed that most of the information was available on the Internet, and 69% of them reported never having seen wrong or misleading information (12). To the best of our knowledge, no study has evaluated YouTube videos associated with hypercholesterolemia. Hence, this study was conducted to investigate the content, quality, and reliability of hypercholesterolemia-related videos posted on YouTube.

MATERIAL AND METHODS

Selection of videos and data collection

YouTube (<http://www.youtube.com>) was searched anonymously on June 2, 2022, using the keywords “hypercholesterolemia,” “high cholesterol,” “hyperlipidemia,”

and “dyslipidemia.” It has been previously shown that users on results click only the first pages of internet searches (12). Therefore, only the first 200 videos for each search term were retrieved for analysis. Exclusion criteria were determined as non-relevant videos, non-English videos, or videos that had no accompanying audio. Multipart and duplicated videos were considered as one video. Following the initial search, 800 videos were reviewed and 668 videos were excluded because they were non-related (n = 72), non-English (n = 284), or silent (n = 28). Three hundred and seventy-four duplicated videos were reexamined and added as 90 videos. Ultimately, 132 videos fulfilled the inclusion criteria (Figure 1). The number of views, likes, dislikes, comments, age of the video, and video length were gathered for each video. To calculate the video rating as views per day, the upload times of the videos were also recorded.

Ethics committee approval

Publicly available YouTube videos were analyzed, and no human participants or animals were recruited for the study; therefore, ethical approval was not required, similar to other similar YouTube studies.

Assessment of usefulness

Two independent authors assessed videos for scientific reliability and educational content. In the case of discrepancy, a consensus was reached through reevaluation and agreement. The current guidelines were used as benchmarks for video accuracy and usefulness (13-15). Afterward, videos were classified into two information groups: useful and misleading.

Useful information: Includes scientifically correct knowledge on epidemiology, pathogenesis, risk assessment and complications, prevention and lifestyle modifications, and pharmacologic treatment. If the video did not clearly explain either of the aforementioned contents but provided general accurate knowledge about hypercholesterolemia, it was categorized as a useful video. If the video consists of both accurate and inaccurate knowledge, it was categorized as a misleading video.

Misleading information: If the video includes scientifically unproven knowledge, e.g. scientifically unconfirmed claims regarding the treatment of hypercholesterolemia with herbal remedies, scientifically

unproven dietary regimens, advertisements on supplements with unknown products, misinformation messages, and claims of abolishing treatment necessity.

Assessment of video content

Videos were evaluated for the existence of content regarding epidemiology, pathogenesis, risk assessment and complications, prevention and lifestyle changes, and pharmacological treatment. Complementary and alternative treatments such as red yeast rice, phytosterols, omega-3 fatty acids, soy, ginger/garlic supplementation, herbal products with unknown content, yoga, acupuncture, and ayurvedic medicine were noted. An advertisement of products was also recorded for each video.

Source of upload and target audience

The videos were categorized into five groups based on their source as follows: 1) universities or professional organizations; 2) health information websites; 3) nonprofit physician/nonprofit healthcare providers; 4) medical advertisements or for-profit organizations; and 5) other media (for personal use, news agency vs).

Additionally, all videos were classified into three groups based on the target audience as healthcare specialists, patients, and the unspecified group that were addressed by the videos. Furthermore, the videos were classified into four groups based on the explaining speaker, such as a physician, non-physician health provider, individuals, and external voice.

Assessment of quality and reliability

To evaluate the overall quality and reliability of videos, five-point scales were used similar to previous studies. (8-10) Video reliability was assessed by the modified Quality Criteria for Consumer Health Information (DISCERN) tool. Video quality was assessed by the Global Quality Scale (GQS).

Statistical analysis

Data were presented as mean \pm standard deviation and median (minimum-maximum) for continuous variables, where appropriate. Frequencies (percentiles) for categorical variables. Student's T-Test and Mann Whitney U test were used for independent two-group comparisons and One Way ANOVA/Kruskal Wallis test for more than two independent group compari-

sons due to results of the Shapiro Wilk test and Q-Q plots depending on the distributional properties of the data. When the p-value from the Anova and Kruskal Wallis test statistics was statistically significant, post hoc comparison tests (Duncan and Dunn) were used to determine which group differed from the others. The chi-square test was used for proportions, and its counterpart Fisher's Exact Test was used when the data were sparse. Kappa statistics were used for the nominal outcome variables to evaluate the agreement between the two observers, while the intra-class correlation coefficient (Two Way Random - Absolute Agreement Model) was used for the continuous variables. A "p" value of less than 0.05 was considered statistically significant, and data were analyzed using standard statistical software (SPSS, Statistical Package for the Social Sciences, version 22, Chicago, IL, USA).

RESULTS

Inter-observer agreement was positive when categorizing the videos as useful and misleading (kappa coefficient = 0.823). The intra-observer correlations for observations one week apart were calculated as 0.97 and 0.96, respectively, for the authors.

Of the analyzed videos, 74.2% (98/132) provided useful information and 25.8% (34/132) contained misleading information. The viewership, reliability, and quality analysis of videos are encapsulated in Table 1. Both groups were similar regarding the age of video on YouTube ($p=0.408$). The number of total views and views per day was significantly higher for misleading videos than for useful videos ($p<0.001$ for both). The median video length was shorter in misleading videos compared with useful videos ($p=0.02$). Viewership parameters (likes, dislikes, and comments) were significantly higher in misleading videos than in useful ones ($p=0.007$, $p=0.03$, and $p=0.003$, respectively). The useful videos had higher scores for reliability and quality assessed using modified DISCERN (2.68 ± 1.18 vs 0.94 ± 0.91) and GQS (2.10 ± 1.12 vs 0.51 ± 0.61) compared to the misleading ones ($p<0.001$ and $p=0.002$, respectively).

Among the 132 videos analyzed, useful videos had higher content in terms of epidemiology (27.5% vs 11.7%), pathogenesis (34.6% vs 14.7%), complications and risk assessment (78.5% vs 23.5%), and pharma-

Table 1. Viewership, reliability, and quality analysis of videos

Characteristics	Useful information	Misleading information	<i>p</i>
	n=98 (74.2%)	n=34 (25.8%)	
Total views	46714,19±169559±12	286116,11±534715,76	<0,001
Views per day	39,39±107,57	324,58±659,87	<0,001
Video length (minute)	20,34±48,90	7,90±10,92	0,02
Age of the video on YouTube (months)	37,69±30,28	32,91±28,36	0,408
Likes	376,50±1388,11	3912,64±7182,53	0,007
Dislikes	24,05±99,71	156,17±334,58	0,03
Comments	22,37±70,37	258,58±428,08	0,003
Reliability score	2,68±1,18	0,94±0,91	<0,001
GQS score	2,10±1,12	0,51±0,61	0,002

GQS: Global Quality Scale, Variables are presented as mean ± standard deviation, median or frequency (%) values, n: Number

Table 2. The content, source, and target audience analysis of videos.

Characteristics	Useful information	Misleading information	<i>p</i>
	n=98 (74.2%)	n =34 (25.8%)	
Video Contents			
Epidemiology, n (%)	27 (27.5%)	4 (11.7%)	0,006
Pathogenesis, n (%)	34 (34.6%)	5 (14.7%)	0,002
Complications and Risk assessment, n (%)	77 (78.5%)	8 (23.5%)	<0,001
Prevention and Lifestyle modification, n (%)	49 (50%)	14 (41.1%)	0,177
Pharmacologic treatment, n (%)	63 (64.2%)	4 (11.7%)	<0,001
Alternative treatments, n (%)	8 (8.1%)	23 (67.6%)	<0,001
Advertisements, n (%)	21 (21.4%)	18 (52.9%)	0,001
Source of upload, n (%)			
Universities/professional organizations	21 (21.4%)	1 (2.9%)	<0,001
Health Information Web Sites	17 (17.3%)	2 (5.8%)	<0,001
Non-profit physician/healthcare provider	32 (32.6%)	2 (5.8%)	<0,001
Medical advertisement/for-profit companies	17 (17.3%)	10 (29.4%)	0,023
Other Media (Individual Users/ News Agency)	11 (11.2%)	19 (55.8%)	<0,001
Speaker, n (%)			
Physician	52 (53%)	10 (29.4%)	0,001
Non-physician health provider	9 (9.1%)	3 (8.8%)	0,123
Individual in the video	3 (3%)	12 (35.2%)	<0,001
External voice	34 (34.6%)	9 (26.4%)	0,178
Target Audience, n (%)			
Healthcare specialists	38 (38.7%)	2 (5.8%)	<0,001
Patients	47 (47.9%)	28 (82.3%)	<0,001
Unspecified	13 (13.2%)	4 (11.6%)	<0,001

n: Number, %: Percentage

colgic treatment (64.2% vs 11.7%) compared to misleading videos ($p<0.05$). However, there was no significant difference between the two groups according to the prevention and lifestyle modification content ($p=0.177$). Alternative treatment (67.6% vs 8.1%) and

advertisements (52.9% vs 21.4%) related contents were significantly higher in misleading videos than in useful videos ($p<0,001$ and $p=0,001$, respectively).

Most of the useful videos on YouTube were uploaded by nonprofit physicians/healthcare providers

Table 3. Detailed analysis of video characteristics by the source of upload

	Universities/ professional organizations	Health information websites	Non-profit physician / non- profit health care provider	Medical advertisement/ for profit companies	Other Media	p
Video number [n (%)]	22 (16,7)	19 (14,4)	34 (25,8)	27 (20,5)	30 (22,7)	0,146
Reliability score [Median (Min.-Max.)]	4 (1-5) ^a	2 (1-3) ^b	3 (1-5) ^b	2 (0-3) ^b	1 (0-4) ^c	<0,001 *
GQS score	3,5 (1-5) ^a	2 (1-3) ^b	2 (1-4) ^b	1,5 (1-3) ^b	1 (1-2) ^c	<0,001 *
Average views	2892 (40-62267) ^c	16875 (63-201866) ^c	1921 (12-346557) ^c	31380 (25-2241529) ^a	13686 (57-1606932) ^b	0,001 *
Video length (min)	9,72 (1,31-73) ^a	2,32 (0,42-19,36) ^b	7,89 (0,42-369) ^a	3,27 (0,31-63) ^b	4,77 (1,07-2577) ^b	<0,001 *
Views per day	2 (0,64-79,82) ^c	13,34 (0,40-82,82) ^c	2,34 (0,10-466) ^c	46,10 (0,15-2873,70) ^a	23,24 (0,70-2337,62) ^b	<0,001 *
Likes	14(0-194) ^b	65(0-7449) ^b	10 (0-5216) ^b	302 (1-23976) ^a	145,5 (0-25814) ^{ab}	<0,001 *
Dislikes	1 (0-50) ^a	6 (0-170) ^a	1 (0-139) ^a	27 (0-1550) ^b	7 (0-958) ^{ab}	<0,001 *
Comments	1 (0-26) ^c	4 (0-371) ^c	1 (0-257) ^c	55 (0-673) ^a	10,5 (0-2286) ^b	<0,001 *
Video Content, (n)						
Epidemiology	15/21	2/19	9/34	2/27	3/27	<0,001 ^f
Pathogenesis	12/21	6/19	10/34	8/27	2/27	0,009 ^f
Risk Assessment and Complications	20/21	13/19	24/34	14/27	13/27	0,003
Prevention and Lifestyle modification	14/21	13/19	9/34	15/27	10/27	0,007
Pharmacologic treatment	20/21	8/19	28/34	5/27	6/27	<0,001
Alternative treatments	0	4/19	3/34	14/27	17/27	<0,001 ^f
Advertisements	0	4/19	5/29	20/27	8/27	0,034 ^f

GQS: Global Quality Scale, min: Minute, Min-Max: Minimum-Maximum, n: Number, %: Percentage. Values of $p < 0.05$ was accepted as significant and marked bold. * Kruskal Wallis Tert, # Fischer's exacttest. a,b,c; For the median values specified with indices such as a, b, and c, those with the same index are the same, others are different, statistically

(32.6%) and followed by universities and professional organizations (21.4%). However, misleading videos were mainly created by other media users (55.8%). The most targeted audience in the useful videos were patients (47.9%) and healthcare professionals (38.7%), respectively. The misleading videos targeted patients (82.3%) predominantly. The main presenters were physicians (53% vs 29.4%, $p=0.001$) in the useful videos, whereas individual users were the main presenters (35.2% vs 3%, $p<0.001$) in the misleading videos. The content, source, and target audience analysis of videos are summarized in Table 2.

Videos created by medical advertising/for-profit companies had the highest average number of views, likes, and comments, while these parameters were lowest for videos posted by universities/professional organisations, health information websites, and non-profit doctors/non-profit healthcare providers. The median video length was significantly higher in vid-

eos uploaded by universities/professional organizations than those from all remaining video sources ($p<0.001$). Videos uploaded by universities/professional organizations had higher modified DISCERN and GQS scores than those from all other video sources, with statistical significance ($p<0.05$). Alternative treatment-related information was higher in the medical advertisement/for profit companies and other media groups ($p<0.05$). Videos including medical product advertisements were mostly uploaded by medical advertisement/for profit companies ($p=0.034$). A detailed analysis of video characteristics by the source of upload is given in Table 3.

DISCUSSION AND CONCLUSION

YouTube is a popular website with over 1.9 billion monthly visitors searching for health-education videos (16). Recently, people from all over the world watch

and interact with online content for most of the day (16). Therefore, an incredible amount of medical information is presented to patients seeking health issues. This resource is also used by health professionals not only to inform people but also to increase the professional education of physicians and healthcare providers. Hence, the effective and proper use of this resource can lead to a healthier life and improvement in health outcomes.

Data from the European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE III) survey showed that 46.2% of patients with hypercholesterolemia failed to reach their target LDL-C level in Europe (17). Patients' medical behavior is a well-known factor in achieving clinical goals. Indeed, the perception of a lack of illness and belief in medication effectiveness is a commonly reported barrier to patient compliance (18). Therefore, accurate online medical information can lead to improvements in treatment reliance, proper medical behavior, and treatment motivation. Additionally, 75% of patients with chronic health problems stated that recent online research on health issues influenced their treatment decisions (19). Therefore, physicians and healthcare providers should play an active role in providing accurate quality videos for patients.

We investigated YouTube videos regarding hypercholesterolemia with a total duration of 37.6 h. The total number of views is more than three hundred thousand, which means that hypercholesterolemia is popular on YouTube. Of these, 74.2% included scientifically correct information and 25.8% were misleading. Useful videos had the best content on epidemiology, pathogenesis, risk assessment and complications, preventions/lifestyle modifications, and pharmacologic treatment of hypercholesterolemia. Furthermore, the useful information group had a higher DISCERN and GQS score than the misleading group, which demonstrates that useful videos are more reliable and have better quality. However, the number of total and/or daily views, comments, and likes was consistently lower for useful videos compared with the misleading group. These findings reveal that people who seek answers to their health problems are often exposed to misleading information regarding hypercholesterolemia.

Considerable heterogeneity exists in the proportions of useful videos evaluating medical information on YouTube. Similar to our results, 54% of YouTube videos concerning rheumatoid arthritis were useful (8), 62% of videos on heart transplantation (20), and 61% of videos on the 2009 H1N1 pandemic were useful (21). Contrarily, in a study that evaluated YouTube videos regarding movement diseases like dystonia and Parkinson's disease, 66% of videos contained misinformation such that these diseases are psychological rather than real movement disorders (22). For this reason, nearly half of health seekers have concerns about the reliability of online medical information (12). Therefore, many health seekers believe that healthcare professionals should evaluate internet sites for accuracy and guide patients regarding easy-to-read internet websites (12).

Approximately one-third of the videos included in our study contained misleading information. These videos often highlighted holistic health, homemade natural cures, diet regimens, and herbal products with unknown credentials. The most common homemade cures were recipes incorporating vegetables/fruits or their mixtures such as garlic, ginger, cinnamon, asparagus, flaxseed, soy, guggul, and almond. Although modest short-term improvements in lipid measures were detected with these products (23), effects on cardiovascular outcomes were either not measured or not confirmed. These recommendations usually originate from videos posted by medical advertisements/for-profit companies or individual users. Furthermore, different diets have been offered for hypercholesterolemia treatment. One of the popular offered dietary regimes was ketogenic, which mainly restricts carbohydrates and incorporates moderate levels of protein (approximately 10% of calories) with no restriction of fat (70-80% of calories). There are many controversies about the long-term safety of these diets, so low-carb diets are considered unsafe and should be avoided according to current guidelines (24). Many misleading videos included promotions about alternative treatments, which can be easily purchased online and threaten patient safety. Although there is limited data on alternative treatments available from the internet, there have been several reports of multiple organ failure and death associated with supplements acquired

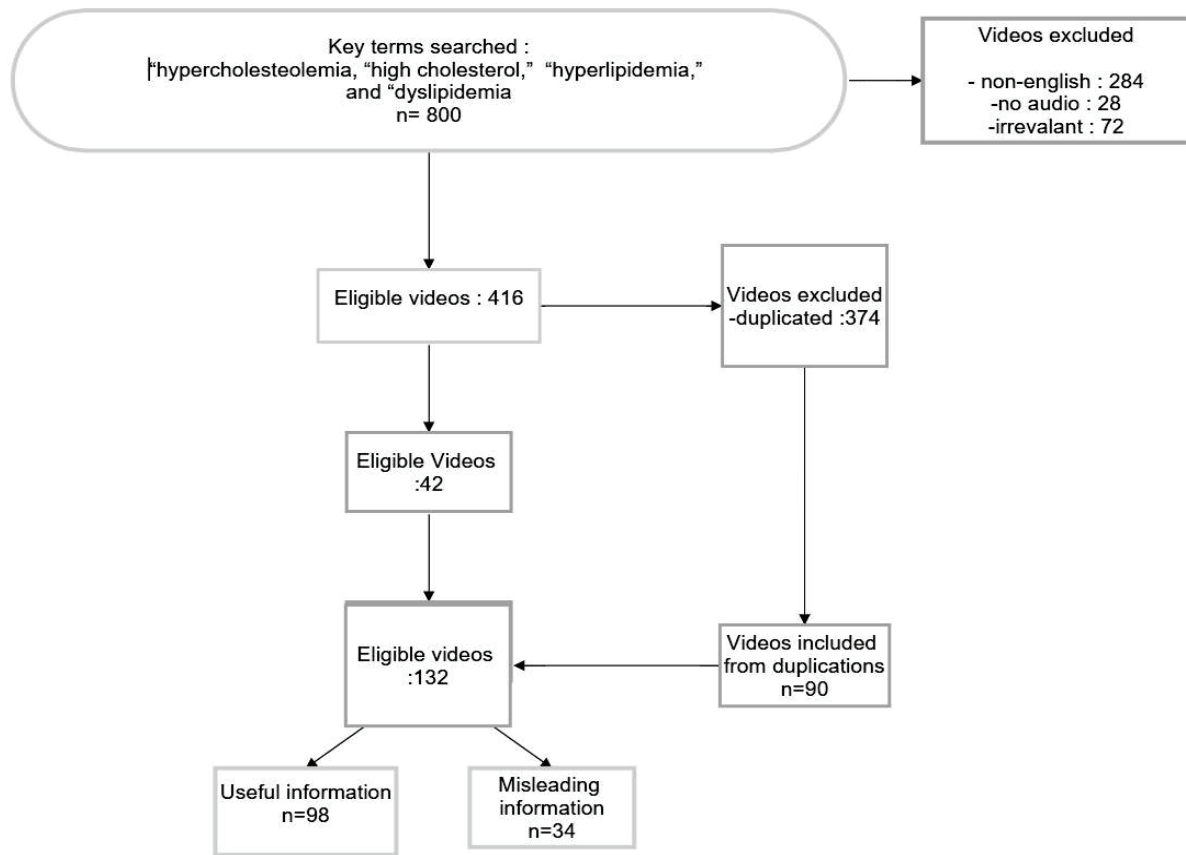


Figure 1. Selection of appropriate YouTube videos for the study.

online because of online medical misinformation (25). The recommendations associated with herbal products commonly have arisen from Asian-based narrators.

The misleading videos also delivered scientifically unconfirmed and potentially dangerous information for hypercholesterolemia, such as ‘There is no relation between LDL-C levels and heart attacks’. The perception of hypercholesterolemia varies according to the education of the patients. As the level of education increases, the idea that cholesterol drugs are harmful also increases. This can be explained by the fact that there was more medical misinformation that appeared to be “real” on the internet (26). Physicians and healthcare providers must inform patients concerning medical misinformation available on the internet and recommend accurate sources to get online medical information via professional societies such as the European Society of Cardiology Patient Websites (27). We believe that the medical community should be aware of medical misinformation problems, which can affect patients’ behavior and attitude.

We would also like to pay attention to another point. Although videos provided by physicians and professional organizations are considered more reliable and accurate, they have the lowest viewing rates. Personal experiences and profit company-created videos displayed the highest view ratios. Similarly, these videos usually were “liked” videos, and most of the comments were gathered under these “liked” videos. These findings reveal that people tended to be actively involved with peers’ experiences of a disease irrespective of the credibility and source of information. Further, we found that videos posted by physicians and professional organizations were longer than other sources, which indicates that viewers are less interested in longer and more scientific videos. It is well-known that the active engagement of patients in their treatment regimen can lead to behavioral modification and improve treatment success. We, therefore, think that professional health committees should upload simple and short videos primarily targeting patients on YouTube.

The study should be evaluated in light of some limitations. First, there is no proven method in the literature for evaluating the quality standard of videos related to healthcare problems. However, in the present study, we analyzed the videos using previously established and used methods for evaluating medical YouTube videos (28). Second, a specific time frame was used for the analysis of videos. YouTube is a dynamic video-sharing platform in which video content related to hypercholesterolemia can change rapidly. Third, only English-language videos were included for analysis. Therefore, including other languages could have led to different results.

In conclusion, significant numbers of accurate videos are available on YouTube regarding hypercholesterolemia. However, these videos were less likely to interact with users compared to scientifically incorrect videos. Physicians could keep in mind the limited content of YouTube and correct any misinformation through face-to-face meetings. Additionally, physicians and other healthcare organizations could upload more accurate, less complex, and patient-specific videos.

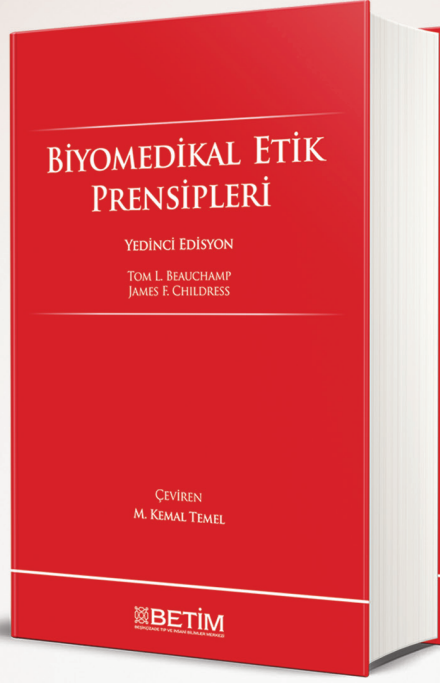
Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis*. 1994;110(2):121-61.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization-14 September 2010. Accessed: 15.06.2022 Available at: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/2010.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: prevalence, treatment, and control of high levels of low-density lipoprotein cholesterol – United States, 1999–2002 and 2005–2008, -04 February 2011. Accessed:15.06.2022 Available at: www.unboundmedicine.com/medline/citation/21293326/2011 ().
- Straka RJ, Taheri R, Cooper SL, Tan AW, Smith JC. Assessment of hypercholesterolemia control in a managed care organization. *Pharmacotherapy*. 2001;21(7):818–27.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2016;37(11):908-16.
- Amante DJ, Hogan TP, Pagoto SL, English TM, Lapane KL. Access to care and use of the Internet to search for health information: results from the US National Health Interview Survey. *J Med Internet Res*. 2015;17(4):e106.
- Sandvine. The Global Internet Phenomena Report-11 October 2018. accessed 27.06.2022 Available at: www.sandvine.com/press-releases/sandvine-releases-2018-global-internet-phenomena-report-2018.
- Singh AG, Singh S, Singh PP. YouTube for information on rheumatoid arthritis—a wakeup call? *J Rheumatol*. 2012;39(5):899–903.
- Bowers NG, Chow CM. Heart failure videos on YouTube - the good, the bad, and the ugly: a study on the utility and education value for patients, healthcare practitioners, and learners. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):S281.
- Kumar N, Pandey A, Venkatraman, Garg N. Are video sharing web sites a useful source of information on hypertension? *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(7):481-90.
- Basch CH, Hillyer GC, Meleo-Erwin ZC, Jaime C, Mohlman C, Basch CE. Preventive behaviors conveyed on YouTube to mitigate transmission of COVID-19: cross-sectional study. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e19601.
- Morahan-Martin JM. How internet users find, evaluate, and use online health information: a cross-cultural review. *Cyberpsychol Behav*. 2004;7(5):497-510.
- Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143.
- Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular dis-

- ease in the adult. *Can J Cardiol.* 2016;32(11):1263-82.
16. Statistics for YouTube- 14 December 2019. Accessed: 23.06.2022 Available at: www.statista.com/topics/2019/youtube/#dossierKeyfigures/;2019.
 17. Kotseva K, Wood D, Backer GD, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373(9667):929-40.
 18. Bown ID, Giral P, d'Ivernois JF, et al. Patients' and physicians' perceptions and experience of hypercholesterolaemia: a qualitative study. *Br J Gen Pract.* 2003;53(496):851-57.
 19. Perrin A. Americans' Internet Access: 2000-2015, Vol. 2019. Pew Internet and American Life Project-01 April 2015. Washington, DC: Pew Research Center, 2015. Accessed 30.06.2022 Available at: www.pewresearch.org/internet/2015/06/26/americans-internet-access-2000-2015/v
 20. Chen HM, Hu ZK, Zheng XL, et al. Effectiveness of YouTube as a source of medical information on heart transplantation. *Interact J Med Res.* 2013;2(2):e28.
 21. Pandey A, Patni N, Singh M, Sood A, Singh G. YouTube as a source of information on the H1N1 influenza pandemic. *Am J Prev Med.* 2010;38(3):e1-3.
 22. Stamelou M, Edwards MJ, Espay AJ, et al. Movement disorders on YouTube- caveat spectator. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1160-61.
 23. Thompson Coon JS, Ernst E. Herbs for serum cholesterol reduction: a systematic review. *J Fam Pract.* 2003;52:468-78.
 24. Low carbohydrate diets are unsafe and should be avoided-28 August 2018. accessed 5.06.2022 Available at: www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Low-carbohydrate-diets-are-unsafe-and-should-be-avoided/;2018.
 25. Kiley R. Does the Internet harm health? Some evidence exists that the Internet does harm health. *Brit Med J.* 2002;324(7331):238-39.
 26. Stamelou M, Edwards MJ, Espay AJ, et al. The correlation between education levels and lifestyles of patients admitted cardiology clinics: a subgroup analysis of Medlife-TR study. *E J Cardiovasc Med.* 2022;10(2):93-99.
 27. ESC European Society of Cardiology-03 December 2019. Accessed 10.06.2022 <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/Talking-to-patients/arming-your-patients-with-the-facts-on-statins/;2019> .
 28. Drozd B, Couvillon E, Suarez A. Medical YouTube videos and methods of evaluation: literature review. *JMIR Med Educ.* 2018;4(1):e3.



BIYOMEDİKAL ETİK PRENSİPLERİ

YEDİNCİ EDİSYON

TOM L. BEAUCHAMP - JAMES F. CHILDRESS

ÇEVİREN
M. KEMAL TEMEL

Amerikan filozoflar Tom L. Beauchamp ve James F. Childress tarafından yazılmış olan ve birçok ülkede benimsenen ana akım tıp etiği paradigmasının temelini oluşturan Biyomedikal Etik Prensipleri, Türkiye'de de klinik uygulama ve araştırmalarda, tıp eğitimi, etiği ve hukukunda esas alınan başlıca ilkelerin kaynağıdır. Bu kitap, İngilizce temel eserin yedinci edisyonu ve ilk Türkçe baskısıdır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı mensubu Uzm. M. Kemal Temel tarafından tercüme edilmiş ve üç yıllık kursuz bir çalışma sonucunda basılmıştır. Başta tıp ve insani bilimler olmak üzere, Türkiye'de bilimsel gelişim ve üretime adanmış bir kurum olan, Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı bünyesindeki Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM, bu tercüme için Türk akademisyen ve okurların istifadelerine iftiharla sunar.

BETİM KİTAPLIĞI

Tezgâh üstü göz ilaçlarının kısa ürün bilgisi ve kullanma talimatlarının okunabilirlik düzeylerinin değerlendirilmesi



Evaluation of readability level of the summary of product characteristics and patient leaflets of over-the-counter eye drops

Öz

Amaç: Bu çalışmada; tezgah üstü ilaç (OTC/over-the-counter) grubundaki göz damlalarının kullanıcı ürün bilgisi (KÜB) ve kullanma talimatları (KT)'nin okunabilirlik düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Toplam 52 adet OTC göz ilacına ait KT ve KÜB'ler; Türkçe metinler için geliştirilmiş Ateşman ve Bezirci-Yılmaz formülleriyle ayrı ayrı incelenmiştir. KT ve KÜB metinleri arasında puan farkları bağımsız gruplarda t testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen KT'lerin ortalama cümle sayısı $95,5 \pm 34,1$ iken; KÜB'lerde $254,3 \pm 140,6$ 'dır ($p=0,012$). KT'lerin Ateşman okunabilirlik puan ortalaması $67,12 \pm 8,6$ ve KÜB'lerin ise $45,8 \pm 8,4$ olarak bulunmuştur ($p<0,01$). Bezirci-Yılmaz formülü ile bu puanlar sırasıyla $8,6 \pm 0,6$ ve $12,2 \pm 1,2$ olarak ölçülmüştür ($p<0,01$). Çalışmaya dâhil edilen OTC göz ilaçlarına ait KT ve KÜB'lerin arasında cümle sayısı, kelime sayısı, Ateşman skoru ve Bezirci-Yılmaz skoru açısından anlamlı fark varken ($p<0,05$); KT ve KÜB'lerin arasında sayfa sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuçlar: KT'lerin okunabilirliği ortaöğretim düzeyinde bulunurken; KÜB'lere ait metinlerin okunabilirliği lisans düzeyinde olduğu görülmüştür. Ülkemiz eğitim düzeyi göz önüne alındığında KT ve KÜB'lerin okunabilirlik düzeylerinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar, özellikle sağlık çalışanı olmayan ve kullanıcılara hitap eden KT'lerin daha okunabilir olması amaçlı iyileştirmelerin yapılması gerekliliğini işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Oftalmik solüsyonlar, okunabilirlik, tezgah üstü ilaçlar

Abstract

Aim: This study aimed to investigate the readability level of the summary of product characteristic (SMPC) and patient leaflet (PL) of eye drops in the over-the-counter (OTC) group.

Methods: The SMPC and PLs of 52 OTC eye medications were analyzed via Atesman and Bezirci-Yılmaz formulas developed for Turkish texts, separately. Differences in scores between SPC and IFU texts were evaluated with independent samples t-test.

Results: The average number of sentences of the SMPCs included in the study was 95.5 ± 34.1 ; and for the PLs 254.3 ± 140.6 ($p=0.012$). The mean Atesman readability score of the SMPCs was 67.12 ± 8.6 , and the PLs were 45.8 ± 8.4 ($p<0.01$). When examining with the Bezirci-Yılmaz formula, these scores were measured as 8.6 ± 0.6 and 12.2 ± 1.2 , respectively ($p<0.01$). When examining the differences between SMPCs and PLs of OTC eye medications; a significant difference was found in terms of number of sentences, number of words, Atesman score and Bezirci-Yılmaz score ($p<0.05$). However, any statistically significant difference was not found in the number of pages of SMPCs and PLs ($p>0.05$).

Discussion and Conclusions: The readability of the PLs is at secondary education level and the readability of the SMPCs is at the undergraduate level. Considering the education level of our country, the readability levels of SMPCs and PLs were found high. These results indicate the need to make improvements for especially SMPCs, which is for non-health sector workers and users.

Keywords: Eye drops, over-the-counter drugs, readability

Mehmet Canleblebici¹,
Canan Demirci²

¹ Akdağmadeni Şehit Sinan Babacan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

² Yozgat Bozok Üniversitesi, Akdağmadeni Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü

Geliş/Received : 14.04.2023
Kabul/Accepted: 12.06.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1283395

Yazışma yazarı/Corresponding author
Canan Demirci

Yozgat Bozok Üniversitesi, Akdağmadeni Sağlık Yüksekokulu Kat:2 Oda No: C31 Akdağmadeni, Yozgat, Türkiye.
E-posta: canan.karadas@yobu.edu.tr

ORCID

Mehmet Canleblebici: 0000-0002-6554-8021
Canan Demirci: 0000-0002-3364-6276

GİRİŞ

Günümüzde bireyler, ciddi olmayan rahatsızlıklarda sağlık kurumuna başvurmaksızın, başka hastaların tavsiyeleri üzerine farmakolojik ajanları kullanabilmektedir. Bu ajanlar “reçetesiz ilaçlar” veya “tezgah üstü ilaç” (OTC/over-the-counter) olarak adlandırılmaktadır (1). Bilinçsiz kullanılan OTC’ler; ilaç bağımlılığı, zehirlenmeler, hastanede kalış süresinin uzaması, organ yetmezliği, morbitide ve mortalite oranlarının yükselmesi gibi risklere neden olabilmektedirler (2). OTC’nin doğru kullanımının; hastanın sağlık bakımına katılımı, doğru ve hızlı tedaviye erişim, sağlık kurumlarında bekleme sürelerinin kısalması, sağlık hizmetlerinde maliyetlerin azalması, sağlık çalışanlarının verimliliklerinin artması gibi çeşitli olumlu etkileri bulunmaktadır (3). Bireylerin OTC hakkındaki bilgi kaynakları; aile, arkadaşlar, komşular, geçmiş deneyimler, medya ve dergiler şeklinde rapor edilmektedir (4). Ek olarak, bireyler ilaçların yan etkilerini ve kullanım şeklini doğru bir şekilde teyit etmek amacıyla ilaçların kısa ürün bilgilerini (KÜB) ve kullanma talimatlarını (KT) okuyabilirler (5,6).

KÜB ve KT, prospektüslerin yerine, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından 16.11.2015 tarihinde kamuoyuna sunulmuş ve yürürlüğe girdiği tarihten sonra ilaçların prospektüsleri KÜB ve KT ile değiştirilmiştir (7). KÜB; beşerî tıbbi ürünün ruhsat dosyasında bulunan kısa ürün bilgilerini, KT ise beşerî tıbbi ürün ile birlikte sunulan, kullanıcı için hazırlanmış yazılı bilgileri içermektedir. Kısaca KÜB; doktor, hemşire ve eczacılar gibi sağlık hizmetleri konularında yüksek eğitim almış uzmanlar için yazılmış bilgileri içermekteyken, KT tıbbi bilgilere sahip olmayan ilaçların nasıl kullanılacağı hakkında kullanıcıya hitap eden bilgileri içermektedir. KÜB’de beşerî tıbbi ürünün adı, bileşimi, farmasötik formu, klinik ve farmakolojik özellikleri, ruhsat bilgileri ve doz aşımı gibi bilgileri içeren 12 madde mevcuttur (8). KT’de beşerî tıbbi ürünün ne olduğu, ne için kullanıldığı, kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler, olası yan etkiler ve saklama koşullarını içeren beş madde yer almaktadır (9). KÜB veya KT’lerin tam anlaşılabilmesi nedeniyle ilacın gerekenden az veya fazla süre kullanılması, yanlış dozda alınması, iyileşme sürecinin tamamlanmış olmasına rağmen ilaç kullanımına devam edilmesi veya iyileşmenin aksine istenmeyen sonuçlar görülebilmektedir.

Göz hastalıkları, toplumdaki her yaştan bireyi etkilemektedir. Bu nedenle çok sayıda oftalmolojik ilaç eczanelerde mevcuttur. Literatür incelendiğinde bireylerin göz hastalıklarına ilişkin kullandıkları bu ilaçların prospektüslerinin anlaşılabilirliğine ilişkin sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (5). Göz polikliniklerinde çalışan hekim ve hemşire sayısı ile hastaların hastanelere erişim şartlarından dolayı OTC göz damlaları çeşitli tavsiyeler sonucunda hastalar tarafından eczanelerde veya çevrimiçi olarak internet üzerinden temin edilebilmektedir. OTC grubunda satılan göz ilaçlarının hekim tarafından reçetelenmediği, hastaya hekim, hemşire veya eczacı tarafından ilaç hakkında bilgi verilemediği için bu ilaçların doğru kullanımı hakkında en önemli kaynak, OTC’lerin KÜB ve KT’leridir. Göz ilaçlarının KÜB ve KT’lerinin okunabilirliği doğru kullanım açısından çok önemlidir. Bu nedenle mevcut çalışmanın araştırmacıları, OTC grubunda satılan göz ilaçlarının KÜB ve KT’lerinin okunabilirlik düzeylerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Evren ve Örneklem

Çalışmamızda OTC grubu, göz damlaları, anti-glukomatözler, antibiyotikler, steroidler ve steroid içeren kombine preparatlar, kuru göz tedavisinde kullanılan reçeteli suni gözyaşları, nonsteroid anti-inflamatuar damlalar ve antihistaminik göz damlaları gruplarından oluşan göz ilaçları haricinde; TİTCK tarafından ruhsatlanmış ancak geri ödemesi bulunmayan, kullanıcılar tarafından istenildiği takdirde sayı ve kullanım sınırlaması olmadan istenildiği kadar satın alınabilen göz damlalarının ilaç bilgi sistemlerinden taranmasıyla oluşturuldu. Bu ilaçlar OTC göz damlalarının KÜB ve KT’leri TİTCK arşivinden ve firmaların kendi sitelerinden temin edildi. Hem KÜB ve hem de KT bilgilerine eksiksiz ulaşılan 52 OTC göz damlası çalışmaya dahil edildi. 13 adet KÜB bilgisine ve 11 adet KT bilgisine web sitelerinde erişim sağlanamayan toplam 24 göz ilacı çalışmaya dahil edilmemiştir.

Okunabilirlik Analizi

Okunabilirlikte cümlelerdeki harf, kelime ve kelimelerdeki hece sayısı gibi parametreler rol oynamaktadır. Literatürde okunabilirliği değerlendirmek için 40’tan

fazla formül bulunmaktadır ve Türkçe metinler için Ateşman ve Bezirci-Yılmaz tarafından geliştirilenler olmak üzere başlıca 2 okunabilirlik formülü mevcuttur (10,11). Çalışmamızda bu formüllerden yararlanılmıştır.

Çalışmamızda, okunabilirlik düzeyinin değerlendirilmesi için Prospektüs Formu (Ek 1) oluşturulmuştur. Bu form, prospektüslere ait bölüm başlıkları, metin içindeki kelime sayısı ve kelimelerdeki hece sayılarını inceleyen toplam beş bölümden meydana gelmektedir. Çalışmaya dahil edilen beşeri tıbbi ürünlere ait bilgiler KÜB ve KT'lerden çıkarılarak metinler Word belgesi haline çevrildi. Ardından KÜB ve KT'ler; Ateşman ve Bezirci-Yılmaz okunabilirlik formüllerine göre incelendi.

Ateşman Okunabilirlik Formülü: Aşağıdaki formülle hesaplanan, 0-100 arası bir okunabilirlik puanı elde edilir. Puan yükseldikçe metnin daha kolay okunur olduğu anlaşılır (10). Yine elde edilen puan ile metnin hangi eğitim seviyesine göre okunabilir olduğu tespit edilir (**Tablo 1**).

Okunabilirlik puanı = $198.825 - 40.175 \times \text{sözcük uzunluğu (toplam hece / toplam sözcük)} - 2.610 \times \text{cümle uzunluğu (toplam sözcük / toplam cümle)}$.

Bezirci-Yılmaz Okunabilirlik Formülü: Cümlelerin kelime ve kelimelerin hece sayısına göre olan bu formül ile metnin Türk eğitim sistemine göre okunabilirlik düzeyi tespit edilir (11) (**Tablo 1**).

Okunabilirlik puanı = $\sqrt{\text{OKS} \times ((\text{H3} \times 0,84) + (\text{H4} \times 1,5) + (\text{H5} \times 3,5) + (\text{H6} \times 26,25))}$ (*OKS: ortalama kelime sayısı; H3: ortalama 3 heceli sözcük sayısı; H4: ortalama 4 heceli sözcük sayısı; H5: ortalama 5 heceli sözcük sayısı; H6: ortalama 6 ve daha fazla heceli sözcük sayısı).

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma protokolu; Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 12.05.2023, Karar No: 2017-KAEK-189_2022.05.12_01). Mevcut çalışma, uluslararası deklarasyon ve kılavuzlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen Word dosyaları Bezirci-Yılmaz tarafından geliştirilen program ile değerlendirildi (12). Cümle sayısı, kelime sayısı, harf sayısı, karakter sayısı, hece

sayısı, 4'ten fazla çok heceli kelime sayısı, sayfa sayısı, Ateşman skoru ve Bezirci-Yılmaz skoru her ilacın KÜB ve KT'si için ayrı ayrı ölçüldü. Elde edilen veriler KÜB ve KT için iki grup halinde gruplandırılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizlerin yapılmasında Statistical Package for the Social Sciences package program version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Çalışmada ortalama standart sapma, frekans gibi tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra, grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen KT'lerin ortalama cümle sayısı $95,5 \pm 34,1$; kelimesi sayısı $796,2 \pm 365,4$ ve hece sayısı ise $2069,2 \pm 1045,8$ olarak bulunmuştur. KT'lerdeki çok heceli kelime sayısı ortalama $224,2 \pm 86,3$ olarak bulunmuş olup; KT'ler ortalama $6,3 \pm 1,7$ sayfa sayısına sahiptir. KÜB'lerde yer alan bilgilere bakıldığında; ortalama cümle sayısı $254,3 \pm 140,6$; kelimesi sayısı $1225,2 \pm 439,8$ ve hece sayısı ise $3392,1 \pm 1601,2$ olarak bulunmuştur. KÜB'lerde bulunan çok heceli kelime sayısı ortalama $422,2 \pm 160,7$ olarak bulunmuş olup; KT'ler ortalama $8,2 \pm 1,5$ sayfa sayısına sahiptir. OTC'lerin KT veya KÜB'lerinde yer alan karakter sayısı ise sırasıyla $5990,3 \pm 2782,7$ ve $10408,1 \pm 3849,7$ şeklindedir.

Çalışma kapsamında incelenen KT ve KÜB'ler cümle, kelime, hece ve karakter sayıları açısından karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p < 0,05$) (**Tablo 2**). Sadece sayfa sayısı açısından KT ve KÜB'ler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Çalışmaya dahil edilen KT'lerin Ateşman okunabilirlik puan ortalaması $67,12 \pm 8,6$ ve KÜB'lerin ise $45,8 \pm 8,4$ olarak bulunmuştur. Bu puan ortalamaları KT'ler için minimum dokuzuncu veya onuncu sınıf eğitim düzeyine sahip biri tarafından okunabileceği; KÜB'ler için ise 13. veya 15. sınıf düzeyinde biri tarafından okunabileceği görülmüştür. Ateşman okunabilirlik puan ortalamalarına göre KT ve KÜB'lerin okunabilirlik düzeyleri arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki olduğu görülmektedir ($p < 0,01$). KT'lerin Bezirci-Yılmaz okunabilirlik ortalaması $8,6 \pm 0,6$ iken;

KÜB'lerin ortalaması $12,2\pm 1,2$ olarak bulunmuştur. Bu puan ortalamaları KT'ler için en az ortaöğretim eğitim düzeyine denk gelirken; KÜB'ler için lisans düzeyine denk gelmektedir. Bezirci-Yılmaz okunabilirlik puan ortalamalarına göre KT ve KÜB'lerin okunabilirlik düzeyleri arasında anlamlı bir istatistiksel fark olduğu görülmektedir ($p<0,01$) (Tablo 2).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Evde kendi kendine iyileşmeye çalışan bireylerde ateş, ağrı, bulantı, diyare, hafif enfeksiyon, cilt sorunları, kuru göz gibi sağlık sorunlarında OTC kullanımı görülmektedir (12). Bu sağlık sorunlarını çözmede; antibiyotikler, analjezikler, vitamin takviyeleri ve bitkisel ilaçlar sık kullanılan ilaçlardır (13). Kendi kendine ilaç kullanımı doğru bir şekilde uygulandığında; hastanın sağlık davranışlarına aktif katılımı, hızlı tedaviye erişim, bekleme süresinin kısalması, sağlık bakım maliyetlerinin azalması vb. avantajlar ortaya çıkmaktadır (3). Yanlış ve bilinçsiz kullanımı ise ilaç bağımlılığı ve zehirlenmelerinin yaşanması, hastanede kalış süresinin uzaması, organ yetmezlikleri ve mortalite oranlarının artması gibi ciddi sorunlara neden olabilmektedir (2). OTC kullanım yaygınlığı ve riskli uygulamaların incelendiği bir çalışmada, katılımcıların neredeyse tamamının ağrı, ateş, öksürük ve soğuk algınlığı gibi nedenlerle OTC kullandığı ve %80'den fazlasının riskli tüketimde bulunduğu vurgulanmıştır (14). Aynı çalışmada; eğitim seviyesi ve OTC'lere yönelik bilgi düzeyinin riskli OTC kullanımıyla ilişkili olduğu ve düşük eğitim düzeyine sahip olan bireylerin 15 kat daha fazla riske açık oldukları bildirilmiştir.

Mevcut çalışmada; OTC göz ilaçlarına ait KT ve KÜB'lerin okunabilirlik düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında, hastalara yönelik hazırlanan KT'lerin okunabilirlik düzeyi Ateşman ve Bezirci-Yılmaz formüllerine göre lise düzeyinde olduğu ve KÜB'lerin okunabilirlik düzeyinin ise üniversite düzeyinde olduğu görülmüştür. Ülkemizde yetişkinlerin eğitim süresinin ortalamasının dokuz yıl olduğu ve bir milyondan fazla insanın okuma yazma bilmediği bildirilmektedir (15). Ülkenin eğitim düzeyi göz önüne alındığında, KT ve KÜB'lerin anlaşılabilirliğinin artması için 7. veya 8. sınıf seviyesine göre yazılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Tablo 1. Okunabilirlik formülleriyle elde edilen puanlara karşılık gelen eğitim düzeyi

Yöntem	Puan	Eğitim düzeyi
AOF*	90-100	İlkokul 4. sınıf ve altında eğitim alan biri tarafından okunabilir.
	80-89	Beşinci veya 6. sınıf düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
	70-79	Yedinci veya 8. sınıf düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
	60-69	Dokuzuncu veya 10. sınıf düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
	50-59	On birinci veya 12. sınıf düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
	40-49	On üçüncü ila 15. sınıf düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
	30-39	Lisans düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
≤29	Lisansüstü düzeyde eğitim alan biri tarafından okunabilir.	
BYOF**	Sınıf	Eğitim düzeyi
	1-8	İlköğretim
	9-12	Ortaöğretim (lise)
	12-16	Lisans
	16+	Akademik düzeyde eğitim

*AOF: Ateşman Okunabilirlik Formülü; **BYOF: Bezirci-Yılmaz Okunabilirlik Formülü.

Tablo 2. Kullanma talimatı ve kısa ürün bilgilerine ilişkin bilgiler

Parametre	KT (n=52)	KÜB (n=52)	P
Cümle sayısı	95,5±34,1	254,3±140,6	0,012
Kelime sayısı	796,2±365,4	1225,2±439,8	0,027
Hece sayısı	2069,2±1045,8	3392,1±1601,2	<0,01
Çok heceli (4 ve üstü) kelime sayısı	224,2±86,3	422,2±160,7	<0,01
Harf sayısı	5184,4±1904,7	8711,7±3247,3	<0,01
Karakter sayısı	5990,3±2782,7	10408,1±3849,7	<0,01
Sayfa sayısı	6,3±1,7	8,2±1,5	0,371
Ateşman skoru	67,12±8,6	45,8±8,4	<0,01
Bezirci-Yılmaz skoru	8,6±0,6	12,2±1,2	<0,01

KT: Kullanma talimatı; KÜB: Kısa ürün bilgisi, p: İstatistiksel anlamlılık.

Literatüre bakıldığında, OTC göz ilaçlarının KT ve KÜB'lerinin Türkçe okunabilirlik formülleriyle incelendiği başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ay ve Duranoğlu'nun çalışmasında hekimlerin reçete ettiği göz damlalarının okunabilirlik düzeyleri incelenmiş olup; prospektüslerin ortalama lisans düzeyi eğitim seviyesine sahip kişilerce okunabileceği raporlanmıştır (5). Ebeve ve ark. Ateşman ve Bezirci-Yılmaz'ın formül-

lerini kullanarak, intramüsküler ve intravenöz müdahaleye yönelik onam formlarını değerlendirmiştir (16). Bu formların okunabilirlik düzeyinin düşük olduğu ve en az 11 yıllık eğitimle okunabileceği raporlanmıştır. Fibromiyalji ile ilgili bilgi sunan web sayfalarının incelendiği bir çalışma ise, bilgi sunan Türkçe web sitelerinin okunabilirliğinin zor ve kullanılabilirlik düzeyinin ise yüksek olduğunu ortaya koymuştur (17). İncelenen çalışmalarda her ne kadar OTC göz ilaçlarının okunabilirlikleri değerlendirilmemiş olsa da; ülkemizde kullanılan Türkçe sağlık metinlerinin okunabilirlik düzeylerinin yüksek eğitim düzeyi gerektirdiği görülmektedir. Yeterince eğitime sahip olmayan hastalar; KT ve KÜB'leri okuyarak ilacın kullanımı, dozu, etki ve yan etkileri hakkında doğru bilgi edinemeyebilir.

Okunabilirlik düzeyinin daha iyi seviyeye getirilmesi için yazılan KÜB ve KT'lerin, özellikle KT'nin daha anlaşılabilir olması amaçlı, daha az heceli, daha az kompleks ve daha anlaşılır cümlelerin kullanması önerilmektedir. Hitap edilen kullanıcıların eğitim seviyelerinin artması ise milli eğitim politikaları ile eğitim düzeyinin üst seviyelere çekilmesi için gerekli çalışmaları içermektedir. Tüm bu çeşitli etkenler ile hem daha anlaşılabilir KÜB ve KT'lerin oluşturulması, hem de halkın eğitim seviyesinin artması ortak paydada bu sorunun çözümü gibi durmaktadır.

Mevcut çalışmanın kısıtlamaları vardır. Çalışmanın geçerliliği, sadece tezgâh üstü satılan göz ilaçlarını kapsamaktadır. İncelenen metinlerde yazı karakteri ve puntolar değerlendirilmemiştir. Eğitim düzeyinin yanı sıra yaş, zihinsel kapasite ve görme keskinliği gibi okuma ve anlamayı etkileyebilecek parametreler incelenmemiştir.

Sonuç olarak, çalışmamız kapsamında değerlendirilen OTC ilaçların KT'lerinin anlaşılabilirliği için minimum dokuzuncu veya onuncu sınıf (ortaöğretim) düzeyinde; KÜB'lerin anlaşılabilirliği için ise lisans düzeyinde eğitime sahip olunması gerektiği sonucuna varılmıştır. Sağlık profesyonelleriyle iletişime geçmek-sizin, OTC göz ilaçlarını kullanan hastalar, bu ilaçların olumsuz etkilerine karşı savunmasız kalabilirler. Bu çalışmanın oluşturduğu bilgi alt yapı ile hastaların ihtiyaç duyabilecekleri hasta eğitimlerinin oluşturulması, bireylerin OTC ilaçların advers, yan etki veya komplikasyonlarından korunmasına yönelik çalışmalar ve programlar tasarlanması önerilmektedir.

Teşekkür

Sayın Bezirci ve Yılmaz'a çalışmamızda programlarını kullanmamıza müsaade ettikleri için teşekkürlerimizi sunarız.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Kartal N, Arısoy S. OTC Grubundaki ilaçların avantaj ve dezavantajlarının incelenmesi. Sağlık Akad Derg. 2017;4(4):314-321.
2. Niclós G, Olivar T, Rodilla V. Factors associated with self-medication in Spain: a cross-sectional study in different age groups. Int J Pharm Pract. 2018;26(3):258-66.
3. Tripković K, Nešković A, Janković J, Odalović M. Predictors of self-medication in Serbian adult population: cross-sectional study. Int J Pharm Pract. 2018;40(3):627-34.
4. Gilson AM, Stone JA, Reddy A, Chui MA. Exploring how pharmacists engage with patients about over-the-counter medications. J Am Pharm Assoc (2003). 2019;59(6):852-6.
5. Ay İE, Duranoğlu Y. Göz damlası prospektüslerinin okunabilirlik düzeyinin değerlendirilmesi. Anatol Clin J Med Sci. 2022;27(1):55-9.
6. Kırılmaz H, Doğanıyığıt PB. Kendi kendine ilaç kullanımı ve Sağlık İnanç Modeli ilişkisi. Süleyman Demirel Üni Sağ Bil Derg. 2021;12(2):200-9.
7. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (16.11.2015). *Beşeri tıbbi ürünlerin tanıtım faaliyetleri hakkında yönetmelik*. Erişim tarihi: 16.04.2022, <https://titck.gov.tr/duyuru/ki-lavuzlar-hakkinda-duyuru-27122018173129>
8. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. (16.11.2015). *Kısa ürün bilgisi-standart değerlendirme prosedürü*. Erişim tarihi: 16.04.2022, <https://titck.gov.tr/storage/legislation/ff41849921991.pdf>
9. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği. (16.11.2015). *AIFD iyi tanıtım ilkeleri*. Erişim tarihi: 16.04.2022, <https://www.aifd.org.tr/wp-content/uploads/2019/10/AIFD-Iyi-Tanitim-IlkeleriTR2019.pdf>
10. Ateşman, E. Türkçe'de okunabilirliğin ölçülmesi. Dil Derg. 1997;58:71-4.
11. Bezirci B, Yılmaz AE. Metinlerin okunabilirliğinin ölçülmesi üzerine bir yazılım kütüphanesi ve Türkçe için yeni bir okunabilirlik ölçütü. Dokuz Eylül Üni Müh Fak Fen

- ve Müh Derg. 2010;12(3):49-62.
12. Sridhar SB, Shariff A, Dallah L, Anas D, Ayman M, Rao PG. Assessment of Nature, Reasons, and Consequences of Self-medication Practice among General Population of Ras Al-Khaimah, UAE. *Int J Appl Basic Med Res.* 2018;8(1):3-8.
 13. Sridevi K, Subbaiah MV, Surekha M, Harini J, Sujana D, Sankar AR. Assessment of self medication practices among community people. *IOSR J Dent Med Sci.* 2017;16(5):75-82.
 14. Tesfamariam S, Anand IS, Kaleab G, et al. Self-medication with over the counter drugs, prevalence of risky practice and its associated factors in pharmacy outlets of Asmara, Eritrea. *BMC Public Health.* 2019;19(1):159.
 15. Türkiye İstatistik Kurumu. *Okuma yazma bilmeyen sayısı.* Erişim tarihi: 15.09.2022, <https://cip.tuik.gov.tr/#>
 16. Ebem E, Tutar MS, Yıldız M, Canitez A, Kara Ö, Kozanhan B. İntravenöz ve intramüsküler enjeksiyon bilgilendirilmiş onam formlarının okunabilirlik açısından değerlendirilmesi. *Anatol Clin J Med Sci.* 2019;24(2):132-6.
 17. Otu M, Karagözoğlu Ş. Fibromiyalji sendromu ile ilgili Türkiye'deki bilgi sunan web sitelerinin okunabilirlik, içerik ve kalite açısından incelenmesi. *Turk J Osteoporos.* 2022;28:19-25.

Evaluation of the level of knowledge, source of information, application story and satisfaction about dermocosmetic procedures in Turkish society through a web-based questionnaire



Türk toplumunda dermokozmetik işlemler hakkında bilgi düzeyi, bilgi kaynağı, uygulama öyküsü ve memnuniyetinin web tabanlı anket yoluyla değerlendirilmesi

Abstract

Aim: There have been very important advances in the field of dermato-cosmetology in recent years. Due to the advances in cosmetology, the emergence of new products, the emergence of new laser devices, the interest of patients in cosmetological applications has increased. We aim to investigate the knowledge and experience of our society about cosmetic procedures, the frequency of the procedures, and the satisfaction rates.

Methods: Sociodemographic characteristics such as age, gender, occupation, and monthly income of all individuals participating in the survey were recorded. The first dimension of the questionnaire includes demographic characteristics, and the second dimension includes questions about procedures.

Results: The most common dermo-cosmetic application known to the participants was laser epilation (56.3%). The most common sources of information are social media and the internet. While 57.5% of the participants stated that they did not have any cosmetic application, the most frequently applied cosmetic procedure was laser epilation with 27.7%. 40.7% of the participants had cosmetic applications to look young and beautiful. Participants had the procedure performed most frequently at the beauty center with 51.6%.

Conclusion: According to the results of our survey, a significant part of our society obtains information about dermocosmetic applications from social media and internet. It has been determined that cosmetic applications are still made intensively by people who are not physicians. The society needs to be properly informed about this issue.

Keywords: Cosmetic application, cosmetics, patient satisfaction

Öz

Amaç: Son yıllarda dermatokozmetoloji alanında çok önemli gelişmeler olmuştur. Kozmetolojideki ilerlemeler, yeni ürünlerin ortaya çıkması, yeni lazer cihazlarının ortaya çıkması nedeniyle hastaların kozmetik uygulamalara olan ilgisi artmıştır. Amacımız toplumumuzun kozmetik işlemler konusundaki bilgi ve deneyimlerini, işlem sıklıklarını ve memnuniyet oranlarını araştırmaktır.

Yöntemler: Araştırmaya katılan tüm bireylerin yaş, cinsiyet, meslek, aylık gelir gibi sosyodemografik özellikleri kaydedildi. Anketin birinci boyutu demografik özellikleri, ikinci boyutu ise dermokozmetik işlemlerle ilgili soruları içermektedir.

Bulgular: Katılımcıların bildiği en yaygın dermokozmetik uygulama lazer epilasyon (%56,3) idi. En yaygın bilgi kaynakları sosyal medya ve internettir. Katılımcıların %57,5'i herhangi bir estetik uygulama yaptırmadığını belirtirken, en sık uygulanan kozmetik işlem %27,7 ile lazer epilasyon oldu. Katılımcıların %40,7'si genç ve güzel görünmek için kozmetik uygulama yaptırdı. Katılımcılar, işlemi en sık %51,6 ile güzellik merkezinde yaptırdı.

Sonuç: Yaptığımız anket sonuçlarına göre toplumumuzun önemli bir bölümü dermokozmetik uygulamaları hakkında sosyal medya ve internetten bilgi almaktadır. Kozmetik uygulamaların halen yoğun olarak hekim olmayan kişiler tarafından yapıldığı tespit edilmiştir. Toplumun bu konuda doğru bir şekilde bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hasta memnuniyeti, kozmetik, kozmetik uygulama

Dursun Turkmen¹, Hacer Vural Karatoprak¹, Nihal Altunisik¹, Rafet Ozbey²

¹ Department of Dermatology, Faculty of Medicine, İnönü University

² Department of Plastic and Reconstructive Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine, İnönü University

Received/Geliş : 25.01.2023

Accepted/Kabul: 19.06.2023

DOI: 10.21673/adoloklin.1241666

Corresponding author/Yazışma yazarı
Dursun Türkmen

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye.
E-mail: dursunturkmen44@gmail.com

ORCID

Dursun Türkmen: 0000-0001-9076-4669
Hacer V. Karatoprak: 0000-0002-4784-2833
Nihal Altunisik: 0000-0001-6844-1097
Rafet Özbey: 0000-0003-0759-5003

INTRODUCTION

There have been significant advances in the field of dermatocosmetology in recent years. Dermatologists play an active role in cosmetic procedures as well as diagnostic treatments of skin diseases. In the past, cosmetic applications, which were mostly preferred by older female patients, have now become preferred at earlier ages for both men and women. Due to the advances in cosmetology, the emergence of new products, and the emergence of new laser devices, the interest of patients in cosmological applications has increased (1). Studies have shown that physical appearance not only increases one's self-confidence but also increases success in daily life. Having a good physical appearance causes the person to feel good and be happier. A good appearance is also an advantage in a competitive business environment (2). The aim of this study is to investigate the knowledge and experience of our society about cosmetic procedures, the frequency of the procedures, and the satisfaction rates.

MATERIAL AND METHODS

The design of this study is observational cross-sectional type. The study was carried out using an online questionnaire. Volunteered participants between the ages of 18-60 were included in the study. Those who gave incomplete answers to the questions asked in the questionnaire were excluded from the study. Sociodemographic characteristics such as age, gender, occupation, monthly income of all individuals participating in the survey were recorded. The Google form was used to design of this web-based survey. The first dimension of the questionnaire includes demographic characteristics (5 questions), the second dimension includes questions about dermocosmetic procedures (8 questions). The questions and options in the questionnaire were reviewed by two dermatologists, and possible misunderstandings, grammar and errors were corrected as much as possible. Ethical approval was obtained by applying to the noninterventional ethics committee of Inonu University for the research protocol of this study (Date: 25.01.2022 Decision no:2022/2994).

Statistical analyses

Power analysis revealed a minimum of 613 respondents with a margin of error of 0.05, the confidence

level of 98%, and the response distribution of 0.50. In the current study, 613 participants, which was higher than the calculated minimum sample size, were enrolled to increase the reliability of the findings to be drawn from this research.

Qualitative data were given as number and percentage, and quantitative data were summarized as mean \pm standard deviation (SD). Statistical Package for the Social Sciences package program version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses.

RESULTS

A total of 613 people answered the survey. The mean age of the participants was 25.0 ± 8.9 . 36.3% of the respondents were male and 63.7% were female. 64.7% of the participants were students, 7% were officers, and 5.7% were workers. The income status of 45.4% of the participants was in the range of 4,500-10,000. The region with the highest participation was the Eastern Anatolia Region with 44.1% (Table 1). The dermocosmetic application that the participants knew the most about was laser for epilation (56.3%). The answer given to the question directed for the information source about cosmetic applications was "social media and internet" with 50.5%. While 57.5% of the participants stated that they did not have any cosmetic application, the most common cosmetic procedure was laser for hair removal with 27.7%. "How many cosmetic procedures have you had?" The answer given to the question as "More than 5 applications" was the most with 63.7%. 40.7% of the participants had cosmetic procedures to look young and beautiful. The answer given to the question asked to the participants about the place where the procedure was performed was "beauty center" with 51.6%. While 40.2% of the participants had the dermocosmetic procedure done by non-physicians, 35.1% had it done by a dermatologist. The highest number of answers given to the question that was asked to give a score between 1 and 10 for satisfaction with the procedure was 10 points with 31.3% (Table 2).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Cosmetic dermatology has been advancing rapidly in

Table 1. Demographic characteristics of the participants (n=613)

		Number (n)	Percent (%)
Gender	Female	391	63.9
	Male	222	36.1
Occupation	Student	394	64.4
	Officer	55	9.0
	Employee	31	5.1
	Health employee	35	5.7
	freelancer	26	4.2
	Inoperative	71	11.6
Monthly salary (for himself or his family), TL	<Minimum wages	99	16.2
	Minimum wages	129	21.1
	4.500-10000	275	44.9
	10000-20000	87	14.2
	>20000	22	3.6
Known application (more than one can be marked)	Lack of knowledge about cosmetic applications	129	21.1
	Platelet-rich plasma (PRP)	129	21.1
	Filling application	173	28.3
	Mesotherapy (for hair loss or scar treatment)	125	20.4
	Acne skin care (Comedone removal etc.)	228	37.3
	Chemical peeling (peeling)	127	20.8
	Botox	227	37.1
	Laser (for skin spots)	213	34.4
	Laser (for epilation)	350	57.2
	Laser (for vascular lesions)	129	21.1
	Laser (anti-aging)	116	19.0
	Laser (scar/wound treatment)	135	22.1
Source of information on cosmetic applications	Other cosmetic treatments for scar/scar treatment (dermapen, needle injection, etc.)	91	14.9
	Radio/television	48	7.8
	Internet and social media	316	51.6
	magazines	7	1.1
	Friend (close circle)	68	11.1
	Pharmacist	40	6.5
	Hairdresser/beauty center	36	5.9
	Dermatologist	78	12.7
	Non-dermatologist	11	1.8
	No source of information	8	1.3

recent years. Reasons such as people's desire to look young and beautiful and facilitating success in the business field increase the demand for cosmetic applications. The number of aesthetic procedures has increased significantly over the past 10 years in the United States (3). Similarly, the rate of cosmetic proce-

dures is increasing in our country (1).

It is attractive to people that cosmetic procedures heal in a short time, they are affordable, and they do not cause restrictions in daily activities (4). The studies reviewed showed that surgical or non-surgical cosmetic interventions can help improve the quality of life

Table 2. Cosmetic procedures performed, the reason for the procedure, satisfaction with the procedure

		Number (n)	Percent (%)
Have you had a cosmetic procedure? (more than one can be marked)	I did not have cosmetic procedures	355	58
	Platelet-rich plasma (PRP)	29	4.7
	Filling application	8	1.3
	Mesotherapy (for hair loss or scar treatment)	32	5.2
	Acne skin care (comedone removal, etc.)	61	10
	Chemical peeling (peeling)	19	3.1
	Botox	10	1.6
	Laser (for skin spots)	21	3.4
	Laser (for epilation)	167	27.3
	Laser (for vascular lesions)	5	0.8
	Laser (anti-aging)	4	0.7
	Laser (scar/wound treatment)	5	0.8
How many of the above applications have you done?	Other cosmetic treatments for scar/scar treatment (dermapen, needle injection, etc.)	18	2.9
	1 application	207	33.8
	2 applications	38	6.2
	3 applications	29	4.7
	4 applications	7	1.1
	5 applications	19	3.1
Why did you have a cosmetic application?	>5 applications	15	2.5
	Desire to look young and beautiful	120	39.5
	For therapeutic purposes (for reasons such as sweating, hair loss, scarring)	85	28
	Facilitating success in the business field	22	7.2
	Desire to gain self-confidence	74	24.3
	Desire not to have difficulties in emotional relationships	26	8.6
The place where the transaction is made	Desire to see change in one's self	86	28.3
	University hospital	22	3.6
	State hospital	39	6.4
	Private hospital/private clinic	87	14.2
Who did you have the procedure done?	Beauty Center	155	25.3
	Dermatologist	110	18
	non-dermatologist physician	22	3.6
	Trained personnel under the supervision of a physician	51	8.3
	Where there is no physician (hairdresser, beauty center)	120	19.6

and psychological well-being of patients who choose to undergo these procedures (2). Most of the patients who have cosmetic applications are female patients, but an increase is seen in male patients (1,2).

Television, newspapers, magazines, the internet, physicians, and friends are effective in applying cosmetic applications. The most important factor that directs the person to cosmetic applications is the desire

to see a change in themselves. Some people use these practices to gain self-confidence. According to a survey study conducted by Okan et al, the most important place of obtaining information about cosmetic applications for female patients was found to be television and the Internet for males. (1) Similarly, in our study, the most common information source of the patients was social media and the internet with 50.5%. In the study

conducted by Okan et al., 19.8% of women and 10.8% of men received information from physicians. The difference in cosmetic procedure application rates in gender groups was found to be statistically significant. It was thought that women's willingness about cosmetic applications and the fact that they expressed this issue more easily explained this difference in the rate of getting information from physicians. Visual and written media also increase people's awareness about cosmetic applications (1,5).

In a study conducted by Cansel et al. 79.5% of the participants, it was found that the most frequently applied cosmetic procedure was laser epilation (6). In our study, on the other hand, it was found that the dermocosmetic application, about which the participants had the most information, was found to be 56.3%, and laser epilation was the most common cosmetic procedure in our study, with 27.7% of the participants. 57.5% of the participants participating in the study did not have any cosmetic application, and the fact that 64.7% of the participants were students may explain the low rate of this rate. The fact that the survey was conducted in a university hospital explains that most of the participants are students.

Aesthetic procedures have been the source of intense interest, especially among women, in today's world. It is thought that the interaction of psychological, demographic, and socio-cultural factors play a role in making cosmetic interventions. The messages given by television and social media about the body, the appreciation of a certain physical appearance by the society, the concept of beauty being at the forefront, and the easy accessibility of cosmetic procedures may cause people to become more socialized (6,7,8).

Today, mass media such as fashion, health and beauty magazines; social media, television, and advertisements constantly send messages about how the ideal human profile should look, creating constant pressure on people to have surgical or non-surgical cosmetic procedures (7,9,10). Supporting this in our study, 40.7% of those who had cosmetic procedures had it done to look young and beautiful.

In recent years, many studies on patients who are interested in or applying for cosmetic procedures have investigated individuals' perceptions of cosmetic procedures, as well as their motivation and interest in

these procedures. Overall, these studies have observed that a certain degree of body image and self-esteem dissatisfaction is a key motivation for undergoing cosmetic procedures (7).

In our study, 40.2% of the participants who had cosmetic procedures had dermocosmetic procedures performed by non-physicians (cosmetologists, hairdressers, etc.). In a study conducted by Kar et al. (11), it was seen that all of the side effects seen in the participants who had laser epilation were laser epilation applications performed by beauticians and most of them performed in beauty centers.

Limitations

This web-based survey may not fully reflect the general population due to younger tech-savvy involvement and a particularly student predominance. Generalization is not possible due to the limited number of patients in our study, but we think that it is important in terms of drawing attention to the seriousness of the issue. It has been determined that cosmetic applications are still made intensively by people who are not physicians. Considering the recent increase in wrong practices, there is a need for the society to be informed in the right way and from the right sources.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Okan G, Kulaç M, Rendon M. Dermatoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Kozmetik İşlemlere Güncel İlgisi: Bir Anket Çalışması. *Dermatoz*. 2014;5(1):145-1a1.
2. Sadick NS. The impact of cosmetic interventions on quality of life. *Dermatol Online J*. 2008;14(8):2
3. Small R. Aesthetic procedures in office practice. *Am Fam Physician*. 2009;80(11):1231-7.
4. Adışen E, Gürer MA, Keseroğlu Ö. Dermatoloji hasta profili. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2008;42(3):82-6.
5. Haas CF, Champion A, Secor D. Motivating factors for seeking for cosmetic surgery: a synthesis of the literature. *Plast Surg Nurs*. 2008;28(4):177-82.
6. Cansel N, GÜldoğan E, Altunışık N. The Effect of So-

- ciodemographic Variables, Body Image and Self-Esteem on Undergoing Minimally Invasive Cosmetic Procedures in Turkish Women: Cross-Sectional Research. *Turk Klin J Dermatol.* 2021;31(3):207-16.
7. Altıntaş E. Body dysmorphic disorder in patients presenting for cosmetic treatment. *Archives Medical Review Journal.* 2015;24(3):324-38.
 8. Demirbaş H. Why do people tend to aesthetic interventions? The motivation behind me [Why do people desire aesthetic interventions? motivation behind on]. *The Journal of Academic Social Science.* 2019;99(7):81-91
 9. Chopan M, Sayadi L, Clark EM, Maguire K. Plastic Surgery and Social Media: Examining Perceptions. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(4):1259-65.
 10. Mazzeo SE, Trace SE, Mitchell KS, Gow RW. Effects of a reality TV cosmetic surgery makeover program on eating disordered attitudes and behaviors. *Eat Behav.* 2007;8(3):390-7.
 11. Kar H, Dokgöz H, Bilgin NG, Albayrak B, Kaya Tİ. Lazer Epilasyona Bağlı Cilt Lezyonlarının Malpraktis Açısından Değerlendirilmesi. *Bull Leg Med.* 2016; 21(3):153-8.

Pediyatrik orta kraniyal fossa araknoid kistlerde uygulanan şant cerrahisinin etkinliği

Efficacy of shunt surgery in pediatric middle cranial fossa arachnoid cysts



Öz

Amaç: Araknoid kistlerin yarısından fazlası orta fossa yerleşimlidir. Literatürde tedavi zamanlaması ve şekli konusunda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Biz kliniğimizde orta kraniyal fossa araknoid kistlerde şant cerrahisi uyguladığımız hastaların sonuçlarını sunarak bu hastaların tedavileri konusuna katkıda bulunmayı amaçladık.

Yöntemler: 2015 ve 2021 yılları arasında kliniğimizde orta kraniyal fossada tip 3 araknoid kist nedeniyle kistoperitoneal şant cerrahisi uyguladığımız 6 hastayı retrospektif olarak inceledik. Tüm hastaların operasyon öncesi ve sonrası klinik ve radyolojik durumları incelenerek not edildi. Operasyon sonrası 1. yıl klinik ve radyolojik kontrolleri de mevcut olan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Bulgular: Tüm hastaların araknoid kist yerleşim yeri kraniyal orta fossa idi ve tüm hastalar kistoperitoneal şant ile tedavi edildiler. 2 yaş altı tüm hastalarda tespit edilmiş şikayet veya bulgu hareket ve tepkilerde azalma ve fontanel gerginliği iken 2 yaş üstünde şiddetli baş ağrısıydı. Tüm hastaların araknoid kistleri sınıflandırmada tip 3'tü ve radyolojik incelemelerde bası bulguları vardı. Hastaların tümünün cerrahi sonrası semptom ve şikayetleri azaldı. Bir hastada slit kist sendromunu düşündürecek klinik bulgular oluştu. Bu hasta dışında hiçbir hastada kontrol süresince herhangi bir komplikasyon görülmüdü.

Sonuç: Çalışmamız pediyatrik orta kraniyal fossa tip 3 araknoid kistli hastalarda kistoperitoneal şant cerrahisinin, ilk tedavi yöntemi olarak da uygulanabilecek etkili ve güvenli tedavi yöntemi olduğu görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Araknoid kistler; beyin omurilik sıvısı şantları; kraniyotomi

Abstract

Aim: More than half of arachnoid cysts are located in the middle fossa. There is no consensus in the literature on the timing and type of treatment. We aimed to contribute to the treatment of these patients by presenting the results of patients who underwent shunt surgery in middle cranial fossa arachnoid cysts in our clinic.

Methods: We retrospectively reviewed 6 patients who underwent cystoperitoneal shunt surgery for type 3 arachnoid cysts in the middle cranial fossa between 2015 and 2021 in our clinic. The clinical and radiological conditions of all patients before and after the operation were examined and noted. Patients who had postoperative 1st year clinical and radiological controls were included.

Results: The arachnoid cyst location of all patients was cranial middle fossa and all patients were treated with cystoperitoneal shunt. The complaint or finding detected in all patients under 2 years of age was fontanel tension and decrease in movement and reactions, while severe headache over 2 years of age. The arachnoid cysts of all patients were type 3 in classification and there were compression findings in radiological examinations. Postoperative symptoms and complaints of all patients decreased. Clinical findings suggestive of slit cyst syndrome occurred in one patient. Except for this patient, no complications were observed during the control period in any of the patients.

Conclusion: Our study supports the view that cystoperitoneal shunt surgery is an effective and safe treatment method that can also be applied as the first treatment method in pediatric middle cranial fossa type 3 arachnoid cysts.

Keywords: Arachnoid cysts; cerebrospinal fluid shunts; craniotomy

Özgür Demir¹

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Nöroşirürji
Anabilim Dalı

Geliş/Received : 20.02.2023

Kabul/Accepted: 11.05.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1253550

Yazışma yazarı/Corresponding author

Özgür Demir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroşirürji Ana Bilim Dalı, Tokat, Türkiye.
E-posta: cerendemir40@gmail.com

ORCID

Özgür Demir: 0000-0002-9450-3906

GİRİŞ

Araknoid kistler, doğuştan gelen ve araknoid membran içinde gelişen beyin omurilik sıvısı (BOS) koleksiyonlarıdır. Tüm intrakraniyal lezyonların yaklaşık %1'ini oluştururlar. Erkek ve kadın oranı sırasıyla 2:1 olarak tespit edilmiştir. İyi huylu lezyonlardır. Çoğunlukla stabil kalsalar da erken çocukluk döneminde semptomatik hale gelebilirler (1-3).

Orta kranial fossa araknoid kistlerin doğal öyküsü çocuklarda iyi tanımlanmış bir antite değildir. Tedavi zamanlaması ve şekli konusunda da tam bir görüş birliği literatürde yoktur. Boyut olarak büyük kistler genellikle cerrahi tedaviye ihtiyaç duyarlar. Tartışma daha çok boyut olarak büyük ama radyolojik olarak bası bulguları olmayanlar ile bası bulguları olan ama klinik semptomları olmayanlarla ilgili olarak gözükmektedir. Bu hastalarda tedavi zamanlaması konusunda tartışma devam etmektedir (4, 5). MRI ve BT kullanımının artmasıyla son zamanlarda, tesadüfen teşhis edilen araknoid kistlerin sayısında bir artış olmuştur. Araknoid kistlerin semptomları belirsiz olduğu için klinisyenler tedavi stratejilerini seçmede zorluklarla karşılaşmaktadır. Birçok klinik durumda cerrahinin riskleri ihmal edilebilir. Çoğu araknoid kist radyolojik ve klinik olarak sesiz kalırken, bazıları kendiliğinden kaybolabilir, yırtılabilir, kitle etkisi yapabilir veya hidrosefaliye neden olabilir. Semptomatik vakalar için birçok farklı cerrahi prosedürler önerilmiştir. Mikroskopik veya endoskopik fenestrasyonlar ve/veya şant yerleştirme cerrahileri literatürde tanımlanmış sıklıkla uygulanan cerrahi metotlardır (6, 7).

Tüm araknoid kistler literatür eşliğinde değerlendirildiğinde genel görüş tüm cerrahi metodlar arasında başarı oranları açısından belirgin bir fark tespit edilememiş olmasına rağmen, endoskopik kist fenestrasyonunun ilk akla gelmesi gereken tedavi metodu olması gerektiği ve diğer tedavi metotlarının bu metot uygulanmadığı veya başarısız olduğu durumlarda kullanılması gerektiği yönündedir. Pediatrik orta fossa araknoid kistlerinde yapılan fenestrasyon cerrahilerinde başarısızlık oranının yüksek olduğu ve bu nedenle şant cerrahilerine gereksinimin de yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun BOS akımında oluşan düzensizlik nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (8-10).

Biz bu çalışmada, ilk tedavi metodu olarak kistoperitoneal şant cerrahisi uyguladığımız 6 pediatrik orta kranial fossa araknoid kistli hastayı inceledik. Bu gruptaki hastalarda uygulanan şant tedavisinin sonuçlarını göstererek ilk tedavi metodu seçiminde fikir vermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde 2015 ile 2021 yılları arasında orta kranial fossada araknoid kist tespit edilen 6 pediatrik hasta çalışmamızda incelendi. Bu çalışma kurumumuz klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 22.11.2022 tarihinde 22-KAEK-236 kayıt numarası ile onaylanmıştır. Hastaların 5 tanesi erkek, 1 tanesi kızdı. Yaş ortalamaları 3.5 (3 gün-11 yıl) idi. Hastaların 4 tanesi 2 yaş altı, 2 tanesi 2 yaş üstü idi. Hastaların tamamında orta kranial fossada tip 3 araknoid kist radyolojik çalışmalarda tespit edilmiştir. Hastaların tümü intrakraniyal basınç artışı semptomları gösterdiği için kistoperitoneal şant cerrahi tedavisi uygulanmış hastalardı. Tüm hastalarda ilk tedavi metodu olarak kistoperitoneal şant cerrahisi tercih edilmiştir. Hastalarda en az 1 yıllık klinik ve radyolojik takiplerinin bulunması şartı aranmıştır. Hastane kayıtlarında tespit edilen ve kriterleri karşılayan 6 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Altı hastanın 5 tanesine cerrahi ilk tanı sonrasında uygulanmıştır (Şekil 1A, 1B, 1C). Hastalardan 1 tanesine ise rutin takipleri sırasında kist boyutunda artış olması üzerine cerrahi yapılmıştır. Bu hastada aynı zamanda kistin rüptüre olduğu ve subdural alana yayıldığı tespit edilmiştir (Şekil 2A, 2B). Hastaların operasyon öncesi ve sonrası klinik ve radyolojik değerlendirmeleri not edildi. Böylelikle pediatrik orta kranial fossa araknoid kistlerinin birincil olarak uygulanmış kistoperitoneal şant cerrahisinin başarısı konusuna katkıda bulunmak amaçlandı.

BULGULAR

Çalışmamızdaki hasta cinsiyet dağılımı incelendiğinde erkek hasta sayısında belirgin bir üstünlük vardı (%83,3 erkek, %16,7 kız). Hastaların çoğunluğu 2 yaş altı idi (%66,6 2 yaş altı, %33,4 2 yaş üstü). Hastaların hepsinde araknoid kistler radyolojik değerlendirmede tip 3 olarak tespit edildi. Tüm hastalara kistoperitoneal

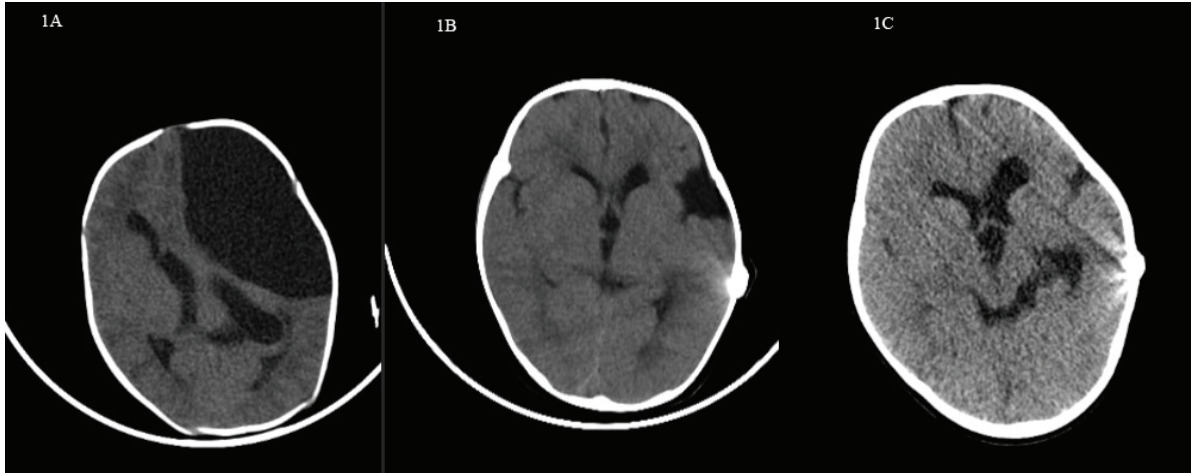
Tablo 1. Hastaların çeşitli değişkenlere göre dağılımı

	Yaşı	Cinsiyeti	Preoperatif nörolojik muayene	Preoperatif fizik muayene	Postoperatif nörolojik muayene	Postoperatif fizik muayene	Postoperatif kistte küçülme	Komplikasyon
1	3 Gün	Erkek	Uykuya Meyil	Fontonel Gerginliği	Normal	Normal	Var	Yok
2	3 Ay	Erkek	Uykuya Meyil	Fontonel Gerginliği	Normal	Normal	Var	Yok
3	4 Ay	Erkek	Uykuya Meyil	Fontonel Gerginliği	Normal	Normal	Var	Yok
4	8 Ay	Kız	Uykuya Meyil	Fontonel Gerginliği	Normal	Normal	Var	Yok
5	8 Yaş	Erkek	Baş Ağrısı	Yok	Normal	Normal	Yok	Yok
6	11 Yaş	Erkek	Baş Ağrısı, Hafif Anizokori	Yok	Normal	Normal	Yok	Yok

şant cerrahisi uygulandı ve tüm cerrahilerde orta basınçlı pompa içeren şant sistemleri kullanıldı. 2 yaş altı için en sık gözlenen klinik semptom uykuya meyil iken 2 yaş üstü için persistan baş ağrısı idi. 2 yaş altı için en sık tespit edilen fizik muayene bulgusu fontonel gerginliği iken 2 yaş üstü için anormal bir fizik muayene bulgusu saptanmadı. Operasyon sonrası tüm hastaların klinik semptomları erken dönemde düzeldi. Fizik muayene bulgusu olarak fontonel gerginliği tespit edilmiş tüm hastaların da fontonel gerginliği postoperatif erken dönemde kayboldu. 2 yaş altı hastalarda postoperatif erken dönemde kist boyutunun belirgin azaldığı, geç dönemde de neredeyse kaybolduğu tespit edildi. 2 yaş üstü için operasyon sonrasında kist boyutundaki azalmanın belirgin olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda 3 günlükken araknoid kist tanısıyla kistopertoneal şant takılan ve operasyon sonrası radyolojik ve klinik bulgular düzelen bir hastada operasyondan yaklaşık 1 yıl sonra uykuya meyil ve fontonel gerginliği geliştiği gözlemlendi ve tekrar servise yatışı sağlandı. Hastanın radyolojik incelemelerinde kistin tama yakın gerilediği ve ventriküler bir genişlemenin de olmadığı tespit edilmesine rağmen hastada slit kist sendromu düşünüldü. Hastaya operasyon hazırlıkları yapılırken fontonel gerginliğinde azalma ve uykuya meyil durumunda düzelmeye tespit edilmesi üzerine operasyondan vazgeçildi. Takiplerinde de komplikasyon gelişmeyen hasta tekrar taburcu edildi. Bu hasta dışında hastaların hiçbirinde postoperatif erken dönem veya geç dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmedi (Tablo 1).

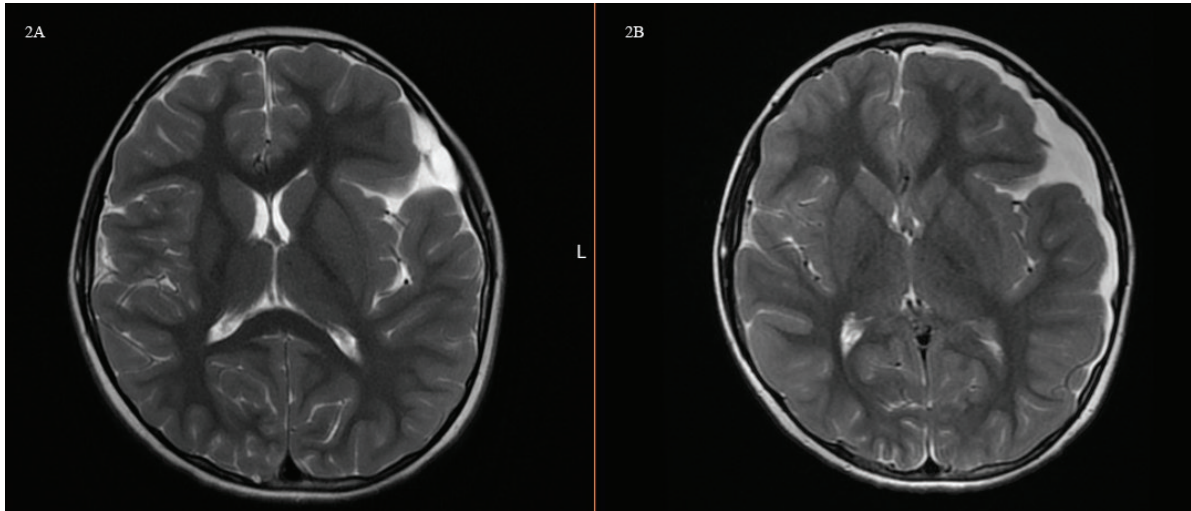
TARTIŞMA VE SONUÇ

Araknoid kistlerin tedavisi konusunda literatürde belirlenmiş bir protokol bulunmamaktadır. Yine de intrakraniyal basınç artışı, hidrosefali varlığı ve belirgin fokal nörolojik semptomların varlığı gibi durumlarda cerrahi tedavi gereksinimi olduğu konusunda literatürde bir görüş birliği bulunmaktadır. Bununla birlikte baş ağrısı, psikoz ve nöbet gibi spesifik olmayan klinik semptomların varlığında cerrahi tedavi sonucuna varmak klinisyen için zor bir durum oluşturabilmektedir. Serebral parankimdeki basıyı kaldırmanın gerilemiş bazı kognitif fonksiyonları düzeltebileceği de bilinmektedir (11, 12). Sorun kistin bu bası etkisini yaratıp yaratmadığına karar verilebilmektedir. Bu nedenle literatürde bazı yazarlar özellikle pediatrik hastalarda tespit edilmiş büyük araknoid kistlerde doğrudan cerrahi tedavi uygulanması gerektiğini savunmaktadırlar (13). Bu çalışmada çalışmaya dahil edilmiş altı hastanın hepsinde araknoid kist boyutu büyüktü ve radyolojik olarak bası bulguları (şift ve ödem etkisi, nöral dokuları yaylandırma vs.) mevcuttu. Altı hastanın beşinde cerrahi tedavi tanıdan hemen sonra uygulanırken 1 hastada hasta yakınlarının isteği üzere takipte kalındı. O dönemde ara ara non-spesifik baş ağrısı olan hasta, ağrı şiddetinin ve sıklığının artması üzere tanıdan 19 ay sonra kliniğimizde tekrar başvurdu. Hastanın radyolojik incelemelerinde kist boyutlarında artış, kliniğinde anizokori tespit edilmesi üzerine hastaya cerrahi tedavi uygulanmıştır. Literatürde araknoid kistlerin



Şekil 1.

A. Bir hastanın operasyon öncesi tomografi incelemesi; tip 3 orta fossa araknoid kisti göstermektedir. B. Aynı hastanın postoperatif erken dönem tomografi incelemesi; kistoperitoneal Şant cerrahisi sonrası kist boyutlarında belirgin küçülmeyi göstermektedir. C. Aynı hastanın geç dönem tomografi incelemesi; cerrahi sonrası kistin neredeyse kaybolduğunu göstermektedir.



Şekil 2.

A. Bir hastanın tanı sırasında çekilmiş manyetik rezonans incelemesi. B. Aynı hastanın takibinde çekilmiş manyetik rezonans incelemesi; kist basıncının artışıyla kistin rüptüre olup subdural alana yayılımını göstermektedir.

neden büyüdüğü konusunda bazı hipotezler bulunmaktadır. Bu hipotezlerden bazıları; sübap etkisi, kist içinde sıvı üretimi ve osmotik basınç yönünde sıvı hareketidir. Hangi kistlerin büyüyebileceği konusunda literatürde tam bir görüş olmasa da büyük kistlerin daha da büyüyebileceği yönünde bir görüş vardır (6, 14). Çalışmamızdaki bu hasta da bu görüşü destekler niteliktedir. Çalışmamızdaki bu durum radyolojik olarak büyük araknoid kisti olan ve buna bağlı bası bulguları olan klinik olarak arada kaldığımız hastaların gidişatı konusunda fikir verebilir.

Çalışmamızda 2 yaş altı hastalarda radyolojik olarak bası bulguları ve nörolojik olarak da belirgin bir uykuya meyil durumu bulunmaktaydı. Bu hastalarda fizik muayenede de fontanel gerginliği tespit edilmişti. İki yaşın üzerindeki hastalarda dirençli, sabahları artan paroksizmal baş ağrısı Şikayeti ve radyolojik olarak da bası bulguları oluşturmuş büyük araknoid kist bulunmaktaydı. Bu çalışmadaki bulgular literatür ile uyumludur. Literatürde de 2 yaş altında en sık tespit edilen bulgular uykuya meyil ve fontanel gerginliğidir. Fokal nörolojik bulgular, epilepsi, vb. bulgular da lite-

ratürde kayıt altına alınmıştır. Literatürde 2 yaş üstü için de tespit edilen en sık klinik bulgu baş ağrısı iken papil ödemi, kusma, fokal nörolojik bulgular, vb. de kayıt edilmiş bulgulardır (1, 2, 3, 15).

Literatür ışığında bakıldığında, araknoid kistlerin cerrahi tedavileri 3 farklı şekilde uygulanmaktadır. Kraniotomi ile kist eksizyonu veya fenestrasyonu, endoskopi ile kist fenestrasyonu ve kistoperitoneal şant uygulanan cerrahi yöntemlerdir. Etkinlik açısından literatür cerrahi metodlar arasında belirgin bir fark bulunmamış olsa da genellikle ilk tedavi metodunun endoskopik fenestrasyon olması gerektiği yönünde birçok çalışma bulunmaktadır (16-18).

Kistoperitoneal şant cerrahisinde oluşan şant bağımlılığı en büyük dezavantaj olarak değerlendirilmiştir. Bu durum tartışmalıdır çünkü fenestrasyon cerrahileri fazlasıyla komplikasyon oranları barındırmaktadırlar. BOS kaçağı ve enfeksiyon, subdural kanama ve higroma gibi komplikasyonların oranı literatürde yüksek oranlarda tespit edilmişlerdir (19-22). Buna göre bu komplikasyonlar daha büyük dura açılımı gerektirmeleri ve kontrolsüz olarak ani kist basıncının düşürülmesi nedeniyle olmaktadır. Şant cerrahisinin de en büyük avantajı kataterin geçebileceği kadar küçük dura açılımı ve kontrollü olarak kist basıncının düşürülmesidir. Kistoperitoneal şant cerrahilerinde literatürde en sık tespit edilmiş komplikasyon obstrüksiyon bulunmuş (23) olmasına rağmen bu çalışmada hastaların hiçbirinde şant obstrüksiyonu gelişmemiştir. Sadece 1 hastada slit kist sendromunu düşündüren klinik bulgular gelişmiştir. Bu durum da spontan kaybolunca herhangi bir ek tedavi uygulanmamıştır. Literatürde nadir olarak geliştiği bildirilen slit kist sendromu eğer tespit edilirse öneri şantın düşük basınçlı veya basıncı ayarlanabilir bir pompa sistemi ile değiştirilmesi yönündedir. Nedeni tam olarak açıklanamamış bu sendromun yine radyolojik görüntülerden bağımsız olarak da gelişebileceği bildirilmiştir (24). Bu çalışmadaki hastada da ventriküler bir genişleme ve kist boyutunda bir artış izlememiş olmamıza rağmen bu komplikasyon gelişmiştir. Bu çalışmada komplikasyonumuzun az oluşu çalışmaya dahil edilebilen hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle olmuş olabilir.

Pediyatrik orta kranial fossa araknoid kistleri özelinde değerlendirilme yapıldığında bu durumda yapılan fenestrasyon cerrahilerinin başarısızlık oranının

literatürde %25'lere kadar çıktığını görmekteyiz. Bu durum literatürde tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte nedenin BOS akımında oluşan düzensizlik olabileceği yönünde bir görüş bulunmaktadır. Bu nedenle literatürde bu bölge tedavilerinde şant tedavilerinin etkin olduğu yönünde görüş giderek artmaktadır. Bu çalışma limitli hasta sayısına sahiptir. Bu sonucun desteklenmesi için daha geniş hasta serilerine ihtiyaç olmasına rağmen bu çalışma da bu sonucu desteklemektedir. Dolayısıyla bu çalışma pediyatrik orta fossa kistlerinde kistoperitoneal şant cerrahisinin etkinliğiyle ve düşük komplikasyon oranlarına sahip oluşuyla ilk tedavi seçeneği olarak da uygulanabileceği tezini desteklemektedir.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazar bildirecek bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Yazar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadığını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Pradilla G, Jallo G. Arachnoid cysts: case series and review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2007;22(2):E7.
2. Cincu R, Agrawal A, Eiras J. Intracranial arachnoid cysts: current concepts and treatment alternatives. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(10):837-43.
3. Harsh GR 4th, Edwards MS, Wilson CB. Intracranial arachnoid cysts in children. *J Neurosurg*. 1986;64(6):835-42.
4. Ali ZS, Lang SS, Bakar D, Storm PB, Stein SC. Pediatric intracranial arachnoid cysts: comparative effectiveness of surgical treatment options. *Childs Nerv Syst*. 2014;30(3):461-69.
5. Gosalakal JA. Intracranial arachnoid cysts in children: a review of pathogenesis, clinical features, and management. *Pediatr Neurol*. 2002;26(2):93-8.
6. Al-Holou WN, Yew AY, Boomsaad ZE, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5(6):578-85.
7. Ali ZS, Lang SS, Bakar D, Storm PB, Stein SC. Pediatric intracranial arachnoid cysts: comparative effectiveness of surgical treatment options. *Childs Nerv Syst*. 2014;30(3):461-69.
8. Alexiou GA, Varela M, Sfakianos G, Prodromou N. Shunting for the treatment of arachnoid cysts in child-

- ren. *Neurosurgery*. 2010;67(6):1632-6.
9. Raffel C, McComb JG. To shunt or to fenestrate: which is the best surgical treatment for arachnoid cysts in pediatric patients? *Neurosurgery*. 1998;23(3):338-42.
 10. Shim KW, Lee YH, Park EK, Park YS, Choi JU, Kim DS. Treatment option for arachnoid cysts. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(11):1459-66.
 11. Helland CA, Wester K. A population-based study of intracranial arachnoid cysts: clinical and neuroimaging outcomes following surgical cyst decompression in children. *J Neurosurg*. 2006;105(5 Suppl):385-90.
 12. Kandenwein JA, Richter HP, Börm W. Surgical therapy of symptomatic arachnoid cysts - an outcome analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(12):1317-22.
 13. Boutarbouch M, El Ouahabi A, Rifi L, Arkha Y, Derraz S, El Khamlichi A. Management of intracranial arachnoid cysts: institutional experience with initial 32 cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(1):1-7.
 14. Chen Y, Fang HJ, Li ZF, et al. Treatment of middle cranial fossa arachnoid cysts: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2016; 92(2):480-90.
 15. Halani SH, Safain MG, Heilman CB. Arachnoid cyst slit valves: The mechanism for arachnoid cyst enlargement. *J Neurosurg Pediatrics*. 2013;12(1):62-6.
 16. Duz B, Kaya S, Daneyemez M, Gonul E. Surgical Management strategies of intracranial arachnoid cysts: A single institution experience of 75 cases. *Turkish Neurosurg*. 2012;22(5):591-8.
 17. Rizk E, Chern JJ, Tagayun C, et al. Institutional experience of endoscopic suprasellar arachnoid cyst fenestration. *Childs Nerv Syst*. 2013;29(8):1345-7.
 18. Karabagli H, Etus V. Success of pure neuroendoscopic technique in the treatment of Sylvian arachnoid cysts in children. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(3):445-52.
 19. Di Rocco F, R James S, Roujeau T, et al. Limits of endoscopic treatment of sylvian arachnoid cysts in children. *Childs Nerv Syst*. 2010;26(1):155-62.
 20. Mori K, Yamamoto T, Horinaka N, Maeda M. Arachnoid cyst is a risk factor for chronic subdural hematoma in juveniles: twelve cases of chronic subdural hematoma associated with arachnoid cyst. *J Neurotrauma*. 2002;19(9):1017-27.
 21. Cinalli G, Spennato P, Ruggiero C, et al. Complications following endoscopic intracranial procedures in children. *Childs Nerv Syst*. 2007;23(8):633-44.
 22. Tamburrini G, Caldarelli M, Massimi L, Santini P, Di Rocco C. Subdural hygroma: an unwanted result of Sylvian arachnoid cyst marsupialization. *Childs Nerv Syst*. 2003;19(3):159-65.
 23. Ciricillo SF, Cogen PH, Harsh GR, Edwards MS. Intracranial arachnoid cysts in children. A comparison of the effects of fenestration and shunting. *J Neurosurg*. 1991;74(2):230-5.
 24. Sunami K, Saeki N, Sunada S, et al. Slit ventricle syndrome after cyst-peritoneal shunting for temporal arachnoid cyst in children--a clinical entity difficult to detect on neuroimaging study. *Brain Dev*. 2002;24(8):776-9.

18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings of breast cancer with signet ring cell differentiation: A single-center experience



Taşlı yüzük hücre diferansiyeli meme kanserinde 18F-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi bulguları: Tek merkez deneyimi

Abstract

Aim: Due to the low incidence of breast cancer with signet ring cell (SRC) differentiation, which constitutes less than 1% of all breast cancers, little is known about its imaging features. The aim of this study was to evaluate the utility of 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) in staging breast cancer with SRC differentiation.

Methods: We conducted a retrospective analysis of 14 patients with histologically confirmed breast cancer with SRC differentiation who underwent 18F-FDG PET/CT at our institution between 2014 and 2023. The imaging findings were analyzed in terms of maximum standardized uptake value (SUVmax), lesion size, and the presence of regional or distant metastases were statistically evaluated.

Results: The histological subtypes of SRC differentiated primary tumors were 9 invasive lobular, and 5 invasive ductal carcinoma. More intense 18F-FDG uptake was observed in primary tumoral lesions of the ductal subtype (mean SUVmax: 18.8±9.8; range: 2.6–28.9) compared to the lobular subtype (mean SUVmax: 2.6±1.3; range: 1.5–5.1) ($p=0.007$, $Z=2.600$). Among the patients included in the study, axillary lymph node metastasis was present in 64% ($n=9$) of the cases, with lymph node metastasis identified in five cases classified as ductal carcinoma. Additionally, distant organ metastasis was identified in 21% ($n=3$) of patients, comprising two patients with ductal carcinoma and one with lobular carcinoma.

Conclusion: Despite the general consensus that signet-ring cell tumors have a low affinity for 18F-FDG, our study has observed the possibility of high 18F-FDG uptake in cases of ductal carcinoma. However, in cases of lobular carcinoma, where 18F-FDG uptake tends to be low, considering alternative PET radiopharmaceuticals for imaging could be a viable option.

Keywords: Breast cancer; F18-fluorodeoxyglucose; positron emission tomography computed tomography; signet ring cell carcinoma

Öz

Amaç: Tüm meme kanserlerinin %1'inden daha azını oluşturan taşlı yüzük hücre diferansiyeli meme kanseri vakalarının nadir görülmesi nedeniyle, görüntüleme özellikleri hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, taşlı yüzük hücreli diferansiyeli meme kanserinin evrelemesinde 18F-FDG PET/BT'nin yararlılığını değerlendirmektir.

Yöntemler: 2014 ile 2023 yılları arasında kurumumuzda 18F-FDG PET/BT yapılan, histopatolojik olarak teyit edilmiş taşlı yüzük hücreli diferansiyeli meme kanseri tanısı alan 14 hasta üzerinde retrospektif bir analiz gerçekleştirdik. Görüntüleme bulguları, maksimum standartlaştırılmış uptake değeri (SUVmax), lezyon boyutu ve bölgesel veya uzak metastaz varlığı istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Taşlı yüzük hücreli diferansiyeli primer tümörlerin histolojik alt tipleri, 9 invaziv lobüller ve 5 invaziv duktal karsinomdu. Primer tümör lezyonlarında duktal alt tipin (ortalama SUVmax: 18.8±9.8; aralık: 2.6–28.9) lobüller alt tip (ortalama SUVmax: 2.6±1.3; aralık: 1.5–5.1) ile karşılaştırıldığında daha yoğun 18F-FDG tutulumu gösterdiği saptandı ($p=0.007$, $Z=2.600$). Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında, vakaların %64'ünde ($n=9$) aksiller lenf nodu metastazı bulunurken, duktal karsinom olarak sınıflandırılan beş vakada lenf nodu metastazı saptandı. Ayrıca, hastaların %21'inde ($n=3$) uzak organ metastazı tespit edildi; bunların ikisi duktal karsinom ve biri lobüller karsinom idi.

Sonuç: Taşlı yüzük hücreli tümörlerin 18F-FDG'ye düşük affinitesi olduğu genel kabul görmesine rağmen, çalışmamız duktal karsinomlu olgularda yüksek 18F-FDG tutulumu olabileceği gözlemlemiştir. Lobüller karsinomlu olgularda ise 18F-FDG tutulumunun düşük olması nedeniyle, diğer PET radyofarmasötikleri ile görüntüleme seçenekleri düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: F18-fluorodeoksiglukoz, meme kanseri, pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografi, taşlı yüzük hücreli karsinom

Goksel Alcin¹, Esra Arslan¹

¹ University of Health Sciences Turkey, Istanbul Training and Research Hospital, Clinic of Nuclear Medicine

Received/Geliş : 11.08.2023

Accepted/Kabul: 03.09.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1341711

Corresponding author/Yazışma yazarı

Göksel Alcin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: drgokselalcin@hotmail.com

ORCID

Göksel Alcin: 0000-0003-2268-9606

Esra Arslan: 0000-0002-9222-8883

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide and has a variety of histological subtypes (1). Miscellaneous histological and immuno-molecular studies have revealed the inherent heterogeneity of breast cancer, emphasizing its diverse nature (2,3). Signet ring cell (SRC) is a type of malignant cell with abundant intracytoplasmic mucin, imparting a signet ring appearance. When SRCs comprise the primary component of a tumor, it is classified as signet ring cell carcinoma (SRCC), commonly observed in gastrointestinal carcinomas. This particular subtype has been linked to a poorer prognosis compared to other cancer subtypes (4).

The definition of primary invasive SRCC of the breast has shown variation among the limited number of published series available. The presence of SRCs in breast cancer was first described by Saphir (5). Initially, it was believed that SRCs in breast tumors primarily originated from invasive lobular carcinoma (ILC). However, subsequent studies have revealed that SRCs can also arise from other types of carcinoma, such as invasive ductal carcinoma of no special type (IDC-NST) and mucinous carcinoma (MC) (3,6,7). SRCC was classified under the category of mucin-producing carcinomas by the World Health Organization (WHO) until 2003 and was distinguished from infiltrating ductal and lobular carcinomas. In the Fourth Edition of the WHO Classification of Breast Tumors (2012), SRCC was revised to breast cancer with SRC differentiation, signifying the acknowledgment that this particular subtype no longer retains an independent categorization (2,8).

In daily clinical practice, breast carcinomas with SRC differentiation are rare, and the role of 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) in the staging and patient management of this breast cancer subtype is not well defined. (4,9). The aim of this study is to assess the utility of 18F-FDG PET/CT in staging differentiated breast cancer with SRC differentiation.

MATERIALS AND METHODS

Patient Selection and Evaluation

A total of 1765 patients diagnosed with breast cancer who underwent 18F-FDG PET/CT for staging at our

institution between September 2014 and February 2023 were retrospectively evaluated. Fourteen patients (0.79%) with histopathologically confirmed SRC differentiated breast cancer were enrolled in this study (Figure 1).

This study was conducted under the Declaration of Helsinki. This study was approved by University of Health Sciences Turkey, Istanbul Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 12.05.2023, Decision no: 121) and written informed consent was obtained from all participants.

PET/CT Imaging and Evaluation

The administered doses of radiopharmaceuticals (0.1 mCi/kg for 18F-FDG) were calculated based on the patient's weight. Sixty minutes after the intravenous injection, vertex-upper thigh imaging was performed, and additional imaging of the lower extremities was conducted if necessary. All patient data were acquired using a high-resolution PET/CT device (Biograph mCT 20; Siemens Molecular Imaging, Hoffman Estates, IL).

A thorough reassessment of all images was conducted by board-certified nuclear medicine physicians with a minimum of ten years of experience in PET/CT. In addition to visual assessment, the SUVmax was determined by delineating volumes of interest (VOIs) in the primary tumor, lymph nodes, skeleton, and other anatomical regions with higher uptake than background activity on 18F-FDG PET/CT. Furthermore, the size of the primary breast and metastatic lesions were documented, and additional evaluations at the patient and lesion levels were performed.

Histological Analysis

Histopathological analysis of primary breast cancer was conducted using fine needle aspiration biopsy (FNAB) or tru-cut biopsy of the primary tumor, guided by ultrasound (USG) or mammography images, or through breast surgery/excisional biopsy following 18F-FDG PET/CT imaging. Patients with an SRC percentage of 20% or more in tumor sections were included in the study. Based on their immunohistochemical (IHC) results, the patients were divided into four subgroups (Luminal A-B, HER-2, and TNBC). The axillary metastases indicated on PET/CT were histopathologically

Table 1. Patient characteristics

Variables	n, %
Histologic subtype	
IDC	5 (35.7%)
ILC	9 (64.3%)
Molecular subtype	
Luminal A	6 (42.9%)
Luminal B	7 (50.0%)
HER2-positive	1 (7.1%)
Triple-negative	-
Menopause status	
Pre-/Post-	2 / 12
Family history	
+/-	4 / 10
Primary tumor localization	
Right/Left	4 / 10
ER status	
+/-	13 / 1
PR status	
+/-	12 / 2
HER2 status	
+/-	4 / 10
Median (minimum-maximum)	
Ki-67 (%)	20 (4-65)
Age (years)	58 (44-71)
Follow-up (months)	62 (4-107)
Status	
Dead/alive	2/12

* IDC: Invasive ductal cancer, ILC: Invasive lobular cancer, ER: Estrogen receptor, PR: Progesterone receptor, HER2: Human Epidermal Growth Factor receptor, n: number, %: percent.

verified. In one case diagnosed with an ovarian mass, IHC markers (CK7, CK20, PAX8, CDX2, GATA3, Mammoglobin, ER, PR, MUC2, Synaptophysin, and Chromogranin) were utilized for determining the primary tumor localization

Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Mac, version 25.0; Armonk, New York, USA). The normality analysis was assessed using the Shapiro-Wilk test. Descriptive statistics, including mean, standard deviation, minimum, median, and maximum, were utilized to summarize continuous variables. Mann-Whitney U or Spearman's rho tests were used to analyze SUVmax measurements from primary tumor lesions and metastases on 18F-FDG PET/CT. Kaplan-

Meier method was employed for survival analysis. Statistical significance was considered at a p-value of less than 0.05.

RESULTS

The median age of the patients was 58 (44-71). Twelve patients (85.7%) were postmenopausal, and four (28.5%) had a family history of breast cancer. Histological subtypes comprised nine lobular and five invasive ductal patients. In 13 patients (92.8%), estrogen receptor (ER) positivity was detected, while 12 patients (85.7%) showed positivity for progesterone receptor (PR). Also, four patients (28.5%) were HER-2 positive. The mean Ki-67% score was 20 (4-65). Six patients (42.9%) were Luminal A, seven patients (50.0%) were Luminal B, and one patient (7.1%) was HER2-positive.

Table 2. Clinical / Histopathological characteristics of patients

Patient	Age	Tumor Site	Histologic Subtype	Molecular Subtype	Nuclear Grade	Ki 67%	Estrogen Receptor Score	Estrogen Receptor Percentage %	Progesteron Receptor Score	Progesteron Receptor Percentage %	HER-2 Score / IHC Result	Follow-up (months)	Status
01.	71	Right	Lobular	Luminal B	2	35	+++	100	+++	90	-	80	Alive
02.	59	Left	Ductal	HER-2 type	3	55	-	0	-	0	+++/+	57	Alive
03.	52	Left	Lobular	Luminal A	2	10	+++	100	+++	100	-	86	Alive
04.	60	Left	Lobular	Luminal A	2-3	10	+++	95	+++	95	-	69	Alive
05.	60	Left	Lobular	Luminal B	2	30	+++	100	+	5	++/+	98	Alive
06.	45	Left	Lobular	Luminal A	2	10	+++	100	+++	100	-	107	Alive
07.	57	Left	Ductal	Luminal B	3	50	+++	100	++	65	-	66	Alive
08.	70	Left	Ductal	Luminal B	3	65	+++	100	+++	60	++/+	35	Dead
09.	55	Left	Lobular	Luminal A	2-3	4	+++	100	+++	100	-	32	Alive
10.	68	Right	Lobular	Luminal B	2	12	+++	100	-	0	-	59	Dead
11.	62	Right	Ductal	Luminal B	2	35	+++	100	+++	70	++/+	24	Alive
12.	50	Left	Lobular	Luminal A	3	10	+++	100	+++	95	-	77	Alive
13.	44	Left	Lobular	Luminal A	2-3	5	+++	95	+++	85	-	6	Alive
14.	52	Right	Ductal	Luminal B	2	29	+++	90	+++	90	-	4	Alive

HER2: Human Epidermal Growth Factor receptor, IHC: Immunohistochemical

Table 3. Characteristics of the primary tumor, and metastases

Patient	Primary Tumor size (mm)	Primary Tumor 18F-FDG SUVmax	Axillary lymph node size (mm)	Axillary lymph node 18F-FDG SUVmax	Extra-axillary lymph node 18F-FDG SUVmax	Bone metastasis 18F-FDG SUVmax	Additional lesions 18F-FDG SUVmax
01.	14	2,5	15	4,7			
02.	50	22,3	10	1,6			
03.	10	2,1	11	1,9			
04.	42	1,6					
05.	25	4,6	20	2,9			
06.	15	2,9					
07.	19	21,4	22	27,6	8,1	17,6	
08.	92	28,9	12	3,4			
09.	22	1,9			8,7	4,5	7,3* / 11,0**
10.	36	1,8					
11.	27	18,7	10	3,4		17,7	
12.	30	5,1	10	2,7			
13.	10	1,5					
14.	65	2,6	12	5,9			

18F-FDG: 18F-Fluorodeoxyglucose, * = over metastasis, ** = peritoneal implant lesions

Breast cancer was detected unilaterally in all patients. No tumors showed multifocality/multicentricity (Table 1-2).

In the patient cohort included in this study, primary tumoral lesions of the ductal subtype (mean:18.8±9.8; 2.6-28.9) exhibited significantly higher 18F-FDG uptake than those of the lobular subtype (mean:2.6±1.3; 1.5-5.1) (p=0.007, Z=2.600) (Table 3). Four patients with ductal carcinoma were classified as Luminal B,

and one belonged to the HER-2 group. Among the patients with lobular cancer, six were classified as Luminal A, and three were classified as Luminal B. Additionally, the mean Ki-67% value was 47 in the ductal carcinoma group and 14 in the lobular carcinoma group.

In five patients with lobular carcinoma (55.5%), primary lesions were barely distinguishable from parenchymal background uptake on 18F-FDG PET/

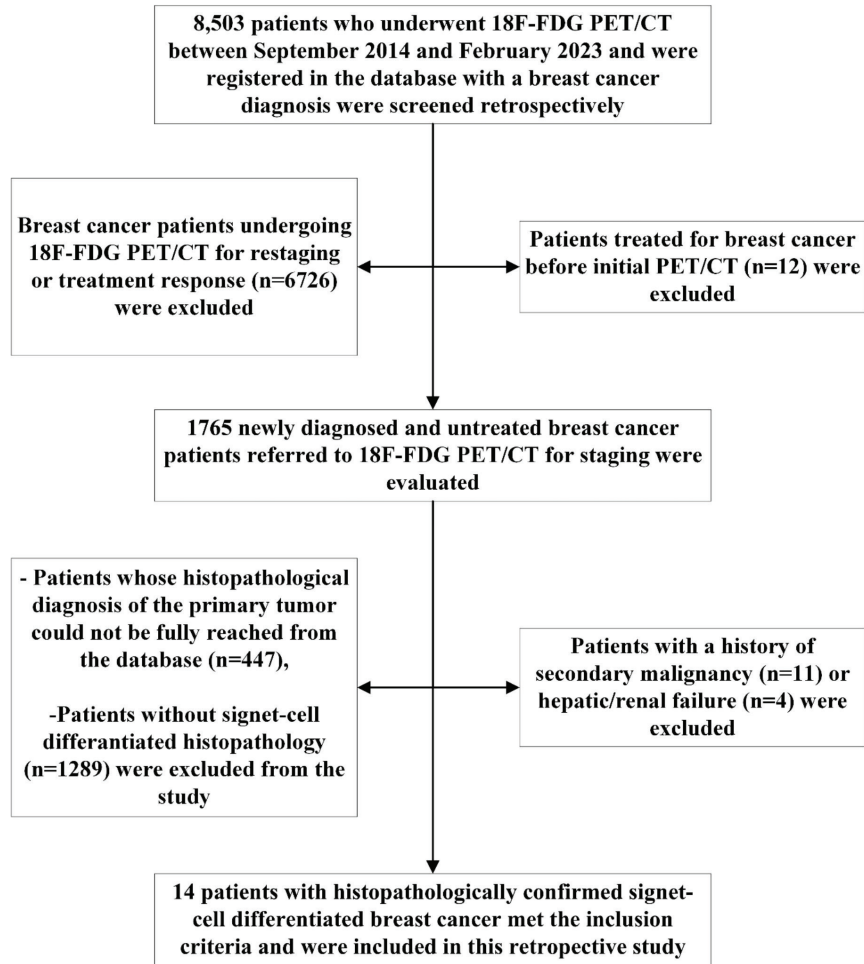


Figure 1. 18F-FDG PET/CT: 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography

CT. Additional 68Gallium-Fibroblast activation protein inhibitor (68Ga-FAPI) PET/CT scans were also performed on two patients. In the first patient, there was no significant pathological FDG uptake in the breast parenchyma; however, mild 18F-FDG uptakes were detected in dense fibroglandular tissue in both breasts (SUVmax: 3.78). In 68Ga-FAPI PET/CT imaging, the focal uptake of FAPI in the primary breast tumor (SUVmax: 5.9) could be distinctly identified, albeit slightly higher than the background parenchyma (SUVmax: 5.4) (Figure 2). In the other patient, surgery (total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy) was performed due to ovarian masses, and SRCC metastasis diagnosis was established. IHC analysis revealed Cytokeratin 7 (CK) (+), CK 20 (-), PAX8 (-), CDX2 (-), GATA3 (+), Mamoglobin (+), ER (+), PR (+), MUC2 (-), Synapto-

physin (-), and Chromogranin (-) in tumor cells. Morphological and IHC findings were evaluated together, leading to the interpretation favoring metastasis from primary breast carcinoma. Post-operative 18F-FDG and 68Ga-FAPI PET/CT imaging revealed that the primary tumor in the left breast did not show significant 18F-FDG uptake (SUVmax: 1.9) but exhibited mild focal 68Ga-FAPI uptake (SUVmax: 3.1).

In a patient with a ductal subtype, magnetic resonance imaging (MRI) revealed satellite lesions suggestive of ductal carcinoma in situ (DCIS) in the retroareolar region. The corresponding areas showed mild 18F-FDG uptake on PET/CT imaging. In all patients, both radiological imaging and FDG PET/CT did not reveal any evidence supporting an inflammatory carcinoma pattern consistent with the histopathological findings. The uptake of all primary lesions described in

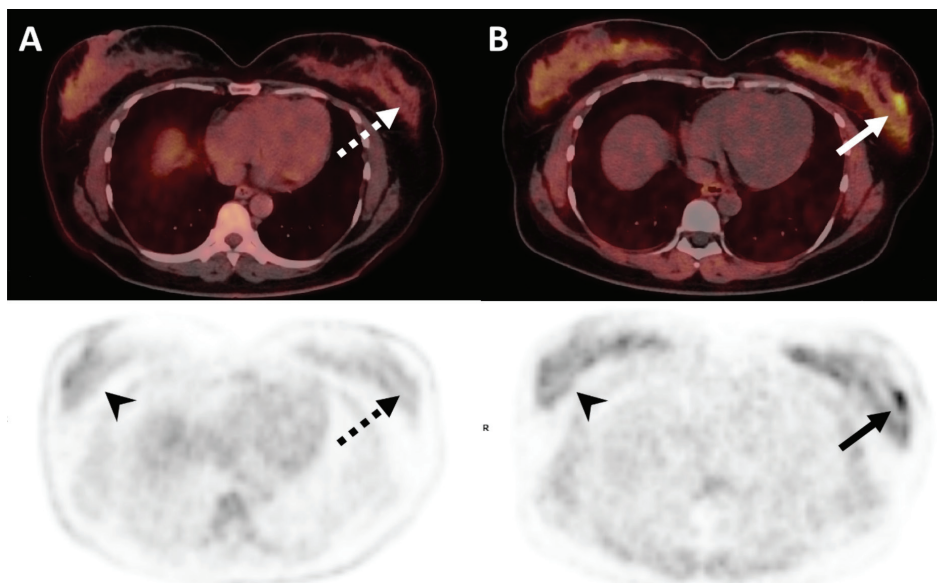


Figure 2. A, 18F-FDG PET/CT: 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography images. The dashed arrow indicates the primary tumor. B, 68Ga-FAPI PET/CT: 68Gallium-Fibroblast activation protein inhibitor images. Arrow depicts uptake in the primary tumor. Arrowheads indicate background parenchymal uptake.

both PET/CT studies and additional PET/CT findings were histopathologically confirmed.

According to the analysis results, only a strong positive correlation was found between the primary tumor SUVmax value and the Ki67% index ($r=+0,747$, $p=0,002$) (Figure 3). No correlation was found between other variables (age, molecular subtype, nuclear grade, estrogen/progesterone receptor score and percentage, HER-2 score, primary tumor size, axillary lymph node size, and SUVmax) and the primary tumor SUVmax ($p>0,05$).

Axillary lymph node metastasis was confirmed histopathologically in 64% ($n=9$) of the patients enrolled in the study. Specifically, among the patients, lymph node metastases were observed in five patients (100%) classified as ductal carcinoma and four patients (44%) with lobular subtypes. In all these patients, increased 18F-FDG uptake was detected in the lymph nodes on PET/CT (mean SUVmax=10.9±16.0; size=10–60 mm) (Table 3).

In one patient, 18F-FDG PET/CT demonstrated additional intra-abdominal lymph nodes and bone metastases. In this patient, bone and lymph node metastases were generally stable during the most recent 18F-FDG PET/CT follow-up conducted at the 60th

month. In another patient, in addition to the intense 18F-FDG uptake in the primary breast tumor, widespread, high 18F-FDG uptake was detected in multiple bone metastases. Moreover, a hypermetabolic lymph node in the supraclavicular region and the ipsilateral axillary lymph nodes were also detected. The 18F-FDG PET/CT imaging conducted for treatment response assessment revealed metabolic regression in the primary tumor, lymph nodes, and bone metastases.

In follow-up, two of the patients have passed away. In one patient, 18F-FDG PET/CT demonstrated intense FDG uptake in cervical, mediastinal, and contralateral axillary lymph nodes, along with the primary tumor and axillary lymph nodes. At the third-year follow-up, disease progression was detected, and the patient died. In another patient, in the staging PET/CT imaging, only the primary tumor showed mild 18F-FDG uptake, and no locoregional or distant metastases were detected. However, bone metastases were observed on the 36th-month follow-up 18F-FDG PET/CT imaging. Subsequently, disease progression was detected in the liver during follow-up, and the patient passed away in the 59th month.

In the Kaplan-Meier survival analysis, median survival could not be reached in both groups, and the

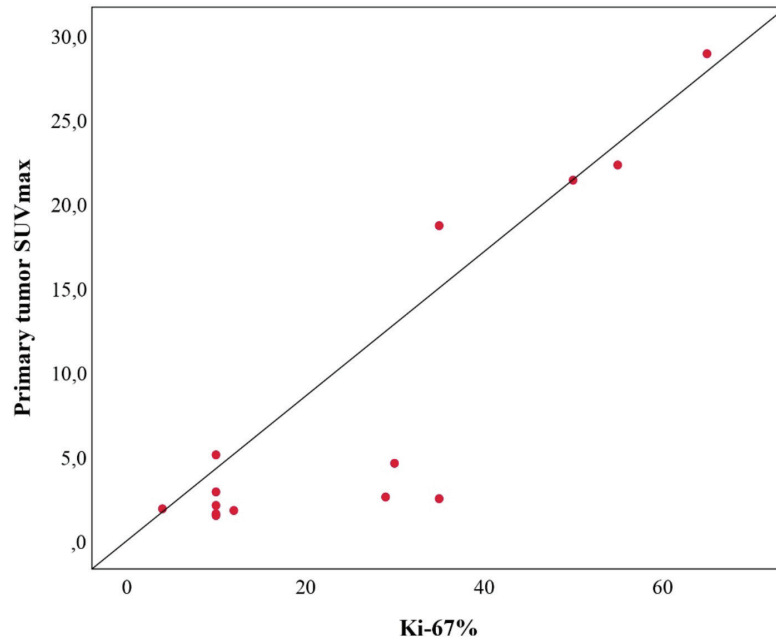


Figure 3. The positive correlation between the primary tumor SUVmax value and the Ki67% index.

mean overall survival was determined as 92.8 ± 7.7 months (95% CI 77.5–108.0). Furthermore, in the subgroup analysis, the mean overall survival for the lobular group was calculated as 98.4 ± 6.0 months (95% CI 86.5–110.3), while for the ductal group, it was 54.3 ± 7.8 months (95% CI 38.8–69.8). The two groups did not have significant statistical differences in the overall comparison (Log Rank, Chi-Square=1.035, $p=0.309$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Our study has identified significant 18F-FDG uptake in cases of ductal carcinoma with SRC differentiation, despite the widely accepted notion that SRCC exhibits low affinity for 18F-FDG. Additionally, in cases of lobular carcinoma with SRC differentiation, considering alternative PET radiopharmaceuticals in addition to 18F-FDG may be prudent, as 18F-FDG's low affinity might compromise the staging accuracy.

In breast cancer, molecular subtypes are crucial in tailoring personalized patient treatment. In the study conducted by Zheng et al., which investigated the clinicopathological and IHC characteristics of breast carcinomas with SRC differentiation, it was reported that all patients had positive ER expression, variable PR expression, and negative HER2 expression. Additionally,

the average Ki-67% value was 20 (10). In the study by Ohashi et al., 22 patients with signet-ring cell breast cancer were evaluated, of whom 15 patients were ER-positive, 12 patients were PR-positive, and HER-2 positivity was observed in only 1 case, the mean Ki-67% was 13 (7). In the study conducted by Akin et al., 25 patients were examined, and ER (76%), PR (56%), and HER-2 (28%) positivity were detected (11). In our study, ER was positive in almost all patients, and Ki-67% scores were similar to previous findings. Furthermore, HER-2 positivity was observed in 4 patients, and one patient was identified as having the HER-2 molecular subtype.

18F-FDG uptake can provide valuable information on the staging and metabolic activity of the tumor, which can help determine the aggressiveness of the disease and guide therapy decisions, including breast cancer with SRC differentiation. High uptake of 18F-FDG is associated with aggressive features of cancer cells and poor prognosis (12,13). However, the specific relationship between 18F-FDG uptake and breast cancer with SRC differentiation has not been extensively studied. In the literature, a few case studies have shown the association between 18F-FDG uptake and this rare type of cancer. In the case reported by Parihar et al., SRC differentiation was observed along

with mucinous carcinoma. Both the primary tumor and metastases demonstrated low 18F-FDG affinity, consistent with the nature of mucinous tumors, which exhibit high extracellular mucin and low cellular components (14). In the study by Lebron et al., a case of moderately differentiated, estrogen receptor-positive lobular carcinoma with signet ring cell features was reported. In 18F-FDG PET/CT imaging, minimal FDG uptake was noted in the breast masses, axillary lymph node, and sclerotic lesions observed in the spine (15). In another case, gastric metastasis of SRC differentiated breast cancer at follow-up did not show pathological 18F-FDG uptake (16). Our study observed higher 18F-FDG uptake in patients with SRC differentiated ductal carcinoma than those with lobular carcinoma. This finding might be associated with higher grade and Ki-67% values in the ductal cases. Additionally, we identified only Luminal B and HER-2 molecular subtypes in the ductal group, while most of the lobular group consisted of the Luminal A subtype.

In some cases, SRC-differentiated breast cancer has been demonstrated using radiopharmaceuticals other than 18F-FDG. In the case presented by Parihar et al., in addition to 18F-FDG, 68Ga-PSMA PET/CT imaging was performed for the patient. 68Ga-PSMA showed higher uptake in the primary tumor and metastatic lesions compared to 18F-FDG. This might be attributed to PSMA expression affecting vascular endothelial cells rather than tumor cells and highlights the potential of 68Ga-PSMA as an alternative method for better characterization, especially in cancers with known low FDG avidity, such as mucinous malignancies (14). In another case of breast cancer with stomach and bone metastases, Tc-99m MIBI scintimammography demonstrated bilateral breast cancer with SRC differentiated lobular carcinoma (17). In the case report by Li et al., metastases originating from mixed invasive ductal-lobular breast cancer in the gastric, peritoneal, and ovarian regions were reported to exhibit low-level uptake on 18F-FDG PET/CT. However, on 68Ga-FAPI PET/CT, higher uptake levels were observed. They also emphasized that 68Ga-FAPI PET/CT may offer significant advantages in such cases, as false-negative results may occur in malignant lesions with inactive glucose metabolism, such as SRCC and mucinous tumors, in 18F-FDG PET/CT (18). In our study, an additional

68Ga-FAPI imaging was performed on two patients with lobular carcinoma, and similar to the previous case studies, superior results were observed compared to 18F-FDG in these two patients as well.

Recent studies have indicated that 18F-FDG PET/CT may not be as effective as 68Ga-FAPI-04 PET/CT in detecting SRCCs that originate from certain organs other than the breast (19-23). In the study conducted by Pang et al., which involved 35 patients with gastric, duodenal, and colorectal cancer, nine patients were diagnosed with SRCC. The study findings indicated that 68Ga-FAPI PET/CT demonstrated higher tracer uptake and sensitivity than 18F-FDG PET/CT in primary lesions, lymph nodes, bone, and visceral metastases (19). In a multicenter study conducted by Chen et al., representing the most extensive series comparing 18F-FDG and 68Ga-FAPI in gastric SRCC, FAPI PET demonstrated higher radiotracer uptake, tumor-to-background ratios, and diagnostic accuracy compared to 18F-FDG PET in the detection of primary/recurrent tumors and metastatic lesions (23). In the study performed by Lin et al., comparing cases of colorectal cancer, eight patients with mucinous/SRCC were reported. The study suggested that Ga-FAPI-04 PET/CT could be a useful imaging method for detecting and staging SRCC/mucinous carcinomas in patients with colorectal cancer (20). In the comprehensive study of Hirmas et al., which included 21 tumor entities, one patient with pancreatic SRCC was reported. The study demonstrated that 68Ga-FAPI showed increased absolute uptake and higher tumor-to-background uptake, resulting in improved tumor detection in cases of pancreatic cancer (21). Additionally, in a case study conducted at our clinic, intense uptake was reported in prostatic SRCC and its metastases on 68Ga-FAPI PET/CT, highlighting the efficacy of 68Ga-FAPI-04 imaging in detecting tumor and bone metastases in primary prostate SRCC (22). The results of these studies indicate that in cancer cases involving SRC differentiation, 68Ga-FAPI may yield more successful outcomes than 18F-FDG. Based on our findings, our study observed that, in the context of breast cancer, only lobular cancers exhibited low 18F-FDG uptake patterns, similar to other SRCCs.

Numerous valuable studies have investigated the relationship between SUVmax of primary breast can-

cer and its histopathology, IHC, and survival characteristics. In our study, the higher 18F-FDG uptake in metastatic lymph nodes is more prominent in the ductal group with higher-grade and more aggressive IHC findings. Furthermore, the statistically significant correlation found only between primary tumor SUV-max and Ki-67% can be considered a limitation of the study, given the rarity of this subtype, as it pertains to a cohort of only 14 patients.

In cases where SRCs are identified in a breast specimen, evaluating specific IHC features is crucial to differentiate between primary and metastatic lesions. Differentiating between breast SRCC and gastrointestinal SRCC is crucial for managing patients and can eliminate unnecessary treatments. Cases have been reported indicating the metastasis of gastrointestinal SRCC, mainly originating from the stomach to the breast, as well as the metastasis of breast SRCC to the gastrointestinal system (24-27). IHC staining can be a valuable tool for distinguishing between breast and gastrointestinal SRCC. In the study by Hui et al., it was reported that ER, GATA-3, CK20, and CDX2 were expressed at varying levels in SRCCs originating from the breast and gastrointestinal sources. These markers were noted to exhibit superior characteristics in distinguishing the respective tumors (28). PET/CT plays a vital role in managing patients with histopathological diagnosis of SRCC by determining whether the breast lesion is a primary tumor or SRCC metastasis from other sites (9).

The study by Wang et al. compared survival outcomes of 167 patients with Primary breast SRCC and 11,648 patients with Mucinous breast cancer. The analysis results indicated that patients with SRCC exhibited more aggressive histopathological characteristics and had lower overall survival (OS) and breast cancer-specific survival (BCSS) than patients with MBC. Despite being reported as a more aggressive subtype of breast cancer compared to MBC, breast cancers with SRC differentiation have demonstrated better OS than SRCCs originating from other organs (29). In Wu et al.'s SEER database study, all cases of SRCC were examined. A 5-year OS of 69% was reported for breast-originating SRCC, whereas the most commonly observed gastric SRCC showed a 5-year survival rate of 22%. For SRCC originating from other organs such as the

esophagus, lung, pancreas, and gallbladder, the 5-year survival was reported to be below 15%. Additionally, it was noted that survival in breast-originating SRCC remains dependent on the tumor stage at the time of diagnosis (4). In the study conducted by Wang et al. evaluating primary breast SRCCs, the 5-year overall survival rate was reported as 73.7%, the 5-year relapse-free survival rate was 54.3%, and the 5-year breast cancer-specific survival rate was 78.3% (30). Similar OS results were obtained in our study, which was conducted with a limited number of patients.

This study has some limitations. Firstly, due to the rarity of this specific subtype of breast cancer, our retrospective analysis was conducted within a single center and involved a restricted number of patients. This constrained patient pool may impact the generalizability of our findings. Furthermore, the inherent nature of the limited sample size could potentially compromise the strength and reliability of our conclusions, particularly in the assessment of long-term outcomes like survival and various other parameters.

In conclusion, to the best of our knowledge, there is currently a lack of studies that have assessed the clinical characteristics of breast cancer subtypes specifically related to SRC differentiation using 18F-FDG PET/CT imaging. The uptake of 18F-FDG was significantly higher in the ductal type compared to the lobular type. Due to the low 18F-FDG uptake detected in lobular carcinoma with SRC differentiation, further studies with alternative PET radiopharmaceuticals such as FAPI and PSMA may be recommended in this patient group.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
2. Lakhani SR, Ellis IO, *WHO classification of tumours of the breast.* 4th ed. IARC; 2012.
3. Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical characterization of signet-ring cell carcinomas of the stomach,

- breast, and colon. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(6):884-92.
4. Wu SG, Chen XT, Zhang WW, et al. Survival in signet ring cell carcinoma varies based on primary tumor location: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(2):209-14.
 5. Saphir O. Signet-ring cell carcinoma. *Mil Surg.* 1951;109(4):360-9.
 6. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast: A clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer.* 1981;48(8):1830-7.
 7. Ohashi R, Hayama A, Yanagihara K, et al. Prognostic significance of mucin expression profiles in breast carcinoma with signet ring cells: a clinicopathological study. *Diagn Pathol.* 2016;11(1):131.
 8. Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care (Basel).* 2013;8(2):149-54.
 9. Li X, Feng YF, Wei WD, et al. Signet-ring cell carcinoma of the breast: a case report. *World J Surg Oncol.* 2013;11(1):183.
 10. Zheng J, Liu J, Yang W, Yao J, Guo J, Liu C. The clinicopathological and immunohistochemical features of breast carcinomas with signet-ring-cell differentiation. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):181.
 11. Akin S, Diker O, Kertmen N, et al. Signet ring cell carcinoma of breast: Single center experience. *J Clin Oncol.* 2015;33(15_suppl):e11513-e.
 12. Buck A, Schirrmeister H, Kuhn T, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(10):1317-23.
 13. Alcin G, Arslan E, Aksoy T, Akbas S, Cermik TF. FDG uptake in breast cancer and quantitative assessment of breast parenchymal uptake on 18F-FDG PET/CT: association with histopathological, hormonal status, and clinical features. *Int J Radiat Res.* 2022;20(4):815-21.
 14. Parihar AS, Mittal BR, Sood A, Basher RK, Singh G. 68Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT and 18F-FDG PET/CT of primary signet ring cell breast adenocarcinoma. *Clin Nucl Med.* 2018;43(11):e414-e6.
 15. Lebron L, Greenspan D, Pandit-Taskar N. PET imaging of breast cancer: role in patient management. *PET Clin.* 2015;10(2):159-95.
 16. Hara F, Kiyoto S, Takabatake D, et al. Metastatic breast cancer to the stomach resembling early gastric cancer. *Case Rep Oncol.* 2010;3(2):142-7.
 17. Park CH, Whang HS, Park HB. Bilateral signet-ring cell carcinoma of the breast: scintigraphic findings. *Clin Nucl Med.* 1996;21(2):115-7.
 18. Li T, Jiang X, Zhang Z, et al. Case Report: (68)Ga-FAPI PET/CT, a more advantageous detection mean of gastric, peritoneal, and ovarian metastases from breast cancer. *Front Oncol.* 2022;12:1013066.
 19. Pang Y, Zhao L, Luo Z, et al. Comparison of (68)Ga-FAPI and (18)F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers. *Radiology.* 2021;298(2):393-402.
 20. Lin X, Li Y, Wang S, et al. Diagnostic value of [(68)Ga] Ga-FAPI-04 in patients with colorectal cancer in comparison with [(18)F]F-FDG PET/CT. *Front Oncol.* 2022;12:1087792.
 21. Hirmas N, Hamacher R, Sraieb M, et al. Fibroblast-activation protein PET and histopathology in a single-center database of 324 patients and 21 tumor entities. *J Nucl Med.* 2023;64(5):711-6.
 22. Tatar G, Baykal Koca S, Sevindir I, Ergul N, Cermik TF. 68 Ga-FAPI-04 PET/CT in primary signet ring-like cell carcinoma of prostate with bone metastases. *Clin Nucl Med.* 2023;48(4):e188-e9.
 23. Chen H, Pang Y, Li J, et al. Comparison of [(68)Ga]Ga-FAPI and [(18)F]FDG uptake in patients with gastric signet-ring-cell carcinoma: a multicenter retrospective study. *Eur Radiol.* 2023;33(2):1329-41.
 24. Avgerinou G, Flessas I, Hatziolou E, et al. Cutaneous metastasis of signet-ring gastric adenocarcinoma to the breast with unusual clinicopathological features. *Anti-cancer Res.* 2011;31(6):2373-8.
 25. Ben Kridis W, Lajnef M, Fki A, Belaid L, Khanfir A. An uncommon case of synchronous gastric and colonic metastases from breast cancer. *JGH Open.* 2022;6(8):587-9.
 26. Sato T, Muto I, Hasegawa M, et al. Breast signet-ring cell lobular carcinoma presenting with duodenal obstruction and acute pancreatitis. *Asian J Surg.* 2007;30(3):220-3.
 27. Zhang L, Wu L, Li J, et al. Gastrointestinal metastatic signet ring cell breast cancer in young females: a case report. *Gland Surg.* 2022;11(5):943-52.
 28. Hui Y, Wang Y, Nam G, et al. Differentiating breast carcinoma with signet ring features from gastrointestinal signet ring carcinoma: assessment of immunohistochemical markers. *Hum Pathol.* 2018;77:11-9.
 29. Wang S, Zhang Y, Yin F, Zhang X, Yang Z, Wang X. Prognostic analysis of primary breast signet ring cell carcinoma and mucinous breast adenocarcinoma: A SEER population-based study. *Front Oncol.* 2021;11:783631.
 30. Wang T, Shen B, Wang L, Liu F. Primary signet ring cell carcinoma of the breast: A rare entity with unique biological behavior-A clinical study based on pure signet ring cell carcinoma cohort. *Pathol Res Pract.* 2020;216(6):152948.

Evaluation of the shear bond strength of various adhesive systems to calcium silicate based pulp capping materials



Farklı adeziv sistemlerin kalsiyum silikat esaslı pulpa kaplama materyallerine makaslama bağlanma dayanımının değerlendirilmesi

Abstract

Aim: This study aimed to evaluate the shear bond strength (SBS) values of different adhesive systems to calcium silicate and calcium hydroxide-based pulp capping materials.

Methods: Cylinder-shaped cavities (2x5 mm) were prepared in the middle of 120 acrylic blocks. Three pulp capping materials (Biodentine, TheraCal LC, Kerr Life) were placed into the cavities. Single Bond 2 (SB2), Clearfil SE Bond (CSB), Clearfil Universal Bond (CUB), Tokuyama Self-cured Universal Bond (TUB) were applied for each pulp capping material (n=10). After composite resin cylinders were prepared, SBS tests were carried out. Data and failure modes were analyzed using two-way ANOVA, Tamhane's T2 ($p \leq 0.05$), and stereomicroscope, respectively.

Results: TheraCal LC showed the highest SBS values, and there was a statistically significant difference amongst pulp capping materials for all adhesives ($p \leq 0.05$). The lowest results were found in the Life+TUB (0.79 ± 0.14), and the highest was TheraCal LC+CSB (8.55 ± 1.73). In Biodentine, all adhesive systems showed lower results than TheraCal LC groups, whereas there was a statistically significant difference between SB2 and TUB compared to the Life.

Conclusion: TheraCal LC, which has the highest bond strength value in different generation adhesive systems, can be preferred as a pulp capping agent for composite restorations.

Keywords: Biodentine; calcium hydroxide; calcium silicate ; dental adhesives; pulp capping

Öz

Amaç: Bu çalışma, kalsiyum silikat ve kalsiyum hidroksit esaslı pulpa kaplama materyallerine farklı adeziv sistemlerin makaslama bağlanma dayanımı (SBS) değerlerini incelemeyi amaçlamıştır.

Yöntemler: 120 adet akrilik bloğun ortasına silindirik şekilde kaviteler (2x5 mm) hazırlanmıştır. Kavitelere üç adet pulpa kaplama materyali (Biodentine, TheraCal LC, Kerr Life) yerleştirildi. Her bir pulpa kaplama materyali (n=10) için Single Bond 2 (SB2), Clearfil SE Bond (CSB), Clearfil Universal Bond (CUB), Tokuyama Self-cured Universal Bond (TUB) uygulandı. Kompozit rezin silindirler hazırlandıktan sonra makaslama testleri yapılmıştır. Veriler ve kırılma başarısızlıkları sırasıyla iki yönlü ANOVA, Tamhane's T2 ($p \leq 0.05$) ve stereomikroskop kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: TheraCal LC'de, en yüksek bağlanma değerleri görülmüş olup, tüm adezivler için pulpa kaplama materyalleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p \leq 0.05$). En düşük sonuçlar Life+TUB ($0,79 \pm 0,14$), en yüksek sonuçlar ise TheraCal LC+CSB ($8,55 \pm 1,73$) grubuna aittir. Tüm adeziv sistemler için Biodentine grubu TheraCal LC gruplarına göre daha düşük sonuçlar gösterirken, Life ile karşılaştırıldığında SB2 ve TUB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir.

Sonuç: Farklı jenerasyon adeziv sistemlerde yüksek bağlanma dayanımı değerine sahip olan TheraCal LC, kompozit restorasyonlarda pulpa kaplama ajanı olarak tercih edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Biyomedikal ve dental materyaller; dental adezivler; kalsiyum silikat; kayma mukavemeti; pulpa kaplaması

Begum Busra Cevval Ozkocak¹,
Merve Agaccioglu², Fatma Aytac
Bal²

¹ Department of Restorative Dentistry,
Faculty of Dentistry, Istanbul
Medeniyet University

² Department of Restorative Dentistry,
Faculty of Dentistry, Bolu Abant İzzet
Baysal University

Received/Geliş : 12.01.2023

Accepted/Kabul: 05.07.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1233046

Corresponding author/Yazışma yazarı

Begum Busra Cevval Ozkocak

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-mail: busra_cevval@hotmail.com

ORCID

B. Busra C. Ozkocak: 0000-0002-6371-5420

Merve Agaccioglu: 0000-0001-6865-6311

Fatma Aytac Bal: 0000-0003-2379-4678

INTRODUCTION

Vital pulp capping is a regenerative procedure in which a drug or dental material is placed directly on the exposed pulp or dentin tissue close to the pulp to maintain its vitality. The restorative tertiary dentin formation initiation by the pulp cells was considered the ultimate goal of using a capping material (1,2). If extensive cavity preparations are required, usually due to deep carious lesions, fractures, or previous restorations, a liner should be applied to protect the pulp if the remaining dentin thickness is less than 1.5 mm (3). Although many materials are used in direct or indirect vital pulp treatments, calcium hydroxide (CH) is considered the universal standard (4).

CH has an antimicrobial effect and raises the pH of the oral environment. It stimulates the release of growth factors and matrix components of bioactive dentin and provides dentin regeneration in the area where the pulp is exposed (5). However, it also has disadvantages such as its toxic effect, dispersibility or degradability under restorations, and the dentin bridge underneath CH having a porous structure (6). These drawbacks have led researchers to search for more resistant and impermeable materials with better dentin bridge formation.

Although several calcium silicate-based products have been on the market recently, *Biodentine*, which was launched commercially in 2009, is the first bioactive and biocompatible ‘all-in-one’ ‘dentin replacement material’. It is produced with active biosilicate technology, which eliminates metallic residues during the production phase. Therefore, the material causes a low level of inflammation, and also has been found to demonstrate less solubility compared to mineral trioxide aggregate (MTA), and higher structural strength providing better coverage (7,8).

TheraCal LC is a resin-modified calcium silicate-based, biocompatible material developed for direct and indirect pulp capping under restorative materials. It contains tri-calcium silicate particles, barium zirconate, and polyethylene-glycol dimethacrylate monomers. In previous studies, the healing effect of TheraCal LC has been reported as stimulating the formation of apatite and secondary dentine by Ca dissolution from its structure (9).

Cavity liner and pulp capping materials used in restorative dentistry are expected to show impermeabil-

ity and resist chewing pressure or dislocation forces (10). Besides the biocompatibility and bioactivity of the pulp capping materials, adhesion between composite restorations and capping materials is also crucial for the long-term success of the restoration (11).

New-generation adhesives, known as universal adhesives, inherit the all-in-one philosophy of the 7th-generation systems with the addition of multi-mode applications such as self-etch, etch-and-rinse, or enamel selective-etch (12). These materials are frequently preferred today because they present a time-efficient procedure and require less technical sensitivity (13). It is also claimed that universal adhesives can be utilized for bonding to various substrates (zirconia, noble and non-precious metals, resin-based composites (RBC), and silica-based ceramics) (14). There are increasing numbers of studies in the literature regarding universal adhesive systems’ bonding performance due to their popularity in recent years (15–17). However, Tokuyama Universal Bond is a two-component, ‘self-cured universal adhesive’ (chemically polymerized without light irradiation), which has been stated to be fully compatible with light-cured, self-cured, and dual-cured composite materials by its manufacturer (18). There are a few studies investigating the bond strength of this novel adhesive system (19) in the literature. Furthermore, to the best of our knowledge, there have not been any publications employing different substrates, in this case, pulp-capping materials.

The present study aims to evaluate the adhesion of different adhesive systems to capping materials. The following hypotheses will be tested: the universal adhesive systems will perform similarly with other tested adhesive systems in terms of bonding to different pulp capping materials.

MATERIAL AND METHODS

Since no data is collected on humans or animals, ethics committee approval is not required as in similar studies.

Specimen Preparation

One hundred twenty acrylic resin blocks were prepared using quick-setting acrylic resin (0-80 self-cure acrylic resin, Imicryl, Konya, Turkey) with 1 cm x 1 cm x 7 mm (height, length, width) in dimensions. Cylind-

Table 1. Materials used in the study

Material	Manufacturer	Composition	Lot
Biodentine	Septodont, Saint Maur-des-Fosses, France	Powder: Tri-calcium silicate, di-calcium silicate, calcium carbonate, and oxide filler, iron oxide, zirconium oxide radiopacifier Liquid: Calcium chloride, hydrosoluble polymer, water Application: Mixing premeasured unit dose capsules in a high speed amalgamators for 30 sn. 5 drops of liquids: 1 capsule powder	B07907
TheraCal LC	Bisco; Schaumburg, IL, USA	CaO, calcium silicate particles, Sr glass, fumed silica, barium sulfate, barium zirconate, Bis-GMA, polyethylene glycol dimethacrylate Application: 1. Apply in incremental layers. (Layer is not to exceed 1 mm in depth) 2. Light cure each increment for 20 s.	1800003760 1900000716
Life	Kerr Italia S.r.l. Via Passanti, Scafati (SA)- Italy	Base: Calcium dihydroxide, N-ethyl-o (or p)-toluene sulphonamide, zinc oxide, calcium oxide Catalyst: Methyl salicylate, 2,2-dimethylpropane-1,3-diol	7088752 7110094
i-Gel	i-dental, Medicinos Linija UAB, Lithuania	37% phosphoric acid etching gel Application: For only Adper Single Bond 2 groups, after 15s application rinsed and dried with air-water spray.	161115
Adper Single Bond 2	3M ESPE	Bis-GMA, HEMA, dimethacrylate, copolymer of polyacrylic and polyitaconic acids, water, and alcohol Application: The bonding agent was applied then dried with air-water spray for 10 s. Primer: MDP, HEMA, hydrophilic dimethacrylate, dl-camphorquinone, N, N-diethanol-p-toluidine, and water	N838403
Clearfil SE Bond	Kuraray Noritake Dental Inc., Kurashiki, Okayama, Japan	Bond: MDP, Bis-GMA, HEMA, hydrophobic dimethacrylate, dlcamphorquinone, N, N-diethanol-ptoluidine, and silanated colloidal silica Application: Primer was applied for the 20s, dried with mild air for 20s. Bond was applied for 10s and gently air-dried.	AW0272 AX0435
Clearfil Universal Bond	(Kuraray Noritake Dental Inc, Kurashiki, Okayama, Japan)	Bis-GMA, HEMA, MDP, gydrophilic aliphatic dimethacrylate; colloidal silica; dl-camphorquinone; silane coupling agent; zirconium oxide; accelerators; initiators; water; ethanol Application: The bonding agent was applied for 10 s then dried with medium air pressure for 5 s. Bond A: Phosphoric acid monomer (New 3D-SR monomer), MTU-6, HEMA, Bis-GMA, TEGDMA, acetone	9P0031
Tokuyama Universal Bond	Tokuyama Dental Corporation, Tokyo, Japan	Bond B: γ -MPTES, borate, peroxide, acetone, isopropyl alcohol, water Application: One drop each of Bond A nad B were dispensed and mixed in a mixing well. After application, it was air-dried for 5s.	014E87
Harmonize	Kerr Corp., Orange CA, USA	BisGMA, BisEMA, TEGDMA, spherical silica (30 nm)-zirconia (5 nm) filler particles, barium glass particles	6689321

*Bis-GMA: Bisphenol A, di (2-hydroxy propoxy) dimethacrylate, TEGDMA: Triethylene glycol dimethacrylate, HEMA: 2-Hydroxyethyl methacrylate, MTU-6: thiouracil monomer, γ -MPTES: γ -methacryloxypropyl triethoxy silane, BisEMA: Bisphenol-A polyethylene glycol diether dimetacrylate, MDP: 10-Methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate.

Table 2. The mean SBS values (MPa) of Biodentin, TheraCal LC and Life to different adhesive systems

	SB 2	CSB	CUB	TUB
Biodentin	2.66 ± 0.36 ^{a,x}	2.18 ± 0.45 ^{a,xz}	1.44 ± 0.27 ^{a,y}	1.61 ± 0.28 ^{a,yz}
TheraCal LC	7.65 ± 1.26 ^{b,x}	8.55 ± 1.73 ^{b,x}	5.60 ± 0.91 ^{b,y}	5.11 ± 0.50 ^{b,y}
Life	1.46 ± 0.19 ^{c,x}	1.80 ± 0.18 ^{a,x}	1.14 ± 0.16 ^{a,y}	0.79 ± 0.14 ^{c,z}

Two-way ANOVA, Tamhane's T2 test ($p < 0.05$)

abc The different letters in vertical column indicate significant difference between capping materials.

xyz The different letters in horizontal column indicate significant difference between adhesive systems.

(SB2: Single Bond 2, CSB: Clearfil SE Bond, CUB: Clearfil Universal Bond, TUB: Tokuyama Universal Bond)

SBS: Shear Bond Strength

drical cavities with a diameter of 5 mm and a depth of 2 mm were created in the middle of the acrylic blocks divided into three groups according to the pulp capping materials (figure 1). Biodentine was mixed, and a single dose of liquid and powder was mixed for the 30 s at 4000 rpm in an amalgamator (Capsmix-X, Atlas Health Care Technologies, Izmir, Turkey). Equal amounts of base and catalyst were extruded and mixed with a spatula for 10 s for the two-component CH-based capping material (Life) preparation. These materials were placed into cavities with a flat and round end filling instrument and flattened with a glass slab. TheraCal LC, packaged as syringes with disposable tips, was applied directly to the cavities in two layers (1 mm-thickness) with each layer lightly cured (BlueLEX GT-1200, Monitex Industrial Co. Ltd, Taiwan) for 20 s. Hence, the capping materials completely covered the cavities in accordance with the manufacturers' instructions.

Then, a two step etch and rinse Single Bond 2, a two step self-etch Clearfil SE Bond, a one-bottle Clearfil Universal Bond, and a self-cured Tokuyama Universal Bond were applied to each pulp capping material, providing n=10 per group (Figure 1). In the Single Bond 2 subgroup, the capping material's surface underwent etching with acid phosphoric gel for 15 seconds, followed by a 10-second water rinse and gently drying. The application procedure of three adhesive systems is described in Table 1, following the manufacturers' instructions. A nanohybrid universal RBC (Harmonize, Kerr Corp., Orange CA, USA) was incremented in two-layers utilizing cylindrical molds, 3 mm diameter and 4 mm height. As mentioned above, the LED light-curing device used the adhesive system (except for TUB) and RBC polymerization for 10 s and 20 s, respectively. The samples were stored in distilled water for 24h at 37°C in an incubator.

Shear Bond Strength (SBS) Testing and Failure Mode Analysis

Shear bond strength tests were carried out with a universal testing device (Shimadzu) with a 1 mm/min cross-head speed. SBS results were determined by Trapezium X software as N/mm²; then, failure modes were classified via stereomicroscope (Olympus SZX 10, Olympus Life Science Europa GmbH, Hamburg,

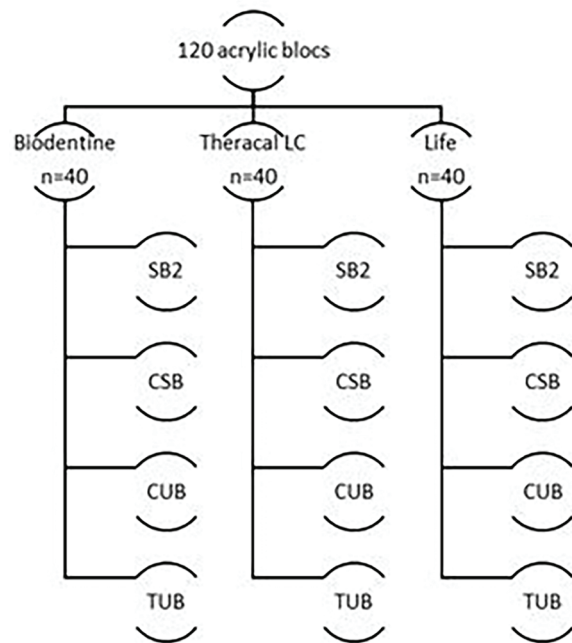


Figure 1. Study design (SB2: Single Bond 2, CSB: Clearfil SE Bond, CUB: Clearfil Universal Bond, TUB: Tokuyama Universal Bond)

Germany) images into four categories: adhesive, cohesive in capping material, cohesive in composite, and mixed failure (Figures 2 to 4).

Statistical Analysis

Two-way ANOVA analysis was conducted to establish the significance level in the interaction between adhesive and pulp capping material and multiple comparison tests were performed with Tamhane's T2. The analyses were performed using the IBM SPSS Statistics for Windows program version 20.0 (Corp, Armonk.) *P*-value ≤ 0.05 was considered statistically significant. Failure mode categories were analyzed descriptively.

RESULTS

Shear Bond Strength

The two-way ANOVA revealed statistically significant differences in the SBS performance of adhesive systems, with a *p*-value ≤ 0.05 considered. Table 2 displays the mean SBS values and standard deviations of capping materials to various adhesives. It is apparent that TheraCal LC exhibited the highest SBS values (8.55 ± 1.73 MPa), while the Life group demonstrated the lowest SBS values (0.79 ± 0.14 MPa). Although Biodentine's SBS

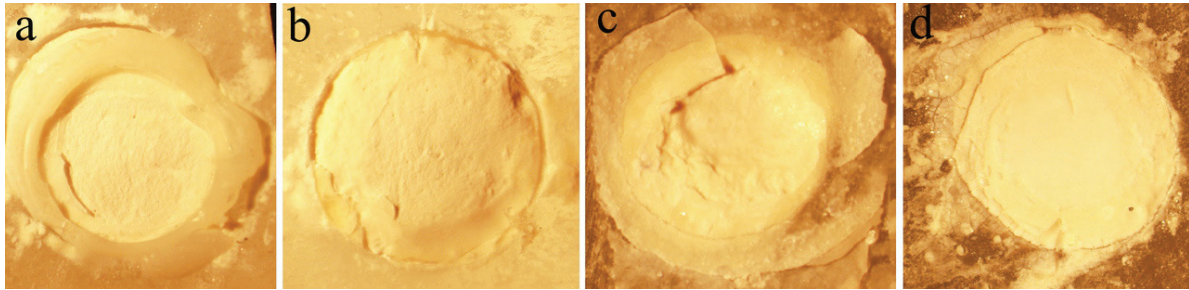


Figure 2. Biodentine's stereomicroscope images of bond failure modes

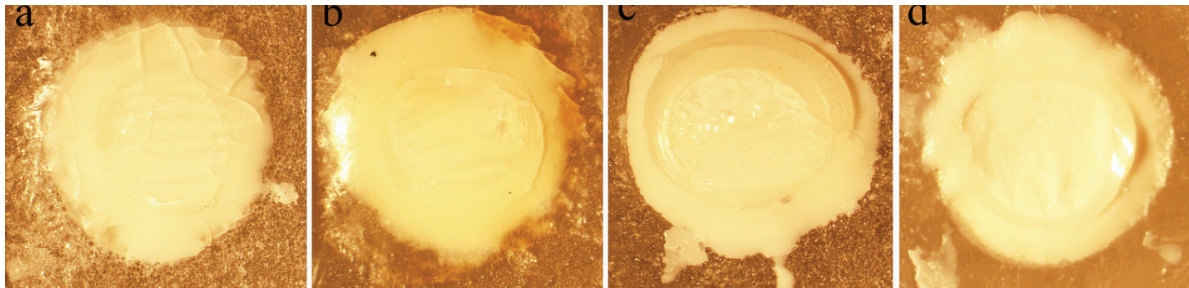


Figure 3. TheraCal LC's stereomicroscope images of bond failure modes a) Adhesive failure; the specimen was from the SB2: Single Bond 2 group, b) Adhesive failure; the specimen was from CSB: Clearfil SE Bond group, c) Mixed failure; the specimen was from the CUB: Clearfil Universal Bond group, d) Cohesive failure; the specimen was from the TUB: Tokuyama Universal Bond group

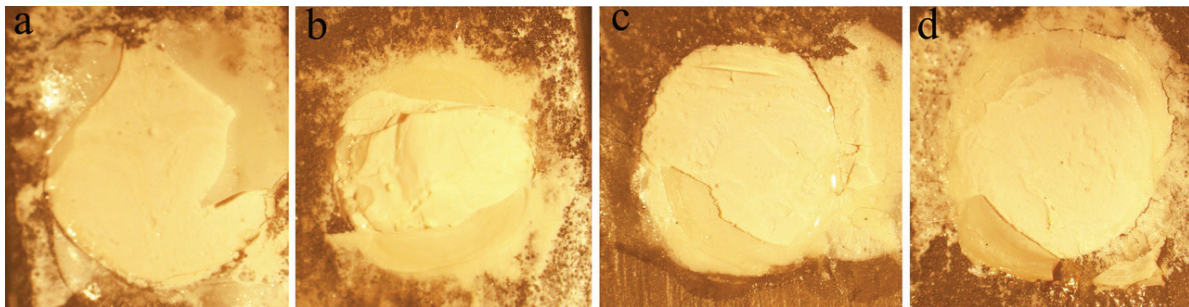


Figure 4. Life's stereomicroscope images of bond failure modes a) Mixed failure; the specimen was from the SB2: Single Bond 2 group, b) Mixed failure; the specimen was from CSB: Clearfil SE Bond group, c) Cohesive failure; the specimen was from the CUB: Clearfil Universal Bond group, d) Adhesive failure; the specimen was from the TUB: Tokuyama Universal Bond group

values were low for each adhesive group, they showed a statistically significant difference for SB2 and TUB adhesives compared to Life ($p \leq 0.05$). The SBS values of SB2 and CSB adhesive groups were high, while those of universal adhesives were low for each capping material (Figure 5). Table 2 illustrates a significant difference between SB2 and CSB bond strength values in the Life group, unlike other capping materials.

Failure mode analysis

Overall, the most recurrent or frequent failure modes of all groups were cohesive, mixed, and adhesive (Fig-

ure 6). Overall failure types of TUB in decreasing order were as follows: cohesive, adhesive, and mixed. Mixed failure was not observed in Biodentine-TUB and TheraCal-TUB groups, whereas adhesive failure was not observed in the Life-TUB group. Cohesive failure was detected as 90% in the TheraCal-TUB group.

In Biodentine groups, adhesive failure was not detected for SB2 and CUB groups, and it had the highest percentage (60%) in the TUB group, wherein mixed failure was not observed. Cohesive failure was the most recurrent type overall, with 70%, 60%, 50%, and 30% in CSB, CUB, SB2, and TUB groups, respectively. For

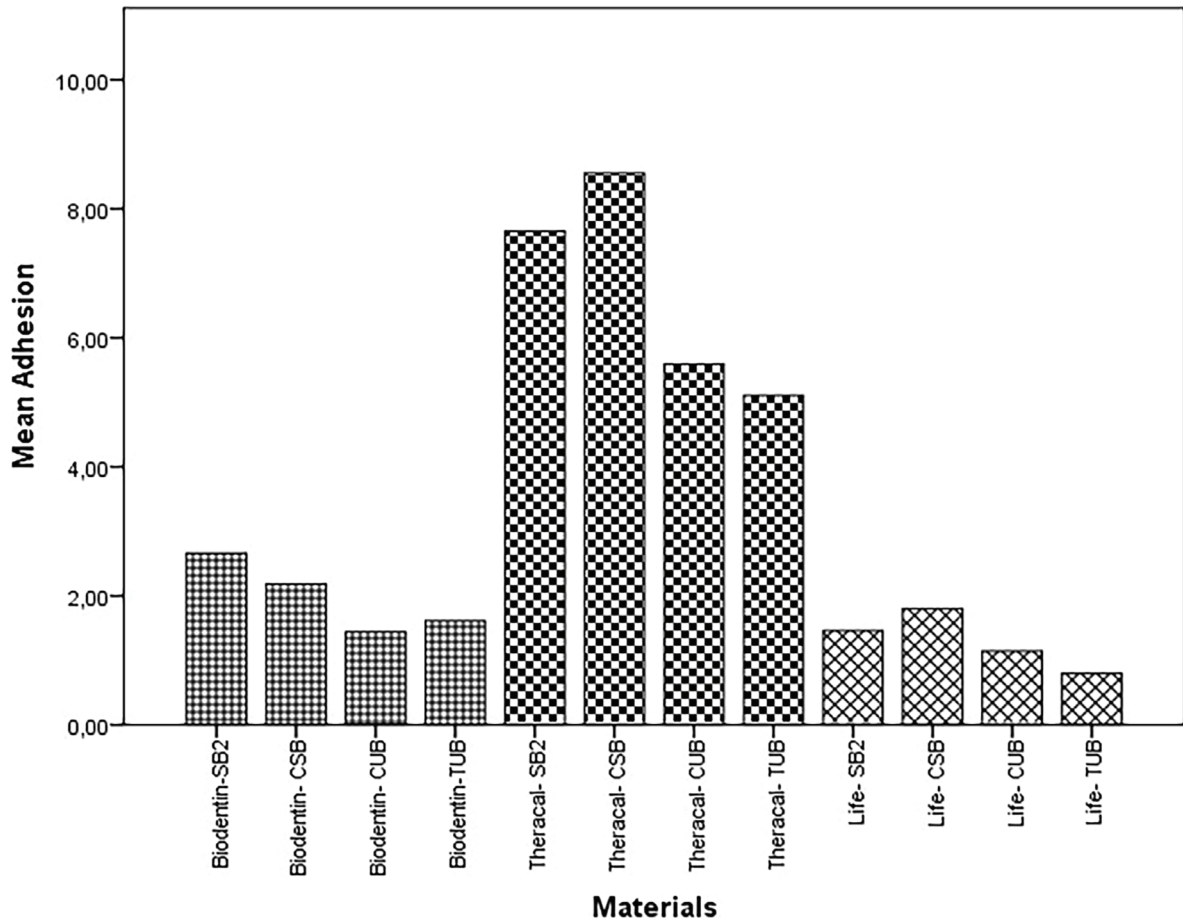


Figure 5. Mean adhesion in different experimental groups

SB2: Single Bond 2, CSB: Clearfil SE Bond, CUB: Clearfil Universal Bond, TUB: Tokuyama Universal Bond

TheraCal groups, cohesive failure was not identified for the SB2 group although it had the highest percentage in the other groups, with 90%, 60%, and 40% in TUB, CUB, and CSB, respectively. Mixed failure was not seen in the TUB group, and it was the least common failure type in SB2, CSB, and CUB groups, with 20%, 10%, and 10%, respectively. Adhesive failure was not observed in any of the Life groups. Cohesive and mixed failures were the same (60% mixed, 40% cohesive) except for the Life-TUB group (Figure 6). Representative stereomicroscope images are presented in Figures 2-4.

DISCUSSION AND CONCLUSION

For a successful vital pulp treatment, the pulp-capping material is expected to act as a sound barrier for preventing bacterial leakage and induce the formation of

a dentine bridge between the pulp and the restorative material (20). Appropriate adhesive material selection in composite restorations is a crucial factor to be considered in the success of vital pulp treatments. Today, although there are various materials with different effects for pulp capping, calcium hydroxide is frequently preferred due to the formation of repaired dentin and its antibacterial effect. However, due to calcium hydroxide's disadvantages, such as high solubility and causing necrotic tissue, new and alternative substances were needed in vital pulp treatments (21,22). In the present study, calcium silicate containing Biodentin and TheraCal LC capping materials were preferred as an alternative to calcium hydroxide.

The surface properties of the capping materials, which have different physical and chemical properties, directly affect their bonding with the adhesive resins because this adhesion occurs due to the physicochemi-

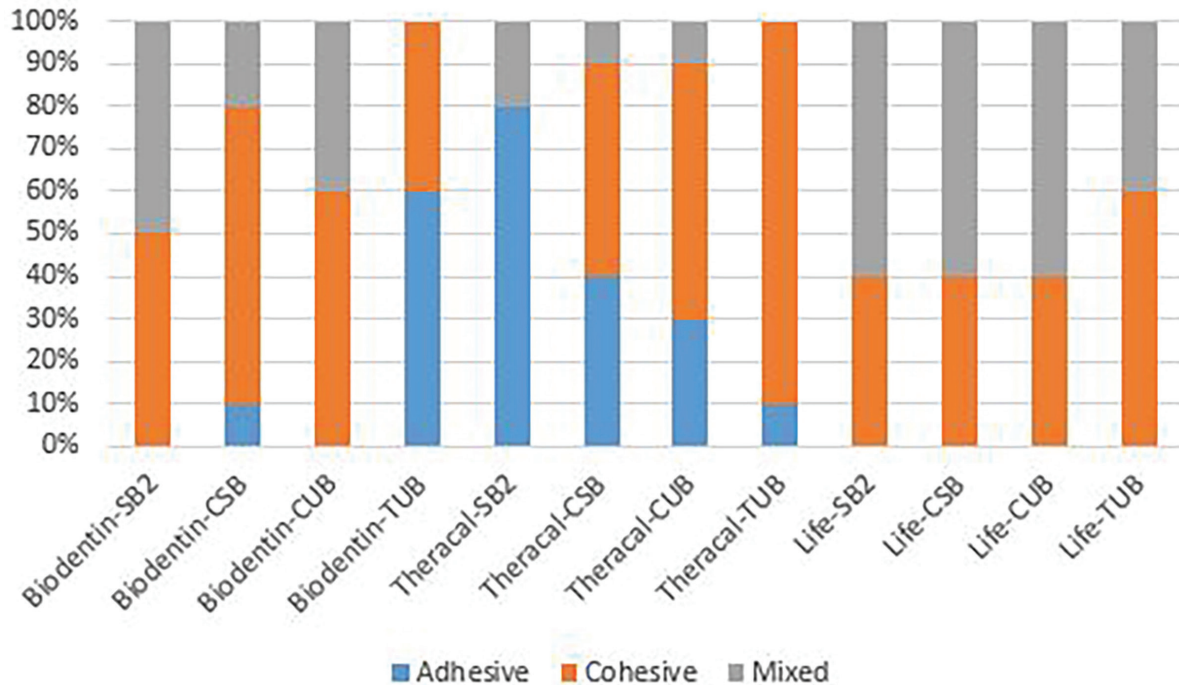


Figure 6. Shear bond strength failure mode distributions by percentages according to the test groups
SB2: Single Bond 2, CSB: Clearfil SE Bond, CUB: Clearfil Universal Bond, TUB: Tokuyama Universal Bond

cal interaction of two different materials along the interface (23). In pulp-capping treatments, the adhesive system we will prefer before composite restoration directly affects the treatment's success. Strong composite-capping material bonding is essential for the longevity of the restoration and maintenance of pulp vitality (24). Many studies are conducted to reduce the application time of current universal adhesives (25). Tokuyama Universal Bond (TUB; Tokuyama Dental, Tokyo, Japan) is one of the newest universal adhesives that allows a faster application by eliminating the light polymerization step and chemically polymerizes by mixing two liquid structures. Since there are limited studies in the literature evaluating this adhesive's success in terms of shear bond strength, TUB was compared with other adhesives in the present study.

TUB has shown low bond strength values, although it is claimed to provide a reliable adhesion with 3D-SR monomer and BoSE technology using a borate initiator. In their study, Katsumata et al. compared the microtensile bond strengths of TUB and Single Bond Universal to dentin and found no statistically significant difference in terms of microtensile bond strengths, thus, supporting the results of the present study (26).

While the highest SBS value of TUB was observed in the TheraCal LC group, the lowest SBS value was observed in the Life group, and the first null hypothesis was rejected because statistically significant differences were observed among all capping material groups. It is possible to see conflicting results in studies examining the bond strength of different adhesives to capping materials. Colak et al. reported that the total-etch group's SBS values are similar to the SBS values of the one-step Clearfil S3 Bond group; in the study conducted by Odabaşı et al., the highest bond strength value was obtained with a two-step self-etch adhesive system, CSB (27,28). The null hypothesis was rejected based on the current study's findings, which demonstrated that SB2 and CSB adhesive systems provide high performance compared to one-step universal adhesives (Table 2). This result was in agreement with those of the previous studies, which found that the bond strengths of two-step self-etch adhesives were higher than those of one-step self-etch adhesives (12,29). These differences may be explained by different monomer content, acidity levels, operators, and time intervals.

Similar SBS values between CSE and SB2 adhesives may be due to the porous nature of the Biodentine sur-

face, which may have counteracted differences between adhesive techniques. In addition, the acidity of the adhesives may be buffered by the alkalinity of Biodentine, which reduces the effect (24). Biodentin is marketed as a bioactive dentin-like, biocompatible capping material, with a shorter curing time (12 min) than other silicate-containing cement (30). As mentioned in the literature review, it has been reported that the etching of Biodentine causes damage to its microstructure and increased leakage at the Biodentin-composite interface. Therefore, if composite resin restoration will be placed after the Biodentine application, it is recommended to use self-etch after waiting for a while (24,31). Although the manufacturer states that the waiting time of 12 min after mixing of the Biodentine is sufficient for the application, it is recommended to increase the waiting time to ensure acceptable adhesion with the restorative material. Although there are limited studies in the literature on the bonding strength of Biodentine to resin materials, there are many studies on its application at different time intervals. Odabaş et al. (12 min and 24 h) and Hashem et al. (0.5, 20 min, 24 h, two weeks, one month, and six months) assessed the SBS of a composite to Biodentine in different time intervals and found higher SBS values in the 24 h groups (24,27). Bachoo et al. reported that the initial setting time of Biodentine takes approximately 12 min, but the full maturation of the material takes two weeks. Consequently, the hardening reaction of Biodentine can affect the bonding strength between Biodentine and restorative materials (32). In this study, the low SBS values of the Biodentine group may be attributed to our preference for the minimum waiting time after mixing.

Calcium hydroxide liner does not adhere to dentin or resin-based adhesive systems, providing a poor seal. The bonding between Dycal and the adhesive system and between the dycal and dentin tissue was evaluated under scanning electron microscopy (SEM). Significant gaps were observed between Dycal and dentine and between Dycal and the adhesive (33,34). In the present study, the lower SBS of Life can be explained by its high solubility and its tendency to release fewer calcium ions than calcium silicate-based materials.

There are many studies in the literature on tricalcium silicate, resin-containing, and light-curing TheraCal. It has been recommended for pulp capping due

to its short application time, low solubility, and release of more Ca ions than calcium hydroxide-based liner (9,35,36). For all adhesive systems tested here, TheraCal LC presented higher SBS values compared to Biodentine and Life (Figure 5). The high SBS values of TheraCal LC can be attributed to the chemical adhesion between the dimethacrylate monomers it contains and the adhesive resins. Cengiz et al. examined the bond strength of tricalcium silicate-based materials to different restorative materials and observed the highest bond strength for all restorative materials in TheraCal LC groups (36). Consistent with this result, Karadas et al. examined the bonding strength of different adhesives to TheraCal LC and MTA, and reported that the highest SBS values were in TheraCal LC groups (37). However, another clinical study demonstrated that TheraCal and Calcium Hydroxide showed similar survival rates at the 6-month follow-up period (38). Considering these studies, it may be concluded that TheraCal LC can be used as an alternative material to calcium hydroxide and Biodentine for pulp capping.

In the present study, while adhesive and cohesive failure were seen together in the TheraCal LC group, in both Life and Biodentine, the fracture modes were mostly cohesive. As a result of the high number of adhesive failures between the TheraCal LC and the composite restoration, it can be stated that there is no strong bonding strength between them. The higher number of cohesive fractures in Biodentin and Life compared to TheraCal LC may be explained by the lower compressive strength of Biodentine and Life capping materials (Figures 2-4). Similar to these results, Cengiz and Ulusoy determined the highest number of adhesive failures in TheraCal LC and Biodentin groups in their study and observed cohesive failure in the Biodentin group (36). Tulumbacı et al. observed mostly adhesive failure between Biodentin-composite resin, and did not report cohesive failure; thus, their findings do not appear to be consistent with the current study (39). However, in another study, the adhesive failure did not occur, and the samples showed cohesive or mixed failure in the MTA, CEM, and Biodentine layers (40). While the failure modes were predominantly cohesive in TheraCal LC in Deepa et al.'s study, Schmidt et al. mostly determined the mixed failure type for Biodentin in their study (41,42). There is no consensus in the

literature regarding fracture failure type between the materials. A possible explanation for these different results may be the setting times of capping materials and differences in adhesive systems.

One limitation of this study was the utilization of only one type of resin composite. Evaluating various restorative materials and adhesive systems would provide more comprehensive findings. Additionally, the short-term measurement of bond strength was another limitation. It would be advantageous in future studies to assess shear bond strength following the aging of samples and thermal cycling to simulate the oral environment.

TheraCal LC exhibited the highest bond strength values when bonded to composite resin among all adhesive systems. Biodentine and Life demonstrated significantly lower bond strength values compared to TheraCal LC. Additionally, the type of adhesive system utilized affected the bond strength of the capping materials. One-step universal adhesives demonstrated the lowest bond strength values for all three capping materials. Further research is required to gain a better understanding of the bonding mechanism between adhesive systems and capping materials. Due to its simple application and high capacity for bond strength to resin composite, TheraCal LC can be preferred for pulp capping.

Acknowledgment

Article was presented at TDB 25th International Dentistry Congress, 07.09.2019, Istanbul

Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Cohenca N, Paranjpe A, Berg J. Vital Pulp Therapy. *Dent Clin North Am.* 2013;57(1):59–73.
- Hilton TJ. Keys to Clinical Success with Pulp Capping: A Review of the Literature. *Oper Dent.* 2009;34(5):615–25.
- Caneppele T, Bresciani E, Da Silva Ávila D, Barcellos D, Pucci C. Effect of Lining Materials on Shear Bond Strength for Composite Restorations In Vitro. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017;37(1):137–43.
- Hilton TJ, Ferracane JL, Mancl L, et al. Comparison of CaOH with MTA for Direct Pulp Capping. *J Dent Res.* 2013;92(7):16–22.
- Graham L, Cooper PR, Cassidy N, Nor JE, Sloan AJ, Smith AJ. The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components. *Biomaterials.* 2006;27(14):2865–73.
- Ghoddusi J, Forghani M, Parisay I. New approaches in vital pulp therapy in permanent teeth. *Iran Endod J.* 2013;9(1):15–22.
- Arora DV. Bioactive dentin replacement. *IOSR J Dent Med Sci.* 2013;12(4):51–7.
- Poggio C. Biocompatibility of a new pulp capping cement. *Ann Stomatol (Roma).* 2014;5(2):69–76.
- Gandolfi MG, Siboni F, Prati C. Chemical-physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *Int Endod J.* 2012;45(6):571–9.
- Atmeh AR, Chong EZ, Richard G, Festy F, Watson TF. Dentin-cement interfacial interaction: Calcium silicates and polyalkenoates. *J Dent Res.* 2012;91(5):454–9.
- Aksoy S, Ünal M. Shear bond strength of universal adhesive systems to a bioactive dentin substitute (Biodentine®) at different time intervals. *Stomatol Dis Sci.* 2017;1:116–22.
- Da Rosa WLDO, Piva E, Da Silva AF. Bond strength of universal adhesives: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2015;43(7):765–76.
- Hanabusa M, Mine A, Kuboki T, et al. Bonding effectiveness of a new “multi-mode” adhesive to enamel and dentine. *J Dent.* 2012;40(6):475–84.
- Alex G. Universal adhesives: the next evolution in adhesive dentistry?. *Compend Contin Educ Dent.* 2015;36(1):15–40.
- Oz FD, Kutuk ZB, Balkan E, Ozturk C, Gurgan S. Bond strength of three different universal adhesives after different thermal cycling protocols. *J Adhes Sci Technol.* 2018;32(24):2741–52.
- Ataol E, Ertan A, Cehreli ZC. Sealing effectiveness of fissure sealants bonded with universal adhesive systems: influence of different etching modes. *J Adhes Sci Technol.* 2017;31(14):1626–34.
- Eyüboğlu TF, Olcay K, Özcan M. Effects of chemical and physico-chemical surface conditioning methods on the adhesion of resin composite to different mineral trioxide aggregate based cements. *J Adhes Sci Technol.* 2019;33(16):1836–45.
- Technical Report Ver. 1.2, Tokuyama Dental Corp, 2017.02.21.

19. Akturk E, Bektas OO, Ozkanoglu S, Akin EGG. Do ozonated water and boric acid affect the bond strength to dentin in different adhesive systems? *Niger J Clin Pract.* 2019;22(12):1758–64.
20. Modena KC, Casas-Apayco LC, Atta MT, et al. Cytotoxicity and biocompatibility of direct and indirect pulp capping materials. *J Appl Oral Sci.* 2009;17(6):544–54.
21. Queiroz AM, Assed S, Leonardo MR, Nelson-Filho P, Silva LA. MTA and calcium hydroxide for pulp capping. *J Appl Oral Sci.* 2005;13(2):126–30.
22. Cantekin K. Bond strength of different restorative materials to light-curable mineral trioxide aggregate. *J Clin Pediatr Dent.* 2015;39(2):143–8.
23. Guo YJ, Du TF, Li HB, et al. Physical properties and hydration behavior of a fast-setting bioceramic endodontic material. *BMC Oral Health.* 2016;16:23.
24. Hashem DF, Foxton R, Manoharan A, Watson TF, Banerjee A. The physical characteristics of resin composite-calcium silicate interface as part of a layered/laminate adhesive restoration. *Dent Mater.* 2014;30(3):343–9.
25. Saito T, Takamizawa T, Ishii R, Tsujimoto A, Hirokane E, Barkmeier WW, et al. Influence of Application Time on Dentin Bond Performance in Different Etching Modes of Universal Adhesives. *Oper Dent.* 2020;45(2):183–95.
26. Katsumata A, Saikaew P, Ting S, Katsumata T, Hoshika T, Hidehiko Sano YN. Microtensile Bond Strength Bonded to Dentin of a Newly Universal Adhesive. *J Oral Tissue Eng.* 2017;15(1):18–24.
27. Odabaş ME, Bani M, Tirali RE. Shear bond strengths of different adhesive systems to biodentine. *Scientific-WorldJournal.* 2013;2013:626103.
28. Colak H, Tokay U, Uzgur R, Uzgur Z, Ercan E, Hamidi MM. The effect of different adhesives and setting times on bond strength between biodentine and composite. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2016;14(2):e217–22.
29. Cuevas-Suárez CE, da Rosa WL de O, Lund RG, da Silva AF, Piva E. Bonding performance of universal adhesives: An updated systematic review and meta-analysis. *J Adhes Dent.* 2019;21(1):7–26.
30. Dawood AE, Parashos P, Wong RHK, Reynolds EC, Manton DJ. Calcium silicate-based cements: composition, properties, and clinical applications. *J Investig Clin Dent.* 2017;8(2):10.1111/jicd.12195.
31. Camilleri J. Investigation of Biodentine as dentine replacement material. *J Dent.* 2013;41(7):600–10.
32. Bachoo IK, Seymour D, Brunton P. A biocompatible and bioactive replacement for dentine: is this a reality? The properties and uses of a novel calcium-based cement. *Br Dent J.* 2013;214(2):E5.
33. John NK, Manoj K V, Joseph B, Kuruvilla A, Faizal N, Babu BS. A comparative evaluation of the internal adaptation of various lining materials to dentin under light cure composite restorations: A scanning electron microscope study. *J Int Oral Heal.* 2017;9(1):6–11.
34. Dionysopoulos D, Koliniotou-Koumpia E. SEM Evaluation of Internal Adaptation of Bases and Liners under Composite Restorations. *Dent J.* 2014;2(2):52–64.
35. Gandolfi MG, Taddei P, Siboni F, Modena E, De Stefano ED, Prati C. Biomimetic remineralization of human dentin using promising innovative calcium-silicate hybrid “smart” materials. *Dent Mater.* 2011;27(11):1055–69.
36. Cengiz E, Ulusoy N. Microshear bond strength of tricalcium silicate-based cements to different restorative materials. *J Adhes Dent.* 2016;18(3):231–7.
37. Karadas M, Cantekin K, Gumus H, Ateş SM, Duymuş ZY. Evaluation of the bond strength of different adhesive agents to a resin-modified calcium silicate material (TheraCal LC). *Scanning.* 2016;38(5):403–11.
38. Cengiz E, Yilmaz HG. Efficacy of erbium, chromium-doped: yttrium, scandium, gallium, and garnet laser irradiation combined with resin-based tricalcium silicate and calcium hydroxide on direct pulp capping: A randomized clinical trial. *J Endod.* 2016;42(3):351–5.
39. Tulumbaci F, Almaz M, Arıkan V, Mutluay M. Shear bond strength of different restorative materials to mineral trioxide aggregate and Biodentine. *J Conserv Dent.* 2017;20(5):292–6.
40. Altunsoy M, Tanriver M, Ok E, Kucukyılmaz E. Shear bond strength of a self-adhering flowable composite and a flowable base composite to mineral trioxide aggregate, calcium-enriched mixture cement, and biodentine. *J Endod.* 2015;41(10):1691–5.
41. Deepa VL, Dhamaraju B, Bollu IP, Balaji TS. Shear bond strength evaluation of resin composite bonded to three different liners: TheraCal LC, Biodentine, and resin-modified glass ionomer cement using universal adhesive: An in vitro study. *J Conserv Dent.* 2016;19(2):166–70.
42. Schmidt A, Schäfer E, Dammaschke T. Shear Bond Strength of Lining Materials to Calcium-silicate Cements at Different Time Intervals. *J Adhes Dent.* 2017;19(2):129–35.

Use of tolvaptan in autosomal polycystic kidney disease: A single center experience



Otomozal dominant polikistik böbrek hastalığında tolvaptan kullanımı: Tek merkez deneyimi

Abstract

Aim: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a common genetic disease that progresses to end-stage renal disease (ESRD). Tolvaptan is a disease-modifying agent that slows cyst growth and kidney disease progression in ADPKD. In this study, we examined the effects and side effects of tolvaptan in high-risk ADPKD patients using tolvaptan. We share our experience of this study.

Methods: Twenty-seven ADPKD patients who were at high risk according to the Mayo Clinical Classification and accepted treatment were included in the study. Tolvaptan 60 mg/day orally was started in patients to slow the ADPKD. The daily dose was increased to 120 mg depending on the patients' response to tolvaptan treatment and their tolerance to side effects. The patients were followed up during tolvaptan treatment to observe the effects and side effects of the medication.

Results: The mean age of the patients was 40.3±8.2. Hypertension was present in 81.5% of the patients, and they mostly used renin angiotensin aldosterone system inhibitors. As aquaretic side effects of tolvaptan treatment, there was thirst in 14 patients (51.9%), polydipsia in 10 patients (37%), dry mouth in 5 patients (18.5%), and nocturia in 4 patients (14.8%). In addition, although liver enzyme elevation, hypernatremia, and acute kidney injury were observed in one patient each, these side effects did not lead to permanent discontinuation of the drug. Polyuria was observed in all patients, but the patients tolerated the polyuria well and continued to use tolvaptan treatment.

Conclusion: Although the patients experienced side effects related to tolvaptan treatment, none of the patients discontinued the drug permanently. We observed that patients generally tolerated tolvaptan treatment well.

Keywords: Autosomal dominant polycystic kidney disease; polyuria; side effects; tolvaptan

Öz

Amaç: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyen, sık görülen bir genetik hastalıktır. Tolvaptan ODPBH'de kist büyümesini ve böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatan bir hastalık modifiye edici ajandır. Bu çalışmada tolvaptan kullanılan yüksek riskli ODPBH hastalıklarında tolvaptanın etki ve yan etkilerini inceledik. Bu çalışmaya ait deneyimimizi paylaşıyoruz.

Yöntemler: Mayo Klinik Sınıflaması'na göre yüksek riskli olan ve tedaviyi kabul eden 27 ODPBH hastası çalışmaya dâhil edildi. Hastalara ODPBH'yi yavaşlatmak için tolvaptan 60 mg/gün ağız yoluyla başlandı. Hastaların tolvaptan tedavisine cevabına ve yan etkilerini tolere edebilmelerine bağlı olarak günlük doz 120 mg'ye arttırıldı. Hastalar tolvaptan tedavisi süresince ilacın etki ve yan etkilerini gözlemlemek için takip edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 40,3±8,2 idi. Hipertansiyon hastaların %81,5'inde vardı ve çoğunlukla renin anjiyotensin aldosteron sistemi inhibitörlerini kullanıyorlardı. Tolvaptan tedavisinin aquaretik yan etkileri olarak; 14 hastada (%51,9) susama, 10 hastada (%37) polidipsi, 5 hastada (%18,5) ağız kuruluğu, 4 hastada (%14,8) noktüri vardı. Ek olarak birer hastada karaciğer enzim yüksekliği, hipernatremi ve akut böbrek hasarı gözlenmesine rağmen bu yan etkiler kalıcı olarak ilacın kesilmesine neden olmadı. Bütün hastalarda poliüri görüldü, ancak hastalar poliüriyi iyi tolere ederek tolvaptan tedavisini kullanmaya devam etti.

Sonuç: Hastalarda tolvaptan tedavisine bağlı yan etkiler görülmesine rağmen hiçbir hasta ilacı kalıcı olarak bırakmadı. Hastaların genel olarak tolvaptan tedavisini iyi tolere ettiğini gözlemledik.

Anahtar Sözcükler: Otozomal baskın polikistik böbrek hastalığı; poliüri; tolvaptan; yan etkiler

Cebrail Karaca¹,
Mevlut Tamer Dincer²

¹ Division of Nephrology,
Department of Internal
Medicine, Faculty of Medicine,
Van Yuzuncu Yil University

² Division of Nephrology,
Department of Internal
Medicine, Faculty of Medicine,
Istanbul University -
Cerrahpasa

Received/Gelis : 15.08.2023

Accepted/Kabul: 03.09.2023

DOI: 10.21673/adoloklin.1343396

Corresponding author/Yazışma yazarı

Cebrail Karaca

Van Yüzüncü Yil Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı,
Van, Türkiye.

E-mail: cebrailkaraca@gmail.com

ORCID

Cebrail Karaca: 0000-0003-0969-7708
M. Tamer Dincer: 0000-0002-5397-7697

INTRODUCTION

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease. It occurs in about one out of every 1,000 live births (1). ADPKD shows an autosomal dominant inheritance pattern. Mutations in one of the two dominant genes, polycystin-1 (PC-1) encoded by polycystic kidney disease gene 1 (PKD1) on chromosome 16 and polycystin-2 (PC-2) encoded by polycystic kidney disease gene 2 (PKD2) on chromosome 4, mostly cause the disease. PKD1 mutation is more common and the disease progresses faster compared to patients with the PKD2 mutation (2, 3). Despite being hereditary, ADPKD is a significant cause of end-stage renal disease. In the United States, it accounts for approximately 5% of the incidence of dialysis patients (3). According to the 2021 registry report of the Turkish Society of Nephrology (TSN), the prevalence of ADPKD among incident hemodialysis patients in Turkey is 2.7% (4).

ADPKD is a progressive disease, and the rate of progression varies among individuals. It is essential to identify high-risk patients for disease progression (5). In the pathogenesis of ADPKD, increased intracellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels have an essential role in cyst formation. Vasopressin increases the level of cAMP through the vasopressin receptor 2 (V2R). Tolvaptan is the first V2R antagonist approved for the treatment of ADPKD and has been shown in several important studies to slow the rate of increase in total kidney volume and reduce the rate of loss of kidney function in ADPKD. However, aquaretic side effects such as polyuria, thirst, polydipsia, dry mouth, and nocturia were frequently observed in patients using tolvaptan. In addition, liver enzyme elevation was detected, which, although less common, causes drug discontinuation (6-8).

Although there are several reports of tolvaptan treatment in ADPKD, more data are needed regarding the treatment's long-term benefits and risks. This study aims to investigate drug-related side effects, treatment adherence, and temporary or permanent drug discontinuation due to side effects in ADPKD patients using tolvaptan.

MATERIAL AND METHODS

Study design and participants

This retrospective study was conducted in the nephrology outpatient clinic of a tertiary care university hospital between January 2021 and December 2022. The criteria for inclusion in the study were being between 18-55 years old, having an eGFR of 25-90 ml/min/1.73 m², using tolvaptan for at least six months, and being able to tolerate the maximum drug dose of 120 mg/day. Patients who missed at least two visits, could not reach the maximum dose of medication, and did not have a sociocultural level to express side effects were excluded from the study. This study was approved by Clinical Research Ethics Committee of Istanbul University-Cerrahpaşa (date: 08.08.2023, protocol no: 759966) and conducted by the 1975 Declaration of Helsinki, as revised in 2013.

Data collection

Data was collected by examining patient files and from the hospital's electronic database. Demographic data (age, gender, height, family history), comorbid conditions (hypertension (HT), coronary heart disease (CHD), diabetes mellitus (DM)), the presence of liver cysts, echocardiographic examination results, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) were recorded from patient files.

The height-adjusted total kidney volumes (HtTKV) were obtained using abdominal magnetic resonance imaging (MRI), and the corresponding Mayo Classifications of the patients were recorded. Laboratory data, including blood urea, serum creatinine, serum sodium, and daily urine volume, were evaluated before and after the treatment.

Polyuria, thirst, polydipsia, dry mouth, nocturia, liver enzyme elevation, hypernatremia, and acute kidney injury, which are the side effects of tolvaptan treatment, were recorded in the patient files. Data on treatment interruption and treatment discontinuation related to side effects were analyzed.

Identification of high-risk patients

The Mayo Clinic Classification which categorizes patients into five prognostic classes, ranging from the lowest to the highest risk group (Class 1A, 1B, 1C, 1D,

Table 1. Baseline demographic and clinical data of the patients

Variables	Patients (n:27)
Age, years	40.3±8.2
Male, %	55.6
Disease duration, years	14.2±7.3
Comorbid disease, %	
Hypertension	81.5
Coronary heart disease	7.4
Diabetes mellitus	3.7
Family history, %	85.2
Liver cyst, %	74.1
ACEi, ARB use, %	88.9
Mayo Classification, %	
Class 1C	29.6
Class 1D	51.9
Class 1E	18.5

ACEi: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB: Angiotensin receptor blockers, n: Number, %: Percent

Table 2. Baseline and after tolvaptan treatment laboratory data of the patients.

Variables	Baseline	After treatment	p-value
Urea, mg/dL	41.0±15.6	39.9±21.2	0.572
Serum creatinine, mg/dL	1.35±0.6	1.40±0.6	0.056
eGFR, mL/min/1.73 m ²	72.3±32.8	69.1±32.8	0.055
Serum sodium, mEq/L	140.4±2.3	140.96±2.7	0.248
Urine volume, mL/day	2730.9±906.4	6079.5±1774.5	<0.001*

eGFR: Estimated glomerular filtration rate. *: Chi-square test

Table 3. Side effects of tolvaptan treatment.

Side effects	Patient (n:27) (%)
Polyuria	27 (100)
Thirst	14 (51.9)
Polydipsia	10 (37)
Dry mouth	5 (18.5)
Nocturia	4 (14.8)
Elevated liver enzymes	1 (3.7)
Hypertatremia	1 (3.7)
Acute kidney injury	1 (3.7)

n: Number, %: Percent

1E) (5). This classification requires data on the patient's age, height, and total kidney volume (TKV). The calculation of TKV is usually performed using magnetic resonance imaging (MRI) by measuring the coronal and sagittal length, and depth, and width measurements of both kidneys (5).

In this study, measurements were obtained using MRI, and a web-based calculator was used to calculate TKVs and Mayo Classifications for each patient (5).

Procedures

The study included patients with high-risk Mayo classification classes 1C, 1D, and 1E in terms of ADPKD progression. Treatment decisions and patient follow-ups were performed by the same nephrologist. MRI scans were reported by the same radiologist. As mentioned above, a web-based calculator was used to calculate patients' TKV and Mayo classes.

It is recommended to initiate tolvaptan at a dose of 45 mg in the morning and 15 mg 8 hours later to reduce the risk of nocturia. With toleration of the medication, dose increases are recommended every four weeks, reaching a total dose of 120 mg per day (6). The patients included in our study were started on tolvaptan in accordance with these recommendations, and the dose was increased to 120 mg by titration.

Statistical Analysis

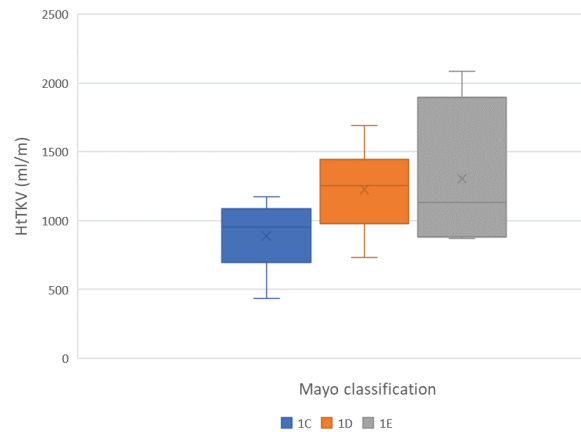
Descriptive statistics were expressed as mean standard deviation (SD) for the continuous data and as count and

proportion for the categorical data. The normality of the continuous variables was calculated using the Shapiro-Wilk test. The paired-sample t-test or Wilcoxon signed-ranks test was used to determine any significant differences between repeated measures. "Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) package program for Windows version 22.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)" and were reported with 95% confidence intervals. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

RESULTS

A total of 27 patients (55.6% male) were included in this study. We started our study with 30 patients. However, three patients were excluded from the study because they needed to follow up after their first visit. The mean age of the patients was 40.3 ± 8.2 years. The mean follow-up period with the diagnosis of ADPKD was 14.2 ± 7.3 years. Hypertension was present in 81.5% of the patients, and 88.9% of them were using ACEIs/ARBs. Family history was present in 85.2% of the patients. Liver cysts accompanying renal cysts on MRI were observed in 74.1% of the patients. According to the Mayo Classification categories, the percentages of patients in Class 1C, 1D, and 1E were 29.6%, 51.9%, and 18.5%, respectively. The baseline demographic and clinical findings of the patients were given as a table (Table 1). Height-adjusted TKVs of the participants according to Mayo Classification classes were 889.6 ± 253.3 , 1227.8 ± 280.6 and 1304 ± 560.2 ml/m for Class 1C, 1D, and 1E, respectively (Figure 1). Echocardiographic examinations revealed left ventricular hypertrophy and mild mitral regurgitation in 7 patients (25.9%), mild tricuspid regurgitation in 2 patients (7.4%), mild aortic regurgitation and pulmonary regurgitation in 1 patient (3.7%).

In all patients, tolvaptan was initiated with a dose of 60 mg/day and gradually increased to a dose of 120 mg/day with monthly dose increments. The comparison of the laboratory data of the patient's baseline and at six months of tolvaptan treatment was given as a table (Table 2). When baseline and post-treatment values were compared, no significant difference was observed in terms of blood urea (41.0 ± 15.6 and 39.9 ± 21.2 mg/dL, respectively [$p:0.572$]), serum creatinine (1.35 ± 0.6 and 1.40 ± 0.6 mg/dL, respectively [$p:0.056$]), eGFR



HtTKV: Height-adjusted total kidney volumes

Figure 1. Boxplots showing height-adjusted total kidney volumes (HtTKV) of the participants according to Mayo Classification classes.

(72.3 ± 32.8 and 69.1 ± 32.8 mL/min/1.73m², respectively [$p:0.055$]), and serum sodium (140.4 ± 2.3 and 140.96 ± 2.7 mEq/L, respectively [$p:0.248$]). After tolvaptan treatment, there was a statistically significant increase in urine volume compared to baseline (2730.9 ± 906.4 and 6079.5 ± 1774.5 mL/day [$p < 0.001$]).

Side effects were given as a table (Table 3). Thirst was observed in 14 patients (51.9%), polydipsia in 10 patients (37%), dry mouth in 5 patients (18.5%), nocturia in 4 patients (14.8%), liver enzyme elevation, hypernatremia, and acute kidney injury in 1 patient (3.7%)

Treatment was interrupted temporarily in one patient with elevated liver enzymes due to a 2-fold increase in transaminase levels. This patient was restarted at a lower dose of tolvaptan and gradually increased to a dose of 120 mg/day. No recurrent transaminase increase was observed in this patient. In another patient, the daily dose was reduced from 120 mg/day to 90 mg/day due to the development of hypernatremia (serum sodium was 147 mEq/L). When the dose was increased again, no hypernatremia was observed. In 1 patient, there was an increase in serum creatinine of more than 30%, and the treatment was temporarily interrupted. The treatment was restarted, and the dose of 120 mg/day could be reached gradually. All patients experienced polyuria, but there was no intolerance that required discontinuation or dose reduction of the medication. The frequency of hematuria, flank pain, or urinary tract infection did not change with treatment.

DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, we shared our experience with the use of tolvaptan in daily practice in the treatment of ADPKD. In our study group, tolvaptan treatment was generally well tolerated, and no major adverse events were observed that required permanent discontinuation of treatment.

Although there is variability in disease presentation in family members affected by ADPKD, positive family history is very important in the diagnosis (2, 3). HT develops in a significant amount of patients in ADPKD, and the first treatment option is ACEi/ARB (9, 10). In addition, the most common extrarenal organ involvement is the liver (11). Our results are consistent with previous studies (2, 3, 9-11), most of the patients had another family member diagnosed with ADPKD, 81.5% of the patients were hypertensive, almost all were using ACEi/ARB, and approximately 75% had liver cysts.

The preferred method to identify high-risk patients who may benefit from tolvaptan is to use the Mayo Classification system (5). The highest risk groups (1C, 1D, 1E) should be evaluated for specific treatments (6-8). In our study, approximately half of our patients consisted of Mayo class 1D patients. Tolvaptan is currently the only disease-modifying agent used in the treatment of ADPKD in our country. Tolvaptan is a V2R antagonist that inhibits the vasopressin signal that causes an increase in intracellular cAMP, which is an important step in cyst growth (12). Although polyuria may occur as an inevitable effect of V2R inhibition, this does not prevent individuals from tolerating the treatment (13,14). In our study, polyuria developed in all patients, but this condition did not result in any patient discontinuing the tolvaptan.

The positive effects of tolvaptan on cyst growth and CKD progression in high-risk ADPKD were proven in the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3:4 and REPRIS (Replicating Evidence of Preserved Renal Function: an Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD) studies (6, 8). Both of these large trials reported treatment-related hepatotoxicity and aquaretic side effects. The incidence of side effects varied, with polyuria ranging from 5.3% to 38.3%, nocturia from 4.7% to 29.1%, thirst from 4% to 55.3%, polydipsia from 1.8% to 10.4%, dry mouth

from 1.9% to 16%, diarrhea from 6.9% to 13%, and increased liver enzymes from 1.8% to 10.9% (6, 8). In our study group, similar aquaretic side effects and hepatotoxicity rates were observed, except for the frequency of polyuria. Unlike the aforementioned studies, all of our patients experienced polyuria, and we did not observe any cases of diarrhea as a side effect in our study.

In the TEMPO 3:4 study, elevated liver enzymes were observed in 4.9% of patients in the tolvaptan arm and 1.2% in the placebo arm (6). Due to this condition, tolvaptan had to be discontinued in 1.8% of patients. For this reason, it is recommended that the liver enzyme levels should be followed up every two weeks in the first month, monthly for up to 18 months, and then every three months for the follow-up of the patient who is started on tolvaptan (15). In another recently published study, it was observed that the increase in alanine transaminase was higher than the increase in aspartate aminotransferase in tolvaptan-induced liver toxicity (16). In another study conducted in Japan, severe liver damage and the need for liver transplantation were revealed in a patient receiving tolvaptan treatment (17). Serious liver toxicity is the most important complication that can occur in patients treated with tolvaptan. In our study, liver enzyme elevation developed in one patient (3.7%), but permanent discontinuation of the drug was not required. No patient developed severe liver damage.

Initial tolvaptan dose and dose titration are important to prevent aquaretic side effects. Nocturia significantly affects the patient's quality of life. To prevent severe nocturia, most of the daily medication dose should be taken in the morning, and the evening dose should be taken before 4 PM (18). In our study, nocturia was well tolerated, and no patient discontinued tolvaptan for this reason. Additionally, one patient each developed hypernatremia and AKI. These findings resolved with reduction of the tolvaptan dose and temporary discontinuation of tolvaptan.

Our study has some limitations. First of all, this is a retrospective study and has a limited sample size. Second, there is no patient control group in our study. ADPKD gene analysis is not performed in our institution, and it has not been performed routinely in another center as it does not change the treatment decision. Therefore, we do not have the ADPKD gene analysis information of the patients. Finally, we could

not analyze the effect of tolvaptan on CKD progression because there was no long-term follow-up. Additionally, the fact that the study was conducted at a single center, and treatment decisions and observed side effects were managed by a single physician has positively influenced the homogeneity of the study.

In conclusion, tolvaptan treatment is generally well-tolerated, and the rate of major side effects is low. Although aquaretic side effects were found to be high in our study, this did not cause treatment cessation. It is very important for all patients to be informed in detail about tolvaptan side effects so that they can tolerate tolvaptan treatment well. The resulting tolvaptan side effects should be carefully evaluated. Aquaretic side effects, hyponatremia, and AKI can be resolved with physician-patient cooperation. The presence of other hepatotoxic agents in liver enzyme elevation should be reviewed. Liver damage is the most important part of tolvaptan treatment for both the physician and the patient. Therefore, patients should be followed with strict protocols. Patients with severe enzyme elevation should not be insisted on continuing the drug.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2019;393(10174):919-35.
- Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int*. 2009;76(2):149-68.
- Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369(9569):1287-301.
- Seyahi N, Koçyiğit İ, Ateş K. Current status of kidney replacement therapy in Türkiye: A summary of 2021 Turkish society of nephrology registry report. *Turk J Nephrol*. 2023;32(3):174-180.
- Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):160-72.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2407-18.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(7):1262.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1930-42.
- Ecder T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(4):221-8.
- Ecder T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev*. 2013;9(1):2-11.
- Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology*. 1990;11(6):1033-7.
- Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(1):18-32.
- Devuyst O, Chapman AB, Shoaf SE, Czerwiec FS, Blais JD. Tolerability of Aquaretic-Related Symptoms Following Tolvaptan for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results From TEMPO 3:4. *Kidney Int Rep*. 2017;2(6):1132-40.
- Anderegga MA, Dhayat NA, Sommer G, et al. Quality of Life in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Treated With Tolvaptan. *Kidney Med*. 2020;2(2):162-71.
- Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, et al. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(10):2458-70.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter Study of Long-Term Safety of Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16(1):48-58.
- Endo M, Katayama K, Matsuo H, et al. Role of Liver Transplantation in Tolvaptan-Associated Acute Liver Failure. *Kidney Int Rep*. 2019;4(11):1653-7.
- Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, et al. Urine Osmolality, Response to Tolvaptan, and Outcome in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1592-602.

Septorinoplasti yapılan hastalarda iyimserlik düzeyi ve hasta memnuniyeti arasındaki ilişkinin araştırılması



Investigation of the relationship between optimism level and patient satisfaction in patients undergoing septorhinoplasty

Öz

Amaç: Septorinoplasti (SRP)'de cerrahi başarıyı ve hasta memnuniyetini etkileyen faktörler hastaya ait faktörler ve cerraha ait faktörler olarak ikiye ayrılabilir. İyimserlik, pozitif psikolojinin temel kavramlarından birisidir ve durum ve olayların olumlu yönlerine odaklanma ve olumlu durumlar yaşanacağına inanma eğilimi olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı hastaların iyimserlik düzeylerinin SRP sonrasında hasta memnuniyeti üzerine olan etkisinin ve hastaların iyimserlik düzeylerinin preoperatif değerlendirilmesinin hasta seçiminde faydalı bir araç olup olmayacağını araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışma 18- 65 yaş aralığında açık teknik SRP yapılan 72 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların iyimserlik düzeyleri Yaşam Yönelim Testi (YYT) ve hastaların operasyonla ilgili memnuniyet düzeyleri Rinoplasti Sonuç Değerlendirme Anketi (RSDA) ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ameliyat öncesi uygulanan RSDA puan ortalaması $35,7 \pm 3,6$ ve ameliyat sonrası uygulanan RSDA puan ortalaması $81,4 \pm 3,9$ idi. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark var idi ($p < 0,001$). Hastaların iyimserlik (YYT) puanı ile ameliyat sonrası RSDA puanı arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (ilişki) saptandı ($r: 0,646$, $p < 0,001$). İyimserlik düzeyi yüksek olan hastaların ameliyat sonrası ölçülen memnuniyet düzeyleri daha fazla idi.

Sonuç: Bu çalışmada SRP yapılan hastalarda iyimserlik düzeyi yükseldikçe operasyon sonrası hasta memnuniyetinin arttığı bulundu. SRP'de hasta seçimine yardımcı olabilmesi ve olası hasta bazı problemlerin ve medikolegal sorunların önüne geçilebilmesi için, hastaların iyimserlik düzeylerinin değerlendirilmesi ve YYT'nin kullanılması fayda sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Hasta memnuniyeti; iyimserlik; rinoplasti

Abstract

Aim: The factors affecting surgical success and patient satisfaction in septorhinoplasty (SRP) can be divided into two parts as patient factors and surgeon factors. Optimism is one of the basic concepts of positive psychology. Optimism is defined as the tendency to focus on the positive aspects of situations and events and to believe that positive situations will occur. The aim of this study was to investigate the effect of patients' optimism levels on patient satisfaction after SRP and whether preoperative evaluation of patients' optimism levels would be a useful tool for patient selection in SRP.

Methods: The study was conducted with 72 patients who underwent SRP. The optimism levels of the patients were evaluated with the Life Orientation Test (LOT) and the satisfaction levels of the patients about the operation were evaluated with the Rhinoplasty Outcome Evaluation Questionnaire (ROE).

Results: The mean score of preoperative ROE was 35.7 ± 3.6 and the mean score of postoperative ROE was 81.4 ± 3.9 . There was a statistically significant difference between the preoperative and postoperative scores ($p < 0.001$). There was statistically significant positive correlation between the patients' optimism (LOT) and postoperative ROE scores ($r: 0.646$, $p < 0.001$). Patients with high levels of optimism had higher satisfaction levels after surgery.

Conclusion: In this study, it was found that as the level of optimism increased, post-operative patient satisfaction also increased. It may be beneficial to evaluate the optimism levels of the patients and to use LOT in order to help patient selection in SRP and to prevent possible patient-based and medicolegal problems.

Keywords: Optimism; patient satisfaction; rhinoplasty

Rıza Gökçer Tulacı¹,
Hasan Çanakçı²

¹ Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı

² Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kulak Burun Boğaz Baş Boyun
Cerrahisi Anabilim Dalı

Geliş/Received : 27.02.2023

Kabul/Accepted: 23.07.2023

DOI: 10.21673/adoloklin.1256682

Corresponding author/Yazışma yazarı

Rıza Gökçer Tulacı

Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve
Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, 10440, Balıkesir, Türkiye.
E-posta: gokcertulaci@gmail.com

ORCID

Rıza Gökçer Tulacı: 0000-0003-2113-5855
Hasan Çanakçı: 0000-0001-7047-0081

GİRİŞ

Septorinoplasti (SRP) burnun görünümünü ve fonksiyonunu iyileştirmek amacı ile yapılan, yüzün yapı ve görünümü üzerine önemli etkiye sahip olan karmaşık bir kozmetik cerrahi prosedürdür. SRP'de her bireyin kendine has bir burun şekline sahip olması, bireylerin ameliyat motivasyonlarının birbirinden farklı olması, burun yapısındaki patolojilerin geniş bir spektrumda dağılması ve kişilerin estetik algı ve beklenti düzeylerinin sübjektif olması ameliyat başarısını ve hasta tatminini doğrudan etkilemektedir. Dolayısı ile SRP, operasyon başarısının cerrah ve hasta perspektifinden değerlendirilebilmesi, operasyon başarısı ve hasta memnuniyetinin öngörülebilmesi açısından en karmaşık ve zorlu cerrahilerden birisidir (1).

SRP'de cerrahi başarıyı ve hasta memnuniyetini etkileyen faktörler hastaya ait faktörler ve cerraha ait faktörler olarak iki kategori halinde sınıflandırılabilir. Hastanın yapısal psikolojik özellikleri, hastanın burundaki problemin derecesi, bu problemi algılayışı ve değerlendirme biçimi, hastanın genel olarak olaylara ve durumlara karşı sahip olduğu iyimser ya da kötümser bakış açısı ve hastanın ameliyatla ilgili beklentisi hastaya ait faktörlerdir (2).

İyimserlik pozitif psikolojinin temel kavramlarından ve yaşamdaki zorluklara ve engellemelere rağmen genel olarak hayatta her şeyin iyi gideceğine yönelik olumlu beklenti eğilimi içinde olma şeklinde tanımlanır (3). İyimserlik motivasyon ve baş etme davranışını etkileyerek iyilik halinin oluşmasına aracılık eden önemli bir mizaç özelliğidir (4). İyimserlik/kötümserlik gibi yapısal özellikler psikolojik ve fiziksel sağlık açısından da kritik kavramlardır (5,6). İyimserlik ile depresyon, anksiyete, öznel iyi oluş ve beden imajı arasında ilişki olduğu saptanmıştır. İyimserlik düzeyinin yükselmesi daha olumlu beden imajı ve daha yüksek öznel iyi oluş ile ilişkilidir (7-10). İyimserlik, beden imajı ve öznel iyi oluş arasındaki bu ilişki iyimserliğin kişilerin bedenlerinin görünümü ile ilgili algıları ve değerlendirmeleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (7,8).

SRP'de hastanın psikolojik durumu ve ameliyat sonrası hasta memnuniyeti arasındaki ilişki uzun yıllardır incelenmektedir. Konu ile ilgili çalışmaların çoğunluğu çeşitli ruhsal patolojileri olan bireyler ile ilişkilidir. Bu çalışmalarda vücut dismorfik bozukluğuna sahip olma-

nın, depresyon nedeni ile tedavi görmenin, kişilerde alkol kullanım bozukluğu bulunmasının ve bireyin sosyal ilişkilerinin zayıf olmasının hasta memnuniyetsizliğinin öngörücüleri olduğu bildirilmiştir (11,12). Çeşitli ruhsal hastalık tanılarına sahip olan bu bireyler SRP nedeni ile başvuran hastaların küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Oysaki SRP isteğiyle polikliniğe başvuran kişilerin çoğunun tanı almış bir psikiyatrik hastalığı bulunmamaktadır (13). Ruhsal hastalıkları olan kişiler ile ilgili çalışmalardan elde edilen veriler, psikiyatrik bir hastalığı olmayan bu geniş popülasyonun kendi bedenleri ve dış görünüşleri ile ilgili algılamaları ve değerlendirmelerinin sahip oldukları çeşitli psikolojik özellikler ile olan ilişkisi hakkında bilgi sağlamamaktadır. Özellikle hastaların psikolojik özelliklerinin post-operatif hasta memnuniyeti üzerine olabilecek potansiyel etkileri dikkate alındığında hastaların preoperatif olarak iyimserlik düzeylerinin değerlendirilmesi hasta seçiminde göz önünde bulundurulabilecek önemli bir parametre olabilir.

Bu çalışmada herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan hastaların iyimserlik düzeylerinin, cerrahi olarak başarılı kabul edilen SRP sonrasında hasta memnuniyeti üzerine olan etkilerinin ve hastaların iyimserlik düzeylerinin preoperatif değerlendirilmesinin hasta seçiminde faydalı bir araç olup olmayacağına araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın hipotezi iyimserlik düzeyi ile hasta memnuniyeti arasında ilişki olacağı ve iyimserlik düzeyi yükseldikçe memnuniyet derecesinin artacağıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmaya üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu kulak burun boğaz ve baş boyun cerrahisi kliniğinde, 18-65 yaş aralığında, çalışma için gönüllü olan ve 1 Ocak- 31 Aralık 2021 tarihleri arasında açık teknik SRP yapılan 98 hasta dahil edildi. Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (karar numarası: 2022/48, tarih:30.03.2022) etik kurul onayı alındı. Çalışma için bilgileri kullanılmış olan hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonundaki gerekliliklere uygun olarak gerçekleştirildi.

Daha önce SRP operasyonu geçirmiş olmak, geçirilmiş nazal ve/veya paranazal sinüs malignitesi ol-

mak, fasiyal anomaliye sahip olmak (örneğin: yarı dudak), cerrahisinde osteotomi yapılmamış olmak, nazal aks deviasyonu bulunmak, saddle nose deformitesi olmak, tanı almış bir psikiyatrik hastalığa sahip olmak, herhangi bir psikotrop ilaç kullanmak dışlama kriteri olarak belirlendi.

Cerrahi yetersizliğin çalışma sonucunu etkilemesini önlemek ve cerrahi başarının standardizasyonu amacıyla Baykal B. ve arkadaşlarının daha önce kullanmış oldukları yöntem (hastaların preoperatif ve postoperatif 6. ayda çekilmiş olan fotoğrafları değerlendirilip, postoperatif fotoğraflarında nasion (A) ve nazal tip (B) arasında çekilen çizginin üzerinde hump kalmış olan hastalar yetersiz hump rezeksiyonu olarak değerlendirilmiş ve başarısız cerrahi olarak kabul edilmiştir) cerrahi başarı kriteri olarak kullanıldı (14). Cerrahi olarak başarısız olduğu kabul edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı (2,14). İşaretleme örneği Resim 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Üç kişi daha önce SRP geçirmişti, 16 kişide nazal aks deviasyonu vardı, 1 kişi osteotomi yapılmadan opere edilmişti, 3 hasta başarısız cerrahi olarak değerlendirildi, 3 kişinin tanı almış bir psikiyatrik hastalığı vardı ve psikotrop ilaç kullanıyordu. Dışlama kriterlerini karşılayan 26 hasta çalışma dışı bırakıldı ve çalışma 72 hasta ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara rinoplastide tecrübeli aynı cerrah tarafından açık teknik ile yapısal septorinoplasti uygulandı. Tüm hastaların osteotomileri; manuel mikro testere kullanılarak transvers osteotomi ve kılavuzlu lateral osteotom kullanılarak low-to-low lateral osteotomi yöntemi ile yapıldı. Tüm hastalara silikon, oluklu nazal splint koyuldu. Hastalar bir gece hospitalize edilerek, post-operatif birinci gün taburcu edildi. Hastaların tamponları 1. hafta çekilip birinci, ikinci ve altıncı ay rutin kontrolleri yapıldı.

Hastaların demografik ve medikal bilgileri ve kliniğimizde hasta takiplerinde rinoplasti hastalarına rutin olarak uygulanmakta olan Rinoplasti Sonuç Değerlendirme Anketi (RSDA) ve Yaşam Yönelim Testi (YYT) anketleri hasta takip kartlarından elde edildi. Hasta memnuniyetini ölçmek için Rinoplasti Sonuç Değerlendirme (RSDA) anketi (preoperatif ve postoperatif 6. ayda doldurulan) ve hastaların iyimserliğini ölçmek için de Yaşam Yönelim testi (YYT) kullanıldı.

Ölçüm araçları

Yaşam yönelimi testi

Bireylerin iyimserliğini ölçmek amacıyla 1987 yılında Scheier ve Carver tarafından geliştirilmiştir (15). Türkçeye uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise 1991 yılında Aydın ve Tezer tarafından yapılmıştır ve ölçeğin Türk popülasyonunda kullanılabilir psikometrik niteliklere sahip olduğu bildirilmiştir (16). Ölçek 12 maddeden oluşmaktadır. Beşli likert tipi öz bildirim tarzı bir ölçektir ve her bir madde; kesinlikle katılmıyorum (0 puan)-katılmıyorum (1 puan)-kararsızım (2 puan)-katılıyorum (3 puan)-kesinlikle katılıyorum (4 puan) şeklinde yanıtlar içermektedir. 4 madde dolgu maddesidir ve puanlamaya katılmamaktadır. Ölçekten alınabilecek puan 0 ile 32 arasındadır. Ölçekten alınan puan yükseldikçe iyimserliğe veya yaşama yönelik daha olumlu bir bakış açısına, puan azaldıkça kötümserliğe veya yaşama yönelik daha olumsuz bir bakış açısına sahip olunduğuna işaret etmektedir (15,16).

Rinoplasti sonuç değerlendirme anketi (RSDA)

RSDA anketi, SRP yapılan hastalarda hasta memnuniyetinin değerlendirilmesi için kullanılır. Burnun şekli ve fonksiyonu hakkında bireyin düşünceleri, burnun şeklinin kişinin yaşamının farklı alanları üzerindeki etkileri, diğer insanların bireyin burnu hakkındaki görüşleri ile ilgili bireyin kendi yorum ve değerlendirmeleri ve bireyin burun ameliyatı olma hakkındaki görüşlerini içeren altı sorudan oluşur. RSDA, SRP cerrahi sonuç değerlendirmesi için yeterli büyüklükte tekrar test, güvenilirlik ve iç tutarlılık skorlarını içeren psikometrik özelliklere sahiptir. RSDA'nın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Çelik ve Altıntaş (17) tarafından yapılmıştır. Her soru 0-4 arasında puanlanır. Sıfır ile 24 aralığındaki total skor 24'e bölünür, 100 ile çarpılır ve sıfır ile 100 arasında bir skor elde edilir. Toplam puan yükseldikçe hastanın operasyon sonucu ile ilgili memnuniyeti de o derece yüksek olur (18,19).

Güç analizi

Daha önce benzer metodolojiyi kullanan çalışma bulunamaması nedeni ile güç analizi yapabilmek için etki büyüklüğünü belirleyebilmek amacıyla 10 katılımcı ile pilot çalışma yapıldı ve Yaşam yönelim testi ile Rinoplasti sonuç değerlendirme anketi puanları arasındaki

ilişki hesaplandı ($r=0,642$). Hesaplanan korelasyon katsayısına göre etki büyüklüğü üzerinden örneklem büyüklüğü tahmin edilmeye çalışıldı. Bu çalışmadan elde edilen tanımlayıcı istatistiklere dayalı olarak yapılan güç analizi sonucunda, %80 güç ve %5 I. tip hata koşulları altında, Yaşam yönelim testi ve Rinoplasti sonuç değerlendirme anketi arasında istatistiksel olarak anlamlılığının tespit edilebilmesi için gereken hasta sayısının en az 16 olduğu tespit edildi. Çalışma sonrasında kullanılan tüm veriler ile çalışmanın gücü hesaplandı, 72 hastadan oluşan örneklem büyüklüğü, %5 tip I hata ile güç ($1-\beta$) %99 bulundu. Örneklem büyüklüğünü ve çalışmanın gücünü hesaplamak için G* Power Software 3.1.9.4 versiyon (A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences) programı kullanıldı.

İstatistik

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package For Social Sciences for Windows version 26.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama (\pm) standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin analizi Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,050$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma 72 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların yaş ortalaması $28,7 \pm 9,8$ idi. Hastaların 43'ü (%59,7) kadın, 29'u (%40,3) erkek idi. Hastaların çeşitli sosyodemografik ve klinik verileri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik ve klinik verileri

S= 72	Ort \pm SS/ S (%)
Yaş (yıl)	28,7 \pm 9,8
Cinsiyet	
Kadın	43 (59,7)
Erkek	29 (40,3)
Medeni durum	
Evli	45 (62,5)
Bekâr /boşanmış	27 (37,5)
Eğitim durumu/yıl	10,9 \pm 3,5
YYT	17,9 \pm 4,6

S: sayı, ort: ortalama, SS: standart sapma, %: yüzde, YYT: yaşam yönelim testi

Tablo 2. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası RSDA puanlarının karşılaştırılması

S= 72	Ameliyat öncesi Ort \pm SS	Ameliyat sonrası Ort \pm SS	p*
RSDA	35,7 \pm 3,6	81,4 \pm 3,9	<0,001

S: sayı, ort: ortalama, SS: standart sapma, RSDA: Rinoplasti sonuç değerlendirme anketi. %: yüzde, *: Wilcoxon işaretli sıralar testi. p: Wilcoxon işaretli sıralar testinin anlamlılık değeri (istatistiksel anlamlılık düzeyi; $p<0,05$).

Hastaların ameliyat öncesi uygulanan RSDA puan ortalaması $35,7 \pm 3,6$ ve ameliyat sonrası uygulanan RSDA puan ortalaması $81,4 \pm 3,9$ idi.

Septorinoplasti sonrası hasta memnuniyetinin değerlendirilmesi amacıyla preoperatif ve postoperatif RSDA puan ortalamaları karşılaştırıldı. Preoperatif ve postoperatif puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Hastaların iyimserlik düzeyi ve postoperatif hasta memnuniyeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla hastaların YYT puan ortalamaları ile RSDA puan ortalamaları arasında korelasyon analizi uygulandı. İyimserlik (YYT) puanı ile postoperatif RSDA

Tablo 3. RSDA puan ortalamaları ve YYT puan ortalamaları arasındaki korelasyon analizi sonuçları

		RSDA öncesi	RSDA sonra	YYT skoru
RSDA öncesi	r	1	0,087	0,158
	p		0,465	0,627
RSDA sonra	r	0,087	1	0,646*
	p	0,465		0,000
YYT skoru	r	0,158	0,646*	1
	p	0,627	0,000	

RSDA: Rinoplasti sonuç değerlendirme anketi, YYT: Yaşam yönelim testi, r: Spearman korelasyon katsayısı, p: Spearman korelasyon testinin anlamlılık değeri, istatistiksel anlamlılık düzeyi: $p<0,05$, *: $p<0,001$, RSDA önce: Ameliyat öncesi Rinoplasti sonuç değerlendirme anketi skoru, RSDA sonra: Ameliyat sonrası Rinoplasti sonuç değerlendirme anketi skoru

sonuçları arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı korelasyon (ilişki) saptandı ($r:0,646$, $p<0,001$) (Tablo 3).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada SRP yapılan hastalarda iyimserlik düzeyi ile operasyon sonrası hasta memnuniyeti arasındaki ilişki araştırıldı. İyimserlik düzeyi ile hasta memnuniyeti arasında pozitif yönlü ilişki olduğu bulundu. Hastaların iyimserlik düzeyleri yükseldikçe SRP sonrasıdaki memnuniyet oranları artıyordu.

Yüz estetiği ile ilişkili kozmetik ve cerrahi işlemler sık olarak yapılmaktadır ve sıklığı giderek artmaktadır. SRP yüz estetiği ile ilgili en sık uygulanan cerrahi işlemlerden birisidir. SRP'de estetik ve fonksiyonel olarak başarılı bir sonuç elde etmenin yanı sıra hasta memnuniyetinin sağlanması da öncelikli amaçlardır. Ancak SRP'de hasta ve hekimin ameliyatın başarısı ve ameliyatla ilişkili memnuniyet hakkındaki değerlendirmeleri her zaman paralel olmamaktadır. Cerrah her ne kadar anatomik ve estetik kriterlere bakarak operasyonun başarılı olduğunu belirtse de hasta memnuniyeti sağlanamadığında başarılı bir operasyondan söz etmek oldukça zordur (20). Ayrıca SRP'de iyi cerrahi sonuçlara rağmen tatmin oranı düşük olan önemli oranda hasta bulunmaktadır (21). Dolayısı ile operasyon başarısı ve hasta memnuniyetinin sağlanması açısından cerrahi uygulama ve müdahaleler yanında operasyon başarısı üzerinde etkisi olan hastaya bağlı faktörlerin de göz önünde bulundurulması çok önemlidir (20).

SRP'de hasta memnuniyetine etki eden ve hastaya bağlı olan faktörlerden birisi de hastaların psikolojik özellikleridir (22). SRP gibi estetik kaygının ön planda olduğu cerrahilerde hastaların psikolojik yapı ve özelliklerinin hasta memnuniyetine etkisi kozmetik olmayan cerrahilere göre çok daha belirgindir (23). SRP uygulanan ve herhangi bir ruhsal hastalığı olmayan benzer bir popülasyon ile yapılan ve hastaların psikolojik özellikleri ve hasta memnuniyeti ilişkisini araştıran bir çalışmada sosyal görünüşleri ile ilgili kaygıları yüksek olan hastaların memnuniyet oranlarının düşük olduğu bulunmuştur (2). Bu açılarından değerlendirildiğinde septorinoplasti öncesi hastaların psikolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ve belirgin psikopa-

tolojisi olan bireylerin ya da bir psikiyatrik hastalığa sahip olmasa bile cerrahi sonrası hasta memnuniyetini etkileyebilecek çeşitli yapısal psikolojik özellik barındıran hastaların tanınması ve dışlanması hasta memnuniyetini artırmak ve medikolegal sorunlara engel olabilmek amacıyla önerilmektedir (2,20,23,24). Fakat SRP öncesinde hastaların psikolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ve buna göre hasta seçiminin yapılabilmesine imkân sağlayan, günlük pratikte kullanılan ve standardize edilmiş bir yöntem yoktur. Ayrıca SRP ile ilgilenen cerrahlar hastaların psikolojik durumlarının değerlendirilmesi ile ilgili özel bir eğitim almamıştır ve çoğunlukla ameliyat öncesi hastaların psikolojik durumlarının ve özelliklerinin incelenmesi için ekstra bir zaman ayıramamaktadır. Dolayısıyla, özellikle estetik nedenlerle yapılacak cerrahilerden önce operasyonun başarısı, hasta memnuniyeti ve operasyon sonrasında cerrah ile hasta arasındaki ilişkiyi olumsuz etkileyebilecek psikolojik niteliklere sahip olan hastaların tanınabilmesi amacıyla pratik ölçme araçlarının kullanımı postoperatif dönemde ortaya çıkabilecek hasta nedenli sorunların engellenebilmesi bakımından faydalı olabilir (2,24). YYT kolay uygulanan, pratik ve günlük rutinde kullanılacak niteliklere sahip bir ölçektir ve SRP öncesi bu amaçla kullanılabilir.

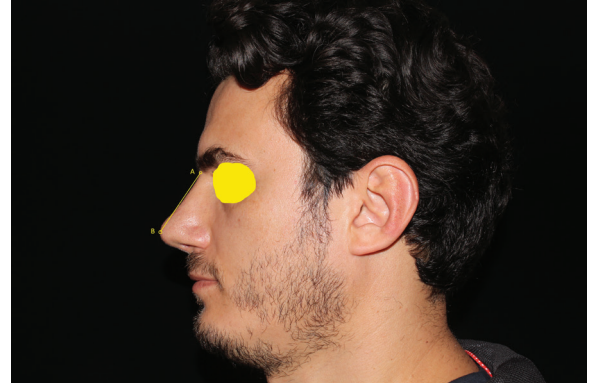
Çalışmamızda herhangi bir ruhsal hastalığı olmayan ve psikiyatrik ilaç tedavisi kullanmayan hastaların iyimserlik düzeylerinin operasyon sonrası hasta memnuniyetine olan etkisi araştırıldı. SRP'de hasta memnuniyeti ve hastanın psikolojik durumu ile ilişkili araştırmalar depresyon, anksiyete bozukluğu, vücut dismorfik bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk başta olmak üzere herhangi bir ruhsal hastalık tanısına sahip bireyler ile ilgili sonuçları içeren verileri ortaya çıkarmıştır. Mevcut verilerde bu hastalıklara sahip olmanın SRP'de düşük hasta memnuniyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22). Ancak SRP amacı ile başvuran hastaların büyük bir çoğunluğunun herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmamaktadır (13). SRP için başvuran bireylerin çoğunluğunu oluşturan bu hastaların çeşitli psikolojik yapısal özelliklerinin değerlendirilmesi hasta seçimi için işlevsel sonuçlar sağlayabilir. Nitekim çalışmamızda da iyimserlik düzeyinin yüksekliğinin daha yüksek hasta memnuniyet oranları ile ilişkili olduğu bulundu. Çalışmamızın sonuçları bu açıdan da önemlidir. Ayrıca beden dismorfik bozuk-

luğu, psikotik bozukluk, madde kullanım bozukluğu gibi ruhsal hastalığı olan bireylerin dışlandığı bir çalışmada dış görünüşü ile ilgili irrasyonel inanışlara sahip olmanın ve yüksek kaygı düzeyinin SRP'de hasta memnuniyeti üzerine etki edebileceği ve operasyon öncesi psikolojik özelliklerin değerlendirilmesini içeren multidisipliner bir yaklaşımın hasta memnuniyetinde artış sağlayabileceği bildirilmiştir (25). Böylece, SRP olmak amacıyla başvuran hastaların psikolojik niteliklerinin değerlendirilmesi ve bu değerlendirme sürecinde standart ve pratik bir metodolojinin kullanılması faydalı ve kolaylaştırıcı olabilir.

İyimser bireyler durum ve olayların daha uygun ve olumlu yönlerine odaklanma eğilimindedirler (26). İyimserlik/ kötümserlik gibi yapısal psikolojik ve bilişsel özellikler bireylerin hastalık belirtileri ile başa çıkmaları ve semptomlarını değerlendirmeleri üzerinde önemli role sahiptir (27). Ayrıca iyimserlik kişilerin bedenleri ve/veya beden parçaları ile ilgili kendi değerlendirmeleri şeklinde tanımlanan beden imajı ile de ilişkilidir. İyimser bireyler genel olarak daha olumlu beden imajına ve daha yüksek öznel iyilik haline sahiptirler (7-10). Bu nedenle bireylerin iyimserlik düzeyleri kendi bedenleri ya da bedenlerinin bir parçası ile ilgili algılarını, değerlendirmelerini ve beğenilerini de etkileyebilir. Ancak erişebildiğimiz kadarı ile SRP hastalarında operasyon memnuniyeti ile iyimserlik arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Konu ile ilişkili olabilecek tek çalışma blefaroplasti, yüz germe, mohs rekonstrüksiyonu, rinoplasti ve bunların kombinasyonlarının yapıldığı hastalarından oluşan karışık bir örneklem ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada tüm hastaların sonuçları topluca değerlendirmeye alınmış ve çalışma esnasında ruhsal hastalık nedeni ile psikiyatrik tedavisi devam eden bireyler çalışmadan dışlanmadan değerlendirme yapılmıştır. Çalışma sonucunda iyimserlik düzeyi yüksek olan hastaların operasyondan memnuniyet derecelerinin istatistiksel olarak anlamlı boyuta ulaşmasa da daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Sonucun istatistiksel olarak anlamlı boyuta ulaşmaması katılımcı sayısının yetersizliği ile ilişkilendirilmiş ve daha geniş örneklemle çalışmanın tekrarlanması önerilmiştir (27). Bizim çalışmamız sadece SRP yapılan hastalardan oluşmaktadır, geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü ve değerlendirme esnasında psikotrop ilaç tedavisi devam eden tüm



Resim 1. Ameliyat öncesinde nasion, nazal tip ve aralarındaki çizgi hattı



Resim 2. Ameliyat sonrası 6. ayda operasyon başarısının değerlendirilmesi için kullanılan yöntemi gösteren nasion, nazal tip ve aralarındaki çizgi hattı.

hastalar dışlanmıştır, karıştırıcı olabilecek faktörler ortadan kaldırılmaya çalışılmış ve daha net bir sonuç elde edilmiştir.

İyimserliğin ruh sağlığı üzerindeki etkileri ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda, iyimserlik ve ruhsal bozukluklar arasında negatif yönlü ilişki olduğu bildirilmiştir (9,28,29). İyimserlik düzeyi yüksek olan bireylerin duygusal kararlılık ve stabilite düzeyleri yüksek, nevrotik ve psikotik ruhsal belirtilere eğilim düzeyleri düşüktür (30). SRP gibi kozmetik işlemlerde ameliyat olan kişilerin burunlarındaki ve görünüşlerindeki değişimlere ve ortaya çıkacak iyi ya da kötü yöndeki cerrahi sonuçlara vereceği ruhsal ve davranışsal reaksiyonlar ve bununla ilişkili olarak da hasta memnuniyeti hastaların iyimserlik düzeylerinden etkilenebilir. Ayrıca SRP öncesi yapılacak değerlendirmede iyimserlik düzeyinin çok düşük olması kişide mevcut olabilecek komorbid ruhsal bozuklukların fark edilmesi açısından cerrahlar için bir uyarıcı işaret niteliği taşıyabilir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Kısıtlılıklarından bir tanesi çalışmanın retrospektif dizaynıdır. Diğer bir kısıtlılık hastaların herhangi bir psikiyatrik hastalıklarının olup olmadığının yapılandırılmış psikiyatrik görüşme olmadan tıbbi kayıtlar, psikotrop ilaç kullanımı ve anemnez bilgileri doğrultusunda tespit edilmiş olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise Yaşam Yönelim Testi'nin kesme değeri olmaması nedeniyle hasta seçimi için net bir puan önerememiş olmamızdır. Bu ölçek ile yapılacak psikometrik ve istatistiksel yeni çalışmalarda kesme değerinin tespit edilmesi ölçeğin klinik pratikte kullanımını kolaylaştıracak ve daha işlevsel hale getirebilecektir. Bunun yanında çalışmamıza sadece hump deformitesi ile ilişkili nazal deformitesi olan hastaların dahil edilip nazal aks deformitesi, semer burun deformitesi gibi diğer nazal deformitesi olan hastaların dahil edilmemesi kısıtlayıcı diğer bir faktör gibi görünse de bu şekilde bir metodoloji izlenmesindeki amaç başarısı hem hastanın burundaki patolojiden hem de cerrahi sonuç, kişisel beğeni ve beklentiler gibi birçok faktörden etkilenebilecek olan bir operasyonda hastanın burnundaki patolojinin homojenize edilerek cerrahi başarısının standardize edilebilmesi ve hasta ile ilişkili olan faktörlerin daha etkili bir şekilde değerlendirilmesidir. Çalışmadaki kısıtlılıklardan bir diğeri ise başarının yanında cerrahi başarısızlığı da hump rezeksiyonu kriterine ilaveten birden çok faktörü eş zamanlı olarak değerlendirilebilecek bir başarısızlık kriterinin kullanılmamış olmasıdır. Daha büyük örneklem ile yapılacak sonraki çalışmalar iyimserliğin SRP'de hasta memnuniyeti üzerine etkisi ile ilgili sonuçlarımızı destekleyici ya da yeni ve ek veriler sağlaması açısından faydalı olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda iyimserlik düzeyi yüksek olan bireylerin ameliyat sonrası memnuniyetlerinin daha fazla olduğu saptandı. Estetik beklenti ve hasta memnuniyetine dayalı olarak yapılabilen SRP gibi bir ameliyatta başarılı bir cerrahi süreç sonrasında gelişebilecek hasta bazlı bir memnuniyetsizlik hem hasta hem cerrah açısından yıpratıcı bir sürece yol açabilmektedir. Çalışmamızın sonuçları dikkate alındığında SRP yapılacak hastaların ameliyat öncesi muayenede iyimserlik düzeylerinin de değerlendirilmesinin hasta seçimi açısından ve operasyon sonrasındaki hasta memnuniyetinin öngörülmesinde fayda sağlayabilir. Ayrıca pratik uygulamada operasyon ön-

cesi zaman kısıtlılığı, bu konuda yeterli farkındalığın olmaması ve cerrahların hastaların psikolojik özelliklerini değerlendirme üzerine spesifik bir eğitim almamış olmaları nedenleri ile hasta seçimine, ameliyat sonrası hasta memnuniyeti yüksek olan hastaları belirlemeye, hastaların psikolojik özellikleri kaynaklı olası problemlerin önüne geçmeye ve olası medikolegal sorunları önlemeye yardımcı olabilmesi açısından, kısa ve pratik bir test olan YYT'nin kullanılarak bireylerin iyimserlik durumlarının tespit edilmesi gündelik rutinde faydalı olabilir.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Cingi C, Eskiizmir G. Deviated nose attenuates the degree of patient satisfaction and quality of life in rhinoplasty: a prospective controlled study. *Clin Otolaryngol.* 2013;38(2):136-41.
2. Tulacı KG, Arslan E. Septorinoplasti Yapılan Hastalarda Sosyal Görünüş Kaygısının Hasta Memnuniyetine Etkisinin Araştırılması. *KBB-Forum.* 2020;19(3):318-23.
3. Scheier MF, Carver CS. Effects of optimism on psychological and physical well-being: Theoretical overview and empirical update. *Cognit Ther Res.* 1992;16(2):201-28.
4. Harju BL, Bolen LM. The effects of optimism on coping and perceived quality of life of college students. *J Soc Behav Pers.* 1998;13(2):185.
5. Rasmussen HN, Scheier MF, Greenhouse JB. Optimism and physical health: A meta-analytic review. *Ann Behav Med.* 2009;37(3):239-56.
6. Scheier MF, Carver CS, Bridges MW. Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test. *J Pers Soc Psychol.* 1994;67(6):1063.
7. Sandoval EL. (2008). Secure attachment, self-esteem, and optimism as predictors of positive body image in women (unpublished Phd thesis). Texas A&M University, Texas.
8. Cash TF, Jaktatdar TA, Williams EF. The Body Image Quality of Life Inventory: Further validation with college men and women. *Body Image.* 2004;1(3):279-87.
9. Applebaum AJ, Stein EM, Lord-Bessen J, Pessin H, Rosenfeld B, Breitbart W. Optimism, social support, and

- mental health outcomes in patients with advanced cancer. *Psycho-oncology*. 2014;23(3):299–306.
10. Eryılmaz A, Atak H. Ergen Öznel İyi Oluşunun Öz Saygı Ve İyimserlik Eğilimi İle İlişkisinin İncelenmesi. *Elektron Sos Bilim Derg*. 2011;10(37):170–81.
 11. Hessler JL, Moyer CA, Kim JC, Baker SR, Moyer JS. Predictors of satisfaction with facial plastic surgery: results of a prospective study. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12(3):192–6.
 12. Picavet VA, Gabriëls L, Grietens J, Jorissen M, Prokopakis EP, Hellings PW. Preoperative symptoms of body dysmorphic disorder determine postoperative satisfaction and quality of life in aesthetic rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(4):861–8.
 13. Slator R, Harris DL. Are rhinoplasty patients potentially mad? *Br J Plast Surg*. 1992;45(4):307–10.
 14. Baykal B, Erdim I, Kayhan FT, Oghan F. Comparative analysis of nasal deformities according to patient satisfaction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(3): 603.e1-603.e7.
 15. Scheier MF, Carver CS. Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychol*. 1985;4(3):219–47.
 16. Aydın G, Tezer E. İyimserlik, sağlık sorunları ve akademik başarı ilişkisi. *Psikol Derg*. 1991;7(26):2-9.
 17. Çelik M, Altıntaş A. The turkish version of the rhinoplasty outcomes evaluation questionnaire: validation and clinical application. *Balkan Med J*. 2019;36(2):129.
 18. Alsarraf R, Larrabee WF Jr, Anderson S, Murakami CS, Johnson CM Jr. Measuring cosmetic facial plastic surgery outcomes: a pilot study. *Arch Facial Plast Surg*. 2001;3(3):198-201.
 19. Alsarraf R. Outcomes research in facial plastic surgery: a review and new directions. *Aesthetic Plast Surg*. 2000;24(3):192–7.
 20. Başer E. (2011). Açık Teknik Septorinoplasti Yapılan Olgularda Hasta Memnuniyetinin Değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). T.C. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul.
 21. Andretto Amodeo C. The central role of the nose in the face and the psyche: review of the nose and the psyche. *Aesthetic Plast Surg*. 2007;31(4):406-10.
 22. Herruer JM, Prins JB, van Heerbeek N, Verhage-Damen GWJA, Ingels KJAO. Negative predictors for satisfaction in patients seeking facial cosmetic surgery: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(6):1596-605.
 23. Gökçe Kütük S, Arıkan OK. Evaluation of the effects of open and closed rhinoplasty on the psychosocial stress level and quality of life of rhinoplasty patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019;72(8):1347-1354.
 24. Kucur C, Kuduban O, Ozturk A, et al. Psychological Evaluation of Patients Seeking Rhinoplasty. *Eurasian J Med*. 2016;48(2):102-106.
 25. Yıgman F, İnan S. Relationship between the beliefs on social appearance, anxiety, and intolerance of uncertainty in rhinoplasty patients. *Ann Clin Anal Med*. 2022;13(03):340–4.
 26. Seligman MEP. (2006), *Learned optimism: How to change your mind and life*. Wintage books. New York
 27. Hessler JL, Moyer CA, Kim JC, Baker SR, Moyer JS. Predictors of satisfaction with facial plastic surgery: results of a prospective study. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12(3):192-6.
 28. McIntosh BJ, Stern M, Ferguson KS. Optimism, coping, and psychological distress: Maternal reactions to NICU hospitalization. *Child Heal Care*. 2004;33(1):59–76.
 29. Huffman JC, Boehm JK, Beach SR, Beale EE, DuBois CM, Healy BC. Relationship of optimism and suicidal ideation in three groups of patients at varying levels of suicide risk. *J Psychiatr Res*. 2016;77:76-84.
 30. Gençoğlu C. (2006). Üniversite öğrencilerinin iyimserlik düzeyleri ile kişilik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). TC. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Samsun.

Hibrit eğitim modelinde eğitim ve öğretime devam fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümü öğrencilerinde öğrenme sürecini etkileyen faktörlerin öğrenci bakış açısı ile değerlendirilmesi



Evaluation of the factors affecting the learning process of the physiotherapy and rehabilitation department students' continuing education and training in the hybrid education model from the student's perspective

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sağlık eğitimi alanında giderek yaygınlaşan hibrit eğitim modeli ile eğitime devam eden fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümü öğrencilerinin öğrenme sürecini etkileyen faktörleri kendi bakış açıları ile değerlendirmektir.

Yöntemler: Çalışmaya 18-25 yaş aralığında, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümünde, hibrit eğitim modeli ile eğitim öğretime devam eden ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan öğrenciler dahil edildi. Öğrenme sürecini etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla yazarlar tarafından hazırlanan 28 sorudan oluşan anket formu kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 12 farklı üniversitede Fizyoterapi ve Rehabilitasyon eğitimine devam eden 388 (%80,66) kadın, 93 (%19,33) erkek olmak üzere toplam 481 öğrenci katıldı. Öğrencilerin 127'si (%26,4) 1. sınıf, 60'ı (%12,5) 2. sınıf, 132'si (%27,4) 3. sınıf ve 162'si (%33,7) 4. sınıfta eğitim öğretime devam ediyordu. Öğrencilerin, yüz yüze derslerde, online derslere göre hiç bilmedikleri konuları daha kolay ve kalıcı şekilde öğrendikleri, videolar ile yaptıkları sık ve bol tekrarların öğrenme üzerinde kalıcılık yarattığı belirlendi. Yüz yüze yapılan uygulamalı derslerde, öğretim elemanı tarafından zamanında sağlanan geribildirimlerin öğrenme üzerinde kolaylaştırıcı etki sağladığı görüldü. Arkadaşları ile birlikte oluşturdukları sosyal ortamların öğrenme sürecini desteklediği, derslere katılım zorunluluğu bulunmamasının öğrenme sürecinde kolaylaştırıcı etkiye sebep olduğu görüldü. Ders sırasında kullanılan görsel materyallerin yanı sıra, online dersler sırasında dersi anlatan öğretim elemanının kamerasının açık, sesinin net olmasının ve pozitif ifade ile dersi anlatmasının öğrencilerin konuyu öğrenmeleri üzerinde olumlu katkısı olduğu belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda, hibrit eğitim modelinin öğrencilerin öğrenme süreci üzerinde kolaylaştırıcı pek çok faktörü bünyesinde barındırdığı, sağlık bilimleri alanında kullanılmasının öğrenme sürecine olumlu katkılar sağladığı görülmektedir. Öğrencilerin bakış açılarına göre öğrenme sürecine olumlu yönde katkı veren yaklaşımların benimsenerek, mevcut uygulamalarda gerekli stratejilerin geliştirilerek, ilerleyen dönemlerde bu stratejilerin etkinliğini araştıran çalışmaların planlanmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akademik eğitim, etkileşimli eğitmen, öğrenme, sağlık eğitimi, uzaktan eğitim

Abstract

Aim: This study aims to evaluate the factors affecting the learning process of the physiotherapy and rehabilitation department students who continue their education with the hybrid education model, which is becoming increasingly widespread in the field of health education, from their perspectives.

Methods: Students between 18 and 25 who continued their education in the Physiotherapy and Rehabilitation department with the hybrid education model and volunteered to participate in the study were included. The authors created a questionnaire consisting of 28 questions to evaluate the learning process factors.

Results: Of 481 students, 388 (80.66%) women and 93 (19.33%) men, who continue their Physiotherapy and Rehabilitation education at 12 different universities, participated in the study. There are 127 (26.4%) students in the 1st grade, 60 (12.5%) in the 2nd grade, 132 (27.4%) in the 3rd grade, and 162 (33.7%) in the 4th grade. It has been determined that the students learn subjects they have never known before in face-to-face lessons more quickly and permanently. The frequent and abundant repetitions they made with videos create permanence in learning. In the face-to-face applied lessons, it was concluded that the timely feedback provided by the instructor had a facilitating effect on learning. It was determined that the social environments they created with their friends supported the learning process, and the absence of an obligation to attend the classes facilitated the learning process. In addition to the visual materials used during the lesson, it was determined that the lecturer's camera, clear voice, and positive expression during the online lessons contributed positively to the student's learning of the subject.

Conclusion: As a result of this study, it was determined that the hybrid education model contains many factors that facilitate the student's learning process and can be preferred in the field of health sciences provides positive contributions to the learning process. It is thought that it is important to plan studies investigate the effectiveness of these strategies in the future, by adopting approaches that contribute positively to the learning process according to the students' perspectives, developing the necessary strategies in current practices.

Keywords: Academic training, distance education, health education, interactive tutorial, learning

Sabiha Bezgin¹,
Kamile Uzun Akkaya²,
Bülent Elbasan²

¹ Hatay Mustafa Kemal
Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Fizyoterapi ve
Rehabilitasyon Bölümü

² Gazi Üniversitesi, Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi
ve Rehabilitasyon Bölümü

Geliş/Received : 24.05.2022

Kabul/Accepted: 11.05.2023

DOI: 10.21673/adoluklin.1120964

Yazışma yazarı/Corresponding author

Sabiha Bezgin

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve
Rehabilitasyon Bölümü, Hatay, Türkiye.
E-posta: sabihashilog@gmail.com

ORCID

Sabiha Bezgin: 0000-0002-8459-8956

Kamile Uzun Akkaya: 0000-0003-3608-5192

Bülent Elbasan: 0000-0001-8714-0214

GİRİŞ

Küresel salgın ile birlikte, özellikle öğrenciler arasında yayılmanın önüne geçmek adına ülkemizde ve dünyada, yükseköğretimde yüz yüze eğitime ara verilerek, uzaktan eğitim uygulamasına geçildi (1,2).

Uzaktan eğitim süreci; öğrenen, öğreten ve ders içeriklerinin farklı ortamlarda bulunarak, iletişim teknolojileri aracılığıyla bir araya gelmesi ile öğrenmenin gerçekleşmesi temeline dayanır (3). Yapılan çalışmalarda teknolojinin hızla gelişmesiyle uzaktan eğitim imkanlarının kolaylaştığı ve uzaktan öğrenmenin etkili bir öğrenme biçimi olduğu bildirilmiştir (4). Öğrenme; tekrar ya da yaşantı yoluyla organizmanın davranışlarında meydana gelen kalıcı değişimlerdir (5, 6). Bireylerin bilişsel, duyuşsal ve fizyolojik yapısı; algılamasını, ilişkilerini ve davranışlarını etkileyerek onun öğrenme biçimini belirler. Temel anlamda online eğitim, internet tabanlı tüm eğitsel uygulamaları kapsayan geniş bir tanımdır (7). Düşük maliyet, bilgiye erişimin daha kolay olması, içeriklerin sık sık güncellenmesi, kişiselleştirilmiş bir eğitim sistemi sunması gibi avantajları sebebiyle online eğitim ve öğrenme sürecine olan ilgi günden güne artmakta, seçenekler zenginleşmekte ve popüler hale gelmektedir (8). Online öğrenme sürecinin avantajları olduğu kadar, kişiler arası iletişim ve etkileşimi sınırlaması, teknolojiyle ilişkili maliyetler ve teknik problemler, öğrenme motivasyonunun azalması, öğretmenin ve diğer öğrenenlerin fiziksel varlığının olmamasının yanı sıra, dil problemleri, erişim imkanlarındaki eşitsizlikler ve özellikle pratik uygulama imkanlarının yetersizliği nedeniyle de dezavantajlı pek çok yönü bulunmaktadır.

Hibrit eğitim, teknoloji tabanlı eğitimdeki sağlık alanı eğitiminde yeni gelişmelerden biri olmakla birlikte, literatür genel olarak başarısını desteklemektedir (9, 10). Hibrit model genellikle bir dersin bir bölümünün yüz yüze gerçek sınıflarda, geri kalanının ise uzaktan eğitim teknikleri kullanılarak öğretilmesi olarak tanımlanır (11). Dünyada ve ülkemizde pandeminin etkisinin azalması ile birlikte, alınan tedbir kurallarında değişiklikler yapılmış ve 2021-2022 eğitim-öğretim döneminde üniversitelere kendi tedbir kuralları çerçevesinde yüz yüze eğitime başlama seçeneği sunulmuştur. Birçok üniversitede belli sayının üzerinde vaka tespit edilen sınıflar hızlıca karantinaya alınmıştır ve bu sınıflar tüm derslerine online olarak devam etmişlerdir. Bu süreçte pek çok üniversite,

özellikle sağlık alanında online eğitime göre avantajlı olduğu kabul edilen hibrit eğitim modelini benimsemiştir. Bazı üniversitelerde ise teorik derslerin bir kısmı online olarak yapılırken, özellikle pratik yoğunluklu dersler yüz yüze olarak işlenmektedir.

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümü büyük ölçüde beceri öğretimine dayalı ve uygulamalı derslerin ağırlıkta olduğu bir bölümdür. Uygulamaların öğrenilme biçimi, teorik bilginin öğrenilmesinden farklı olarak tecrübe etmek, izlemek ve denemek, taklit etmek gibi bireylerin kendine özgü yöntemler geliştirdiği bir süreci kapsar (12). Uygulamalı becerilerin öğrenilmesi aşamasında her öğrenen kendi stiline uygun olarak izleyerek, dokunarak, deneyerek öğrenmeyi tercih eder. Online tartışma ortamları, web sitelerinin kullanımı, blog oluşturma ile pratik beceriler hakkında bilgi edinebilmek, eğlenerek öğrenmek, mesleki farkındalığı geliştirmek mümkündür. Öğrencilere sunulan eğitim ortamlarının mümkün olduğu kadar çeşitlendirilmesi ve öğrencilerin öğrenme stiline uygun olan eğitim ortamını belirlemesine yardımcı olarak, öğrenme sürecini kolaylaştırmak oldukça önemlidir (13). Uygulanan herhangi bir öğretim yönteminin etkinliğini belirlemek için öğrenci temelli bir yaklaşım benimsemek ve değerlendirmeler yapmak gerekir (14). Bu değerlendirmelerin, eğitim sürecini etkileyebilecek ve eğitimcilerle rehberlik edebilecek konularda yapılması gerektiği düşünülmektedir (15). Öğrencilerin kendi çalışma ve öğrenme süreçlerini yönettikleri bu zaman diliminde, onların öğrenme biçimlerini etkileyen faktörlerin belirlenerek destekleyici yönde uygulamaların hayata geçirilmesi önem arz etmektedir.

Literatürde öğrencilerin tamamen uzaktan eğitim sürecinde uzaktan eğitime dair geri-bildirimlerine dair çalışmalar mevcuttur; ancak Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümü öğrencilerinin özellikle hibrit eğitim modeli içerisinde öğrenme sürecini etkileyen faktörlerin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, hibrit eğitim modeli içerisinde fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümünde eğitime devam eden öğrencilerin, öğrenme süreçleri üzerinde katkı sağlayan faktörleri kendi görüşleri çerçevesinde ele almaktır. Bu amaç doğrultusunda online ve yüz yüze eğitimde öğrenme sürecini kolaylaştırarak avantaj sağlayan ve süreci zorlaştırarak dezavantaja neden olan faktörler katkı oranlarına göre değerlendirilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümünde hibrit eğitim sistemi ile eğitim-öğretime devam eden, 18-25 yaş arasında, çalışmaya katılmayı kabul eden ve gönüllü olan öğrenciler dâhil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, hibrit eğitim ile eğitime devam etmeyen öğrenciler ile derslere kayıtlı olup eğitime devam etmeyen öğrenciler çalışma dışında bırakıldı. Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (tarih: 14.01.2021, karar no: 08).

Çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan öğrenciler, internet üzerinden telefonlarına yönlendirilen link aracılığıyla anket formuna ulaşım sağladı. Anket uygulamasının başlangıcında gönüllü onam formu bilgilendirmesi yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul edenler, demografik bilgileri içeren bilgi formu ile öğrenme sürecini etkileyen faktörlerin araştırılması amacıyla yazarlar tarafından hazırlanan 28 soruyu cevapladı. Soruların hazırlanmasında benzer metoda sahip çalışmalardan yararlandı (16, 17). Sorular; genel olarak öğrencilerin konuyu öğrenmelerine yardımcı olan yöntemler, derslerin ardından yaptıkları bireysel çalışmaların öğrenme üzerindeki etkisi, zaman yönetimi, öğrenme ortamı, ders materyalleri ve dersi anlatan öğretim elemanının ders anlatımı ile ilgili davranış ve tutumlarının etkilerini değerlendirmeye yönelik geniş bir çerçevede oluşturuldu. Anketin genelinde öğrencilerin bakış açısıyla, avantaj ve dezavantaj sağlayan, online ve yüz yüze eğitime ait özellikler belirlendi. Anket; öğrencilerin cinsiyetleri, devam ettikleri sınıf ve ders takibi için kullandıkları cihazlara ait bilgilerin toplandığı ilk bölümün ardından dersleri anlama ve öğrenme süreçleri ile ilgili sorulardan oluşmaktaydı. İlk kategoride, öğretim elemanı ile yüz yüze işlenen derslere göre, online işlenen derslerin video ile tekrar imkanı sağlaması, zamanlama konusundaki öğrencinin bağımsız olması bakımından öğrenmeyi kolaylaştırıcı etkisi olup olmadığını değerlendirmeye yönelik sorular soruldu. Buna göre; "1. Hiç bilmediğim bir konuyu, önce yüz yüze derste öğretim elemanından dinlediğimde daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 2. Hiç bilmediğim bir konuyu, önce online ders anlatımından öğrenmeye çalıştığımda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 3. Öğretim elemanının yüz yüze

yapılan ders sırasında anlattığı konuyu, daha sonra tekrar etmesem de aklımda daha çok kaldığını düşünüyorum 4. İlk defa öğrenmeye çalıştığım bir konuyu, ders anlatımı videolarını tekrar tekrar izleyerek daha kolay ve kalıcı şekilde öğrendiğimi düşünüyorum 5. Sabah saatlerindeki derslerde hiç bilmediğim bir konuyu öğrenmekte zorlandığımı düşünüyorum." soruları yöneltildi.

İkinci kategoride öğretim elemanının ödev oluşturma, ders notu sağlama, geribildirim verme, uygulamaları gözlemlene gibi rollerinin, online ve yüz yüze eğitim süreçlerinde öğrencinin kendi öğrenme becerisi üzerindeki etkileri sorgulandı. Buna göre; "1. Dersleri planlı bir şekilde takip ettiğimde daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 2. Öğrendiklerimi pekiştirmek için öğretim elemanından bağımsız olarak, kendi başıma çalıştığımda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 3. Kısa araştırma ödevleri hazırlarken daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 4. Öğretim elemanının anlatım notları üzerinden çalışmanın öğrenmemi kolaylaştırdığını düşünüyorum 5. Uygulamalı derslerin tekrarını, yakınımıdaki birine uygulama yaparak daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 6. Uygulamalı derslerde öğretim elemanı hatalarımı düzeltmem yönünde geri bildirimde bulunduğu daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum." soruları yöneltildi.

Üçüncü kategoride öğrencilerin öğrenme becerilerini geliştirmede katkı sağlayan sosyal ortamların, akran etkileşiminin online ve yüz yüze eğitim sürecindeki farklardan etkilenip etkilenmediğine yönelik sorular oluşturuldu. Ayrıca yüz yüze derse katılım konusundaki devam zorunluluğunun öğrenme sürecindeki etkisi değerlendirildi. Buna göre; "1. Arkadaşlarımla okulda yaptığım fikir alışverişleri ile daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 2. Arkadaşlarımla sosyal ortamlarda yaptığımız sohbetler ile daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 3. Sınıf dışı ortamda anlatılan konuları daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 4. Derse gidip gelirken yolda geçirdiğim zamanlarda ders videoları izleyerek daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 5. Derse katılma konusunda bir zorunluluğum bulunmadığı zaman daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum." soruları yöneltildi.

Dördüncü kategoride online ve yüz yüze eğitimde soru cevap ortamlarının oluşturulması, quizlerin yapılması, ders öncesindeki ve sonrasındaki öğrenci-

öğretim elemanı etkileşiminin sınırlılığı gibi farklılıkların değerlendirilmesi amacıyla, bu faktörlerin öğrenme üzerindeki etkileri değerlendirildi. Buna göre; "1. Dersten önce anlatılacak konuların içeriğinden haberdar olduğumda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 2. Ders sırasında anlatılan konu örneklerle zenginleştirildiğinde daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 3. Ders sırasında görsel materyal kullanıldığında daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 4. Dersin sonunda, öğretim elemanı anlattıklarının özetini verdiğinde daha kalıcı şekilde öğrendiğimi düşünüyorum 5. Ders sırasında soru cevap ortamı oluşturulduğunda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 6. Ders sırasında quiz yapıldığında daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum." soruları yöneltildi.

Beşinci kategoride dersin işleniş biçimindeki teknik durumlar ile öğretim elemanının tutumunun öğrenme sürecine yansımaları değerlendirildi. Buna göre; "1. Online ders sırasında öğretim elemanının sesi net geldiğinde daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 2. Online ders sırasında öğretim elemanının kamerası açık olduğunda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 3. Online ders sırasında öğretim elemanı olumlu bir ifade ile dersi anlattığında daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 4. Online ders sırasında öğretim elemanı, sohbet ortamı oluşturduğunda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 5. Otuz dakikayı aşmayan online dersler ile daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 6. Online ders sırasında ara verildiğinde daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum." soruları yöneltildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS) Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Güç analizinde ClinCal programı kullanıldı. Buna göre yüzde 90 güven aralığında ve yüzde 5 hata payına göre çalışmaya alınması gereken birey sayısı 437 olarak hesaplanmıştır. Çalışmayı tamamlamama durumu ve eksik veri ihtimalleri göz önünde bulundurularak çalışmaya 481 öğrencinin katılması sağlanmıştır (18, 19). Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi.

BULGULAR

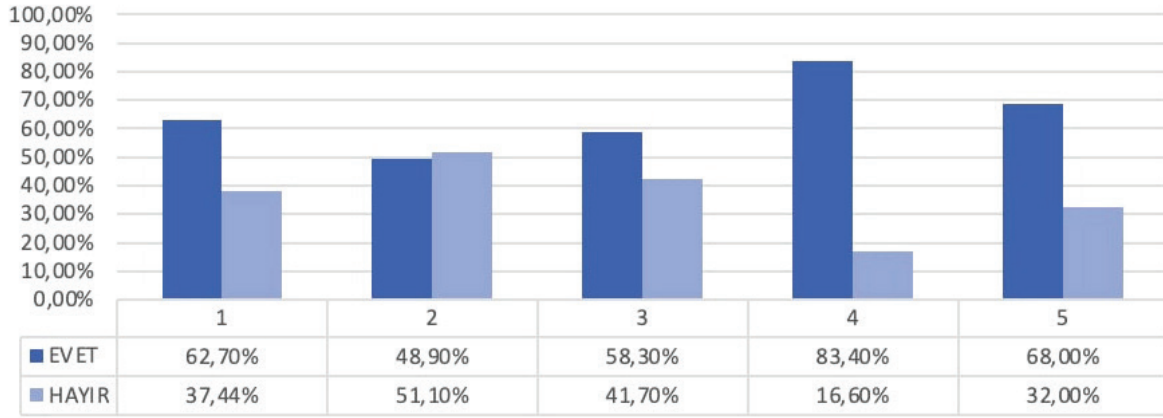
Çalışmaya Türkiye Cumhuriyeti'nde bulunan 12 farklı üniversitede fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümünde hibrit eğitim modeli ile eğitim öğretime devam eden, % 26,4'ü 1. sınıf, % 12,5'i 2. sınıf, % 27,4'ü 3. sınıf ve % 33,7'si 4. sınıf olmak üzere; 388 kadın, 93 erkek toplam 481 öğrenci katıldı. Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması $20,22 \pm 1,99$ yıldır. Öğrencilerin % 45,1'i bilgisayardan, % 26,2'si akıllı telefondan, % 0,6'sı tableten, % 23,3'ü bilgisayar, tablet ve akıllı telefondan herhangi ikisini ve % 4,8'i hepsini kullanarak dersleri takip ediyordu (**Tablo 1**).

Öğrencilerin konuyu öğrenmelerine yardımcı olan yöntemler ile ilgili sorulara verdikleri yanıtlar incelendiğinde, yüz yüze yapılan derste, öğretim elemanında

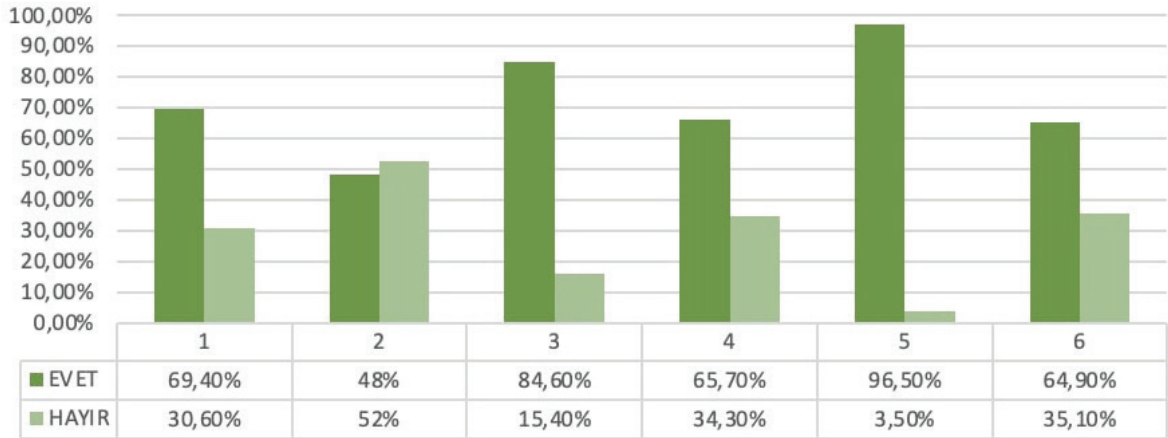
Tablo 1. Çalışmaya katılan öğrencilerin demografik bilgileri

	Ort± SS		
Yaş (yıl)	20,22±1,99		
		n	%
Cinsiyet	Kadın	388	80,7
	Erkek	93	19,3
Sınıf	1. sınıf	127	26,4
	2. sınıf	60	12,5
	3. sınıf	132	27,4
	4. sınıf	162	33,7
Ders takibi için kullanılan cihaz	Bilgisayar	217	45,1
	Akıllı telefon	126	26,2
	Tablet	3	0,6
	Herhangi ikisi	112	23,3
	Hepsi	23	4,8

Ort: ortalama, SS: Standart Sapma, n: kişi sayısı; %: yüzde



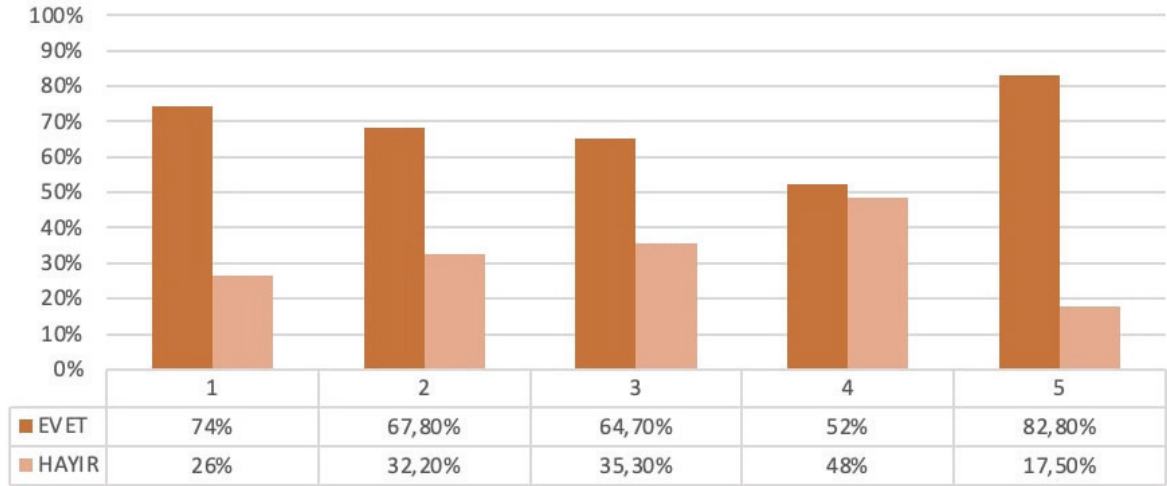
Şekil 1. 1. Hiç bilmediğim bir konuyu, önce yüz yüze derste öğretim elemanından dinlediğimde daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum. 2. Hiç bilmediğim bir konuyu, önce online ders anlatımından öğrenmeye çalıştığımda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum. 3. Öğretim elemanının yüz yüze yapılan ders sırasında anlattığı konuyu, daha sonra tekrar etmesem de aklımda daha çok kaldığı düşünüyorum. 4. İlk defa öğrenmeye çalıştığım bir konuyu, ders anlatımı videolarını tekrar tekrar izleyerek daha kolay ve kalıcı şekilde öğrendiğimi düşünüyorum. 5. Sabah saatlerindeki derslerde hiç bilmediğim bir konuyu öğrenmekte zorlandığımı düşünüyorum.



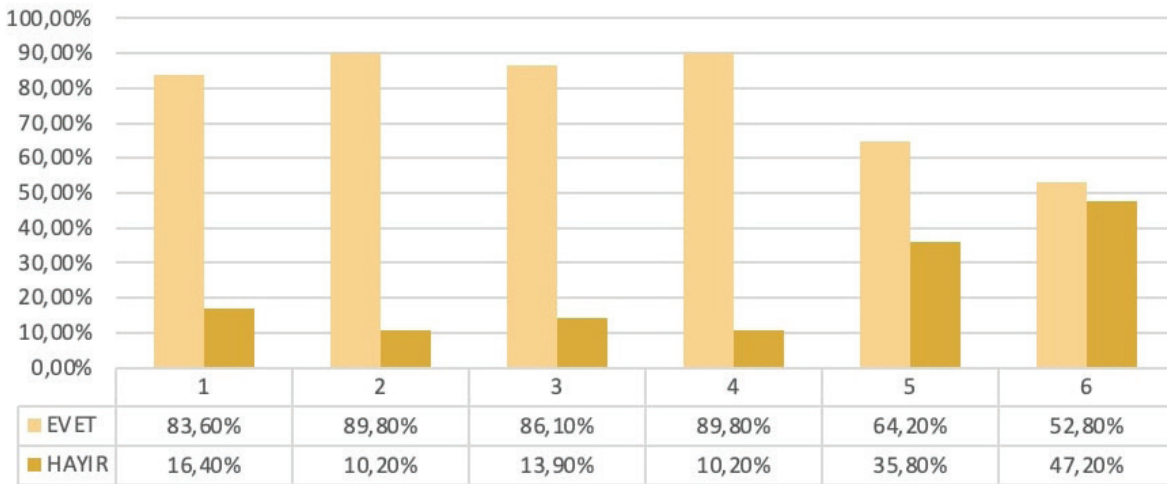
Şekil 2. 1. Dersleri planlı bir şekilde takip ettiğimde daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum. 2. Öğrendiklerimi pekiştirmek için öğretim elemanından bağımsız olarak, kendi başıma çalıştığımda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum. 3. Kısa araştırma ödevleri hazırlarken daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum. 4. Öğretim elemanının anlatım notları üzerinden çalışmanın öğrenmeyi kolaylaştırdığını düşünüyorum. 5. Uygulamalı derslerin tekrarını, yakınımdaki birine uygulama yaparak daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum. 6. Uygulamalı derslerde öğretim elemanı hatalarını düzeltmem yönünde geribildirimde bulunduğunda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum.

dinledikleri konuları daha kolay ve kalıcı şekilde öğrendikleri ancak ilk defa online ders anlatımından izledikleri konularda ise zorlandıkları görüldü. Yüz yüze işlenen dersler sırasında, konunun en az bir defa öğretim elemanından dinlendiğinde, öğrenmedeki kalıcılığının daha fazla olduğu belirlendi. Yüz yüze işlenen derse katılım sağlayıp, öğretim elemanını dinledikten sonra, ders videolarını izlemenin öğrenmeyi kolaylaştırdığı ve kalıcılığı arttırdığı belirlendi. Öğrencilere, sabah saatlerindeki derslerde hiç bilmedikleri bir konuyu kolaylıkla öğrenip öğrenmedikleri sorulduğun-

da, sabah saatlerindeki derslerin, o konuyu öğrenmeyi zorlaştırdığını düşündükleri sonucuna varıldı (**Şekil 1**). Öğrencilerin, online ve/veya yüz yüze yapılan derslerin ardından yaptıkları bireysel çalışmaların, öğrenme üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik sorulara verdikleri yanıtlar incelendiğinde; dersleri planlı şekilde takip ettiklerinde daha kolay öğrendikleri belirlendi. Öğretim elemanından bağımsız yapılan çalışmaların öğrenmeyi kolaylaştırıcı etkisi ile ilgili verilen cevaplar birbirine yakındı. Anlatılan konulara yönelik kısa çalışma ödevleri hazırlamanın öğrenme üzerinde



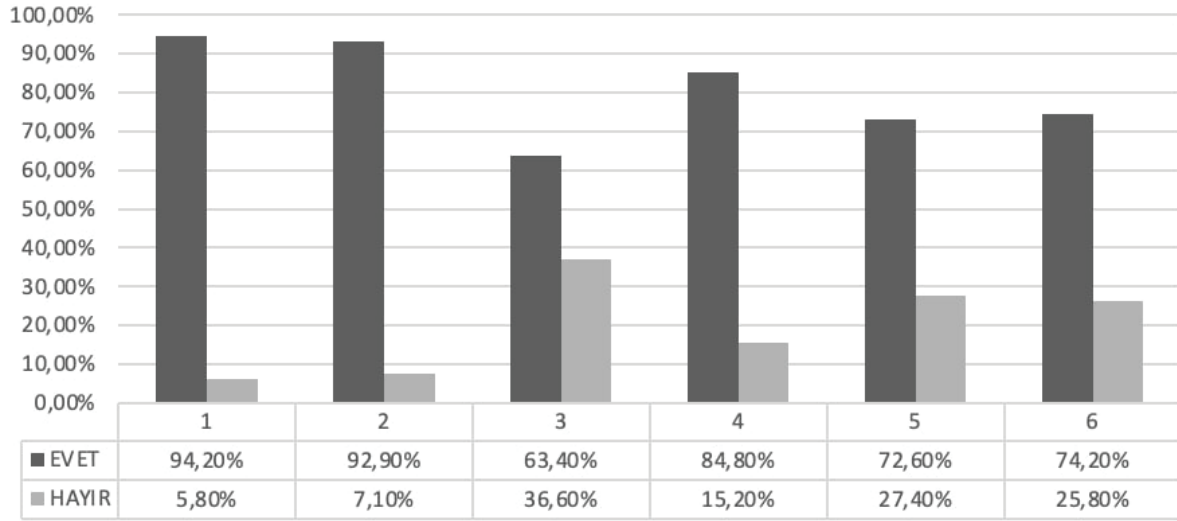
Şekil 3. 1. Arkadaşlarımla okulda yaptığım fikir alışverişleri ile daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 2. Arkadaşlarımla sosyal ortamlarda yaptığımız sohbetler ile daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 3. Sınıf dışı ortamda anlatılan konuları daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 4. Derse gidip gelirken yolda geçirdiğim zamanlarda ders videoları izleyerek daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 5. Derse katılma konusunda bir zorunluluğum bulunmadığı zaman daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum.



Şekil 4. 1. Dersten önce anlatılacak konuların içeriğinden haberdar olduğumda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 2. Ders sırasında anlatılan konu örneklerle zenginleştirildiğinde daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 3. Ders sırasında görsel materyal kullanıldığında daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 4. Dersin sonunda, öğretim elemanı anlattıklarının özetini verdiğinde daha kalıcı şekilde öğrendiğimi düşünüyorum 5. Ders sırasında soru cevap ortamı oluşturulduğunda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 6. Ders sırasında quiz yapıldığında daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum.

kolaylaştırıcı etki açığa çıkardığı, öğretim elemanının anlatım notları ile tekrar yapmanın ve uygulamalı derslerdeki uygulamaları yakınlarındaki birine uygulama yapmanın öğrenmeyi kolaylaştırdığı görüldü. Öğrencilerin büyük bir çoğunluğu, uygulamalı dersler sırasında yaptıkları tekrarlarında öğretim elemanının hatalarını düzeltmeleri yönünde geribildirimde bulunduğu zamanlarda daha kolay öğrendiklerini belirttiler (Şe-

kil 2). Öğrencilerin buldukları ortamların, öğrenme üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yöneltilen sorulara verdikleri cevaplar incelendiğinde; okulda ve/veya sosyal ortamda arkadaşları ile yaptıkları sohbet ve fikir alışverişlerinin öğrenmeyi kolaylaştırıcı olduğu görüldü. Sınıf dışında anlatılan konuları daha kolay öğrendikleri belirlendi. Öğrencilerin derse katılma zorunluluğu bulunmamasının öğrenme üzerinde



Şekil 5. 1. Online ders sırasında öğretim elemanının sesi net geldiğinde daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 2. Online ders sırasında öğretim elemanının kamerası açık olduğunda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 3. Online ders sırasında öğretim elemanı olumlu bir ifade ile dersi anlattığında daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 4. Online ders sırasında öğretim elemanı, sohbet ortamı oluşturduğunda daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 5. Otuz dakikayı aşmayan online dersler ile daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum 6. Online ders sırasında ara verildiğinde daha kolay öğrendiğimi düşünüyorum.

olumlu etki ortaya çıkardığı sonucuna ulaşıldı (**Şekil 3**). Dersler sırasında kullanılan yöntemlerin öğrenme üzerindeki etkisi incelendiğinde; öğrencilerin derste anlatılacak konunun içeriğinden önceden haberdar olmaları sayesinde öğrenmenin kolaylaştığı, ders sırasında örneklerle anlatımın ve görsel materyal kullanımının öğrenme üzerinde olumlu şekilde etkili olduğu görüldü. Ayrıca, öğretim elemanının ders sonunda günlük işlenen konu hakkında özet bilgiler aktarmasının kalıcı öğrenmeye olumlu yönde katkı sağladığı belirlendi. Dersler sırasında oluşturulan soru cevap ortamının öğrenmeyi kolaylaştırdığı düşünülürken, yapılan kısa quizlerin öğrenmeyi kolaylaştırdığı ile ilgili cevapların birbirine yakın olduğu görüldü (**Şekil 4**). Online ders sırasındaki koşulların öğrenme üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde; dersi anlatan öğretim elemanının sesi net, görüntüsü açık olduğunda ve öğretim elemanı olumlu bir ifade ile dersi anlattığında öğrenme üzerinde olumlu etki ortaya çıktığı görüldü. Ders sırasında oluşan sohbet ortamının da öğrenmeyi kolaylaştırıcı yönde etki ortaya çıkardığı belirlendi. Öğrenciler, online dersler sırasında ara verilmesini ve 30 dakikayı aşmayan ders sürelerinin, öğrenmeyi kolaylaştırıcı etkenler olduğunu belirtti (**Şekil 5**).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Fizyoterapi ve rehabilitasyon eğitimine hibrit eğitim modeli ile devam eden öğrencilerin, bu süreçte öğrenme süreçleri üzerine etki eden faktörlerin araştırıldığı çalışmanın sonucunda; hiç bilmedikleri bir konuyu ilk olarak yüz yüze yapılan ders ile hocadan dinlediklerinde daha kolay öğrendikleri, tekrarlı şekilde dersi izlediklerinde konuyu kolaylıkla kalıcı hale getirebildikleri görüldü. Öğrencilerin kendi öğrenme süreçlerini yönetmelerinin öğrenme üzerine olumlu katkı sağladığı, kısa araştırma ödevleri ve kendilerini izleyebildikleri uygulama videolarının da öğrenmeyi kolaylaştırdığı belirlendi. Çalışmaya katılanların tamamına yakını, uygulamaları bir başkası üzerinde yapmanın öğrenmeyi kolaylaştırdığı yönünde hemfikirdi. Arkadaşlar ile paylaşılan okul ortamının yanı sıra, sosyal ortamlardaki sohbetlerin ve fikir alışverişlerinin öğrenme üzerinde olumlu etkiler ortaya çıkardığı belirlendi. Arkadaş ortamlarında ve sosyal hayatın içinde olarak, öğrenmenin daha etkili olduğu sonucuna ulaşıldı. Ayrıca derse katılma zorunluluğunun bulunmaması sayesinde ortaya çıkan, zaman yönetimindeki serbestliğin de öğrenmeye olumlu kat-

kı sağladığı sonucu elde edildi. Öğretim elemanının derste zengin materyal kullanımı, örneklerle pekiştirici yönde anlatımı, dersi takip etmeye yarayan plan ve müfredat ile öğrencileri bilgilendirmesi ve tekrarı kolaylaştırmak amacıyla ders notlarını paylaşması sayesinde öğrenmenin daha kolay gerçekleştiği belirlendi. Dersi veren öğretim elemanının online ders anlatımı sırasında kamerasının açık olması, sesinin anlaşılır ve net olması, olumlu bir ifade ile dersi anlatması ve anlatım sürelerinin 30 dakikayı aşmayacak şekilde planlanmasının öğrencilerin öğrenmesi üzerinde olumlu etki oluşturduğu görüldü.

Hibrit eğitim modeli, online öğrenmeye göre bazı ek avantajlara sahiptir. Hibrit model, online eğitime göre daha etkileşimli öğrenme toplulukları geliştirme fırsatları sunar. Online eğitim sırasında ortaya çıkan dezavantajlar, yüz yüze eğitim ile telafi edilmiş olur. Öğrencilerin sanal ortamdan yüz yüze ortamlara aktarılması sonucunda öğrenciler arasındaki etkileşimler ders sonrasında da devam eder. Bu etkileşim öğrencilerin daha fazla zaman geçirmelerini ve birlikte çalışmalarını sağlar. Bunun da başarıyı artıran ve öğrenmeyi kolaylaştıran bir faktör olduğu bildirilmiştir (15). Benzer şekilde, çalışmamızın sonucunda, arkadaş ortamında geçirilen zamanın, yapılan sohbetlerin öğrenmeyi kolaylaştırıcı bir faktör olduğu noktasında, %70 oranında fikir birliğine ulaşılmıştır. Özses ve arkadaşlarının 2021 yılında odyoloji bölümü öğrencilerinin uzaktan eğitim ile ilgili görüşlerini inceledikleri çalışmanın sonucunda, öğrencilerin; uzaktan eğitimin en çok teorik bilgi düzeyine, daha sonra genel kültür düzeyine ve son olarak da mesleki beceri düzeyine katkı sağladığı görüşüne sahip olduğunu vurgulamışlardır (16). Çalışmamızın sonucunda öğrencilerin, uygulamalı konuları başkalarının üzerinde uygulamanın öğrenme üzerinde kolaylaştırıcı olduğu görüşüne sahip olduğu belirlendi. Öğretim elemanından bağımsız olarak yapılan tekrarların öğrenme üzerinde kolaylaştırıcı etkisi olup olmadığına yönelik soruya yakın oranda evet/hayır denirken, uygulamalı derslerde öğretim elemanının hataları düzeltmeye yönelik geribildirimlerinin öğrenme üzerinde kolaylaştırıcı etkiye sahip olduğunu söyleyenler büyük çoğunlukta idi. Bu sonuç hibrit eğitim modeli ile uzaktan eğitim modelinin, öğrenci beklentisi açısından önemli olan farkını ortaya koymaktadır. Hib-

rit eğitim modeli sayesinde öğrenciler uygulamalı dersler konusunda yalnız hissetmemişler ve öğretim elemanlarından aldıkları geribildirimler sayesinde daha kolay öğrenebildiklerini düşünmüşlerdir. Anlık alınan geribildirimler sayesinde öğrenmede kalıcılık ve kolaylık ortaya çıkmıştır. Alam ve ark., yaptıkları çalışmanın sonucunda, sınıf ortamı içinde ve dışında, öğrencilerin öğrenme isteklerini arttırmaya yönelik yaklaşımların, öğrencilerin katılımını arttırmaya odaklı olması, öğrenciler ile uzun ve etkili iletişimin kurulması sayesinde sınıf içi derslerin daha ilgi çekici hale gelebileceği ve etkili iletişim ile öğrencilerin sınıfa gerçek yaşam deneyimlerini taşımaları ile mümkün olacağını vurgulamışlardır (16). Çalışmamızın sonucunda, öğrencilerin hiç bilmedikleri bir konuyu öğretim elemanından dinleyerek daha kolay ve kalıcı halde öğrendiklerini düşündükleri görüldü. Aynı zamanda videoları tekrarlı olarak izleyebilme imkanına sahip olmaları ile konuları pekiştirmelerinin kolaylaştığı sonucuna ulaşıldı. Aynı zamanda öğrencilerin sınıf içi soru cevap, beyin fırtınası, sohbet ortamları sayesinde öğrenmenin kolaylaştığını belirtmişlerdir. Bu durumun öğrencilerin derse olan ilgisini arttırdığı ve bu sayede elde edilen öğrenme isteği ile öğrenmenin kolaylaştığı düşünülmektedir. Özudoğru ve ark., fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümü öğrencilerinin web tabanlı öğretim deneyimlerini inceledikleri çalışmanın sonucunda, öğrencilerin zaman-mekan bağımsızlığı sağladığı için web tabanlı öğretime karşı olumlu yaklaşıma sahip olduklarını bildirmişlerdir (20). Benzer şekilde çalışmamızın sonucunda, % 80 oranında katılımcı, derse katılma zorunluluğu bulunmadığı için öğrenme sürecinde serbest olmasının avantajını kullanarak daha kolay öğrendiğini bildirmiştir.

Çalışmamızın sonucunda öğrencilerin öğrenme sürecinde aktif rol almalarının olumlu bir katkı sağladığı görüldü. Anlatılacak konu ile ilgili önceden bilgi sahibi olmanın, dersin sonunda öğretim elemanının konunun özü ile ilgili bilgiyi sunmasının, sınıf içinde verilen ödevler ve yapılan quizlerin öğrenmeyi kolaylaştırıcı etkiler ortaya çıkardığı belirlendi.

Sam ve ark. tıp eğitimi alan öğrencilere yönelik yaptıkları çalışmanın sonucunda, öğrencilerin eğitimleri için hazırlanan vaka bazlı, klinik senaryoları içeren video içeriklerinin eğitim amacıyla kullanımının geçmişten beri oldukça yaygın ve işlevsel olduğunu

belirtmişlerdir (21). Fizyoterapi ve Rehabilitasyon eğitiminde de tekrarlı izlenebilen videolar sayesinde, öğrencilerin öğrenme sürecinin daha kolaylıkla gerçekleştiği görülmüştür. Ayrıca çalışmamızın sonucunda, öğrencilerin grafik, görsel materyal gibi zengin içerikler sayesinde daha iyi öğrendiği belirlendi. Rossettini ve ark. İtalya'da Covid 19 pandemisi sürecinde Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümündeki öğrencilerin online eğitim ile ilgili memnuniyetlerini değerlendirdikleri retrospektif çalışmanın sonucunda, öğrencilerin online eğitimden, yüz yüze eğitim kadar memnun olduklarını bildirmişlerdir (22). Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, benzer şekilde yüz yüze yapılan derste veya online derste hiç bilinmeyen bir konu anlatıldığında, bunun öğrenmeyi kolaylaştırıcı etkisi hakkında yakın oranlar elde edildi.

Çalışmamız, güçlü yanlarının yanı sıra, birtakım sınırlamalara da sahiptir. Hibrit eğitim modelini, en az lisans öğrencileri kadar kullanmakta olan yüksek lisans ve doktora eğitimi alan öğrencilerin çalışmaya dahil edilmemiş olması ve öğrencilere ölçme değerlendirme süreci ile ilgili soruların yöneltilmemiş olması çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Bunların yanı sıra, çalışmamızda hibrit eğitim modeli ile yüzyüze ve online modellerin karşılaştırmasının yapılmamış olması, sonuçlarımızın diğer yöntemlere göre anlamlandırılmasını engellediği için bir diğer limitasyon olarak sayılabilir.

Ülke genelinde, 12 farklı üniversitede ve her sınıf düzeyinde, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon eğitimine devam eden öğrencileri kapsayan çalışmanın sonucunda hem online derslerin hem de yüz yüze derslerin öğrenciler açısından avantajları olduğu belirlendi. Hibrit eğitim ile öğrencilerin öğrenme konusunda yalnız olmadığı, öğretim elemanlarından daha kolay destek aldıkları sonucuna varıldı. Bu çalışma, hibrit eğitim modelinde eğitim ve öğretime devam eden Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümü öğrencilerinde öğrenme sürecini etkileyen faktörlerin öğrenci bakış açısı ile değerlendirildiği öncü çalışmalardandır.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (2020). Coronavirus disease 2019 (Covid-19). Erişim tarihi: 02.03.2022, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-ub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>.
2. UNESCO (2020): Covid-19 school closures around the world will hit girls hardest. Erişim tarihi: 02.03.2022, <https://en.unesco.org/news/covid-19-school-closures-around-world-will-hit-girls-hardest>.
3. Rumble G. (2019), The planning and management of distance education. London: Routledge.
4. McBrien JL, Jones P. Virtual spaces: employing a synchronous online classroom to facilitate student engagement in online learning. *Int Rev Res Open Dis.* 2009;10(3):1-17.
5. Özmen H. Fen öğretiminde öğrenme teorileri ve teknoloji destekli yapılandırmacı öğrenme. *Turk Online J Educ T.* 2004;3(1):100-11.
6. Bacanlı H.(2001), Gelişim ve öğrenme. Ankara: Nobel Yayın ve Dağıtım.
7. Al-Balas M, Al-Balas HI, Jaber HM, et al. Distance learning in clinical medical education amid COVID-19 pandemic in Jordan: current situation, challenges, and perspectives [published correction appears in *BMC Med Educ.* 2020 Dec 16;20(1):513]. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):341.
8. Rotimi O, Orah N, Shaaban A, Daramola AO, Abdulkareem FB. Remote teaching of histopathology using scanned slides via skype between the united kingdom and nigeria. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(2):298-300.
9. Cook DA, Levinson AJ, Garside S, Dupras DM, Erwin PJ, Montori VM. Internet-based learning in the health professions: A meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(10):1181-96.
10. George PP, Papachristou N, Belisario JM, et al. Online eLearning for undergraduates in health professions: A systematic review of the impact on knowledge, skills, attitudes and satisfaction. *J Glob Health.* 2014;4(1):010406.
11. Wan S, Niu Z. A hybrid e-learning recommendation approach based on learners' influence propagation. *IEEE T Knowl Data En.* 2009;32(5):827-40.
12. Van Duijn AJ, Swanick K, Donald EK. Student learning of cervical psychomotor skills via online video instruction versus traditional face-to-face instruction. *J Phys Ther Edu.* 2014;28(1):94-102.
13. Patterson BJ, Krouse AM, Roy L. Student outcomes of distance learning in nursing education: an integrative

- review. *Comput Inform Nurs.* 2012;30(9):475-88.
14. Billings DM. A framework for assessing outcomes and practices in web-based courses in nursing. *J Nurs Edu.* 2000;39(2):60-7.
 15. Alam S, Jackson L. A case study: are traditional face-to-face lectures still relevant when teaching engineering courses? *Int J Eng Ped.* 2013;3(S4):9-15.
 16. Özses M, Dinçer D'alessandro H, Özbal Batuk M, Senaroğlu G. Audiology students' opinions on distance learning during the COVID-19 pandemic: Experience from Hacettepe University. *Turk J Audiol Hearing Res.* 2021;4(1):11-7.
 17. Keskin M, Özer Kaya D. COVID-19 Sürecinde Öğrencilerin Web Tabanlı Uzaktan Eğitime Yönelik Geri Bildirimlerinin Değerlendirilmesi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2020;5(2):59-67.
 18. Conroy RM. (2016), *The RCSI Sample size handbook. A rough guide.*
 19. Kane SP. (2017), *Sample size calculator. ClinCalc.*
 20. Özüdoğru G, Özüdoğru A. Fizyoterapi ve rehabilitasyon öğrencilerinin web tabanlı öğretim deneyimlerinin incelenmesi. *Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi.* 2017;18(3):865-79.
 21. Sam AH, Millar KR, Lupton MGF. Digital Clinical Placement for Medical Students in Response to COVID-19. *Acad Med.* 2020;95(8):1126.
 22. Rossettini G, Geri T, Turolla A, et al. Online teaching in physiotherapy education during COVID-19 pandemic in Italy: a retrospective case-control study on students' satisfaction and performance. *BMC Med Educ.* 2021;21(1):456.

İstanbul'un bir ilçesinde doğrudan gözetimli tedavi gören tüberküloz hastalarının COVID-19'dan etkilenimi



The effect of the COVID-19 pandemic on tuberculosis patients receiving directly observed therapy in a district of Istanbul

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)'un Tüberküloz (TB) hastaları üzerindeki etkileri konusunda literatürde kısıtlı bilgiler vardır. Ancak, Dünya Sağlık Örgütü, TB tedavisinin kesilmesinin, COVID-19'un daha şiddetli geçmesine neden olabileceğini belirtmektedir. Bizim çalışmamız, İstanbul'un belirli bir ilçesindeki Verem Savaş Dispanseri (VSD) gözetiminde tedavi gören TB hastalarını incelemek ve COVID-19 pandemisinin bu bireyler üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır.

Yöntemler: Bu çalışma, İstanbul'un bir ilçesinde VSD gözetiminde tedavi gören 51 TB hastasını kapsamaktadır. Katılımcıların sosyodemografik bilgileri, hastalık durumları ve COVID-19 ile ilgili riskleri üzerine 35 soruluk bir anket hazırlandı. Bu anket telefon yoluyla gerçekleştirildi. Araştırmanın etik kurul ve kurum izinleri alınmıştır.

Bulgular: Çalışma evreninin %96,07'sine (n=49) ulaşılarak veri toplanmıştır. Katılımcıların %55,1'i erkek, %95,9'u Türkiye vatandaşıdır. Katılımcıların yaş ortalaması 40,5±17,0 (Min: 3, Mak: 86, Medyan: 40) yıldır. Tedavi sürecinde hastaların %88,9'u video ile, %8,2'si VSD'ye ve %2'si Aile Sağlığı Merkezi'ne başvurmuştur. Katılımcıların %6,1'i COVID-19'a yakalanmıştır. Hastaların %93,9'u TB nedeniyle kendilerini COVID-19 için daha riskli görmektedir. %93,9'u tedavilerine devam ederken, %91,8'i rutin kontroller için VSD'ye gelmiştir. Hastaların COVID-19'a ilişkin önlemlerine bakıldığında, %95,9'u izolasyon kurallarına uyarken, %79,6'sı dengeli beslenmekte, %85,7'si düzenli uyku almakta ve %32,7'si vitamin veya ilaç takviyesi almaktadır. %98,0'i maske, yüz siperliği gibi koruyucu ekipman kullanmıştır.

Sonuç: Pandeminin getirdiği kısıtlamalar, hastaların tedaviye erişiminde zorluklara neden olabilir. Ancak bu çalışma, katılımcıların büyük bir kısmının tedavilere devam ettiğini ve VSD ile ilişkilerinin kesilmediğini göstermiştir. Buna rağmen, birçok hasta kendini daha riskli hissetmiştir. Hastaların koruyucu önlemlere tam olarak uymadığı da görülmüştür. Bu nedenle, DGT hastaları için korunma eğitiminin artırılması ve tedavi erişiminin sürekliliğini sağlamak için önlemlerin alınması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bulaşıcı hastalıklar, COVID-19, tedavi, tüberküloz

Abstract

Aim: There needs to be more information in the literature regarding the effects of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) on Tuberculosis (TB) patients. However, the World Health Organization indicates that discontinuing TB treatment could lead to a more severe course of COVID-19. Our study was designed to investigate TB patients receiving treatment under the Tuberculosis Control Dispensary (TCD) in a specific district of Istanbul and to evaluate the impacts of the COVID-19 pandemic on these individuals.

Methods: This study includes 51 TB patients treated at the TCD in a district of Istanbul. A 35-question survey was prepared on the sociodemographic information of participants, their disease status, and risks related to COVID-19. This survey was conducted via phone. Ethics committee approval and institutional permissions were obtained for the research.

Results: Data was gathered from 96.07% (n=49) of the study's target population. 55.1% of participants were male, and 95.9% were Turkish citizens. The average age of participants was 40.5±17.0 (Min: 3, Max: 86, Median: 40) years. During the treatment process, 88.9% preferred video consultations, 8.2% visited the TCD, and 2% approached the Family Health Center. 6.1% of participants contracted COVID-19. 93.9% of patients perceive themselves at a higher risk for COVID-19 due to their TB condition. While 93.9% have consistently continued their treatments, 91.8% have visited the TCD for routine checks. Regarding preventive measures against COVID-19, 95.9% adhere to isolation rules, 79.6% maintain a balanced diet, 85.7% ensure regular sleep, and 32.7% have taken vitamin or drug supplements. 98.0% have used protective equipment like masks and face shields.

Conclusion: Restrictions brought by the pandemic can challenge patients' access to treatment. However, this study indicates that a significant number of participants have persistently continued with their treatments, and their associations with the TCD remain unaffected. Nevertheless, many patients feel they are at an increased risk. It's also observed that several patients do not entirely comply with protective measures. Therefore, it's essential to amplify protective education for directly observed therapy patients and implement measures to ensure uninterrupted access to treatment.

Keywords: Communicable diseases, COVID-19, treatment, tuberculosis

Muhammed Atak¹,
Şeyma Halaç²,
Zeyneb İrem Yuksel
Salduz³

¹ İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

² Eyüp Sultan İlçe Sağlık Müdürlüğü

³ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Geliş/Received : 14.08.2023

Kabul/Accepted: 03.09.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1342397

Corresponding author/Yazışma yazarı

Muhammed Atak

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
E-posta: muhammed.atak@istanbul.edu.tr

ORCID

Muhammed Atak: 0000-0002-8545-3660

Şeyma Halaç: 0000-0001-6461-5571

Zeyneb İ. Y. Salduz: 0000-0001-7730-1029

GİRİŞ

Global Tüberküloz Raporu'na göre, 2019 yılında 10 milyon insanda tüberküloz (TB) teşhisi konulmuştur ve TB nedeniyle 1,4 milyon ölüm gerçekleşmiştir (1). Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını, 2020'nin sonuna kadar küresel olarak 65,8 milyon vaka ve 1,5 milyon ölümlerle karşımıza çıkmıştır (2). Hem COVID-19 hem de TB, küresel ölçekte pandemik hastalıklar olarak nitelendirilebilir, ancak ilerleme hızları farklıdır. TB, yavaş yavaş yüzyıllar boyunca ilerlerken, COVID-19 bir yıl içinde hızla yayıldı (3). İki hastalık da solunum yoluyla bulaşabilir ve benzer semptomlar gösterebilir: ateş, halsizlik, öksürük ve nefes darlığı (4). Bu iki hastalığın klinik benzerlikleri, TB için koruyucu olduğu kanıtlanmış Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) aşısının, COVID-19 için de koruyucu olabileceği iddialarını beraberinde getirmiştir (5). Benzer belirtiler gösteren bu iki hastalığın birbirini etkilemesi kaçınılmazdır.

Dünya genelinde ve ülkemizde TB ve COVID-19, ciddi halk sağlığı sorunları olarak karşımıza çıkar. Uzun süreli TB tedavisi gören hastalarda tedavi başarısı, Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) yönteminin etkili bir şekilde uygulanmasına bağlıdır. DGT, tedavinin ilk 4-8 haftasında günlük ilaç verilmesinin ardından, hastalara haftada iki veya üç kez, eğitilmiş bir gözetimin denetiminde ilaçlarını almasını içerir. Tedaviye uyumsuzluk, art arda en az iki ay veya bir yıl içinde üç ay veya daha uzun süre klinik randevularını kaçırma şeklinde tanımlanır. DGT, tedaviye uyumu artırma potansiyeline sahip olup, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gelişmekte olan ülkeler için önerilen etkili bir tedavi yöntemidir (6). Ülkemizdeki yüksek vaka sayısı nedeniyle, DGT modeli 1997'de hastanelerde ve 2000'de Nazilli Verem Savaş Dispanseri'nde uygulamaya başlanmış ve bugüne kadar başarılı bir şekilde devam etmiştir (7,8).

Tüberküloz hastaları için erken tanı ve doğru tedavi hayati öneme sahiptir. COVID-19 salgınının başlangıcında, sağlık kurumlarının aşırı iş yükü, sağlık çalışanlarının bu salgına odaklanması ve birçok laboratuvarın COVID-19 üzerine yoğunlaşması, TB'nin tanı ve tedavi süreçlerinde aksamalara neden olabileceği düşünülmüştür (4). Bu faktörleri göz önünde bulundurarak, tüberküloz hastalarının COVID-19 deneyimi

sınırlıdır, ancak DSÖ tarafından, TB tedavisini kesen bireylerde COVID-19'un daha kötü seyredeceği ihtimali üzerinde durulmuştur (1).

Bu çalışmanın amacı, İstanbul'un bir ilçesindeki Verem Savaş Dispanseri (VSD)'nde takip edilen ve DGT uygulanan tüberküloz hastalarının sosyo-demografik ve klinik özelliklerini, COVID-19 geçirme durumlarını belirlemek, bu bireylerin COVID-19'a yönelik risk algıları, aldıkları koruma önlemleri ve COVID-19 pandemi dönemindeki sağlık hizmeti talep ve erişimlerini ortaya çıkarmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma, tanımlayıcı tipte olup, 01.10.2020 tarihi itibarıyla Eyüpsultan Verem Savaş Dispanseri'nde Doğrudan Gözetimli Tedavi ile takip edilen 51 tüberküloz hastasını kapsamaktadır. DGT, hastaların tüberküloz ilaçlarını düzenli ve doğru bir şekilde aldığından emin olmak için sağlık profesyonelleri tarafından yakından takip edildiği bir tedavi yöntemidir. 51 hastadan araştırmaya katılmayı kabul eden 49 kişiyle (%96,07) görüşme yapılmıştır. 1 kişi (%1,96) evsiz olması ve hastane tarafından VSD'de dosya açılmasına rağmen VSD'ye hiç gelmediği için, 1 kişiye de (%96,07) yabancı uyruklu olduğu ve iletişim bilgilerine erişilemediği için ulaşılamamıştır. Kişilere 23.10.2020-10.11.2020 tarihleri arasında araştırmacılar tarafından telefonla arama yapılarak ulaşılmıştır.

Veri toplama formu; sosyodemografik bilgiler, hastalık bilgileri, hanede yaşayanların sağlıklarına ilişkin bilgiler ve kişilerin COVID-19 pandemi sürecindeki sağlık ihtiyaçları, sağlık kurumlarına başvurma durumları, hastalıkları sebebiyle COVID-19'a yakalanma açısından kendilerini riskli grupta görme durumları ve COVID-19'dan korunmak için aldıkları önlemlere ilişkin 35 sorudan oluşmaktadır. Araştırmanın veri toplama sürecinde COVID-19 pandemisi devam ettiği için, hastalarla 23.10.2020-10.11.2020 tarihleri arasında telefonla görüşülerek veriler toplanmıştır. Bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, gelir durumu, medeni durum, sosyal yardım alma durumu, tüberküloz tipi, DGT uygulanan yer ve DGT yöntemi, hastanın DGT uyumu, ek hastalık varlığı, sigara kullanma durumu, yaşanan mahalle, hane büyüklüğü; bağımlı değişkenler ise kişilerin tüberküloz

hastalıkları sebebiyle COVID-19 açısından kendilerini daha riskli görme durumları, COVID-19 pandemisi döneminde ilaçlarını düzenli kullanma durumları, COVID-19 pandemisi sırasında sağlık kurumlarına başvurma ihtiyaçlarının olup olmadığı ve başvurma durumları, COVID-19'dan korunmak için aldıkları önlemler olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel Analizler

Çalışmanın analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences package program version 24.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımının değerlendirilmesinde Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (Medyan, min, max) şeklinde, kategorik değişkenler oran/yüzde ola-

rak ifade edilmiştir. Parametrelerin kendi içindeki değişimlerinin ve gruplar arası farklılıkların belirlenmesinde dağılım özelliklerine göre Ki-kare testi kullanılmıştır, p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Beyan

Bu çalışma için gerekli izin, Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü altında faaliyet gösteren COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından sağlanmıştır. Ayrıca, etik kurul onayı da Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınmıştır (Tarih: 19.11.2020, karar no: 2020-48). Çalışmada yer alan kişiler çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş ve olurları alınmıştır.

Tablo 1. Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri

		n	%
Uyruk (n=49)	Türk vatandaşı	47	95,9%
	Yabancı Vatandaş	2	4,1%
Cinsiyet (n=49)	Erkek	27	55,1%
	Kadın	22	44,9%
Eğitim Durumu (n=49)	Okuma-yazma yok	3	6,1%
	İlköğretim	16	32,7%
	Ortaöğretim	11	22,4%
	Lise	12	24,5%
Medeni Durum (n=49)	Üniversite	6	12,2%
	Lisansüstü	1	2,0%
	Bekar	18	36,7%
Aktif olarak bir işte çalışma durumu (n=49)	Evli	29	59,2%
	Dul (Eşi vefat)	2	4,1%
Gelir Durumu (n=49)	Çalışmıyor	34	69,4%
	Çalışıyor	15	30,6%
	0-1999 arası	29	59,2%
Sosyal Yardım Alma Durumu (n=49)	2000-3999 arası	16	32,7%
	4000-5999 arası	3	6,1%
	6000 ve üstü	1	2,0%
Sigara Kullanma Durumu (n=49)	Almıyor	28	57,1%
	Değerlendirme aşamasında	5	10,2%
	Alıyor	16	32,7%
Ek Hastalık Varlığı (n=49)	Kullanmıyor	27	55,1%
	Kullanıyor	9	18,4%
	Bıraktım	13	26,5%
Ek Hastalık Varlığı (n=49)	Yok	32	65,3%
	Var	17	34,7%

n: Katılımcı sayısı.

Tablo 2. Katılımcıların klinik özellikleri

		n	%
Hasta kategorisi (n=49)	Yeni	42	85,7
	Nüks	5	10,2
	Tedavi terkten dönen	2	4,1
	Akciğer tüberkülozu	28	57,1
Tüberküloz tipi (n=49)	Akciğer dışı tüberküloz	14	28,6
	Akciğer+Akciğer dışı tüberküloz	7	14,3
	Birinci seçenek ilaç tedavisi	44	89,8
Uygulanan tedavi planı (n=49)	Birinci+ikinci seçenek ilaç tedavisi	5	10,2
	Tedavi terk	1	2
	Halen tedavide	41	83,7
Tedavi aşaması (n=49)	Kür	4	8,2
	Tedavi tamamlama	3	6,1
	Yok	41	83,7
Ailede başka tüberküloz hastası olma durumu (n=49)	Yok	41	83,7
	Var	8	16,3
Aile bireylerinin tüberküloz tedavisi görme durumu (n=49)	Yok	22	44,9
	Var	27	55,1
	Tedavi görmüyor	23	46,9
	Aktif tüberküloz tedavisi görüyor	7	14,3
Aile bireylerinin gördüğü tedavi (n=49)	Korunma tedavisi görüyor	19	38,8

n: Katılımcı sayısı.

Tablo 3. Katılımcıların COVID-19 döneminde tanı, tedavi ve sağlık kurumu başvurma durumları

		n	%
COVID-19 Tanısı alma durumu (n=49)	COVID-19 geçirmemiş	46	93,9
	COVID-19 geçirmiş	3	6,1
COVID-19 pandemi döneminde ilaçlara düzenli devam etme durumu (n=49)	Düzenli devam etmedim	3	6,1
	Düzenli devam ettim	46	93,9
COVID-19 pandemi döneminde VSD'ye başvurma ihtiyacı (n=49)	İhtiyaç duymadım	19	38,8
	İhtiyaç duydum	30	61,2
Rutin kontroller için VSD veya bir sağlık kurumuna başvurma durumu (n=49)	Başvurmadım	4	8,2
	Başvurdum	45	91,8
Rutin kontroller harici VSD veya bir sağlık kurumuna başvurma durumu (n=49)	Başvurmadım	41	83,7
	Başvurdum	8	16,3

VSD: Verem Savaş Dispanseri, n: Katılımcı sayısı.

BULGULAR

Çalışma evreninin %96,07'sine (n=49) ulaşılarak veri toplanmıştır. Doğrudan gözetimli tedavi gören hastaların 47'si (%95,9) Türkiye vatandaşı; 2'si (%4,1) yabancı uyrukludur. Hastaların yaş ortalaması 40,5±17,0 (min: 3, mak: 86, medyan: 40) yıldır. Kişilerin 27'si

(%55,1) erkek, 22'si (%44,9) kadındır. Üç hastanın (%6,1) okuma yazması yok iken 16 (%32,7) hasta ilköğretim, 11 (%22,4) hasta ortaöğretim, 12 (%24,5) hasta lise, 6 (%12,2) hasta üniversite ve 1 (%2,0) hasta lisansüstü düzeyinde eğitim almıştır. Kişilerin 18'i (%36,7) bekar, 29'u (%59,2) evli ve 2'sinin (%4,1) eşleri vefat etmiştir. 29 (%59,2) kişi 0-1999 TL arasında,

16 (%32,7) kişi 2000-3999 TL aralığında, 3 (%6,1) kişi 4000-5999 TL aralığında ve 1 (%2,0) kişi 6000 TL üstünde gelir elde etmektedir. Kişilerin 34'ü (%69,4) şu an aktif olarak çalışmadığını; 15'i (%30,6) çalıştığını ifade etmiştir. Sosyal yardım alma durumlarına bakıldığında; 28 kişi (%57,1) sosyal yardım almamakta, 5 kişinin (%10,2) başvurusu değerlendirme aşamasında ve 16 kişi (%32,7) sosyal yardım almaktadır. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri **Tablo 1**'de yer almaktadır.

Kişilere tanı konmasını sağlayan ilk başvuru sebeplerine bakıldığında; 41 (%83,7) kişi semptom üzerine, 2 (%4,1) kişi evlilik öncesi kontrol muayenesinde, 2 kişi (%4,1) ailede tüberküloz hastası olduğu için ve 4 kişi (%8,2) başka sebeplerle yaptıkları hastane başvurularında tanı almışlardır. Kişilerin 40'ı (%81,6) sigara kullanmamakta, 9'u (%18,4) kullanmaktadır. 32 kişide (%65,3) ek kronik hastalık yokken, 17'sinde (%34,7) ek bir hastalık mevcuttur. 42 hasta (%85,7) yeni, 5 hasta (%10,2) nüks, 2 hasta (%4,1) tedavi terkten dönen hasta grubundadır. Tüberküloz tiplerine bakıldığında 28 (%57,1) hasta akciğer tüberkülozu, 14 hasta (%28,6) akciğer dışı tüberküloz, 7 hasta (%14,3) akciğer ve akciğer dışı tüberküloz grubundadır. Uygulanan tedavi planına bakıldığında 44 hastaya (%89,8) 1.seçenek ilaç tedavisi, 5 hastaya (%10,2) 1. ve 2. seçenek ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Ailede başka tüberküloz hastası olan 8 (%16,3) hasta vardır. DGT uygulanan yer ve yöntemle bakıldığında; 44 (%88,9) kişi VSD sağlık ekibine video göndermekte, 4 kişi (%8,2) Verem Savaş Dispanseri'ne, 1 (%2,0) kişi de Aile Sağlığı Merkezi'ne gitmektedir. Kişilerin klinik özellikleri ve tüberküloz tedavilerine ilişkin bilgileri **Tablo 2**'de özetlenmektedir.

Araştırmaya katılan tüberküloz hastalarının 3'ü (%6,1) COVID-19 enfeksiyonuyla karşılaşmıştır. Bu bireyler, hastalığı evlerinde ve hafif semptomlarla atlattıklarıdır. Katılımcıların 46'sı (%93,9) tüberküloz nedeniyle COVID-19'a yakalanma risklerinin daha yüksek olduğunu düşündüğünü belirtmiştir. Aynı sayıda hasta (%93,9), COVID-19 salgını sırasında tüberküloz tedavisine kesintisiz devam ettiğini ifade etmiştir. Katılımcıların 30'u (%61,2), pandemi sırasında Verem Savaş Dispanseri'ne müracaat etme gerekliliği duymuş; 45 kişi (%91,8) ise rutin kontrol amacıyla VSD'ye başvuruda bulunmuştur. Rutin kontrolün dışında bir nedenle VSD'ye ya da başka bir sağlık kurumuna başvurma ihtiyacı hisseden 8 kişi (%16,3) bu-

lanmaktadır (**Tablo 3**). Pandemi sürecinde alınan tedbirleri değerlendirdiğimizde; 47 kişi (%95,9) izolasyon kurallarına uyduğunu, 39 kişi (%79,6) dengeli beslendiğini, 42 kişi (%85,7) düzenli uyuduğunu belirtirken, 16 kişi (%32,7) vitamin ve ilaç desteği aldığını, 48 kişi (%98,0) ise koruyucu maske ve yüz siperliği kullandığını ifade etmiştir (**Tablo 4**).

VSD'ye rutin kontrol için gelen bireylerin 36'sı (%80,0), rutin kontrol dışında başka bir sebepten dolayı sağlık kurumlarına başvuranların 7'si (%87,5) tüberküloz sebebiyle COVID-19 riskinin daha yüksek olduğuna inanmaktadır. Kendisini bu risk altında gören katılımcıların 6'sı (%15,7) izolasyon, dengeli beslenme, düzenli uyku, koruyucu ekipman ve vitamin-ilaç takviyesi gibi tüm önlemleri aldığını bildirmiştir (**Tablo 4**).

Kişilerin cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim durumu, gelir durumu, sosyal yardım alma durumu gibi sosyodemografik özelliklerine göre gruplar arasında COVID-19 risk algıları yönünden anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Tüberküloza ek olarak bir kronik hastalığı olanların olmayanlara göre, COVID-19'a yakalanma riski açısından kendilerini daha fazla risk altında gördüğü saptanmıştır. ($p: 0,043$). Kişilerin tüberküloz hasta kategorisine (yeni, nüks..), tüberkülozun türüne, tedavi aşamasına, DGT uygulanan yer ve yöntemle göre grupların COVID-19 risk algıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (**Tablo 5, Tablo 6**).

Kişilerin COVID-19 risk algılarına göre bazı tutum ve davranışları sorulmuş, fakat COVID-19 açısından kendisini daha fazla risk altında hissedenler ile hissetmeyen gruplar arasında; pandemi sürecinde VSD'ye başvurma ihtiyacı duyma, rutin kontroller için VSD ya da başka bir sağlık kurumuna başvurma, rutin kontroller harici VSD ya da başka bir sağlık kurumuna başvurma durumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Ayrıca kişiler COVID-19 risk algılarına göre gruplandırıldığında, grupların COVID-19'dan korunmaya ilişkin aldıkları önlemler (karantinaya uyum, düzenli uyku, düzenli beslenme, ek vitamin-ilaç takviyesi, koruyucu ekipman kullanımı) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4. ablo 4. Katılımcıların COVID-19 risk algıları ve COVID-19 döneminde aldıkları sağlık tedbirleri

COVID-19 Risk Algısı (n=49)	%
Kendimi daha fazla risk altında hissetmiyorum	22,4
Kendimi daha fazla risk altında hissetmiyorum	77,6
COVID-19 hastalığına dair uyguladıkları önlemler (n=49)	%
Koruyucu ekipman kullanımı	98,0
Karantinaya uyum	95,9
Düzenli uyku	85,7
Ek vitamin-ilaç takviyesi	65,3
Düzenli beslenme	20,4
Tüm kurallara uyum	18,4

Tablo 5. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine göre COVID-19 risk algıları

	Tüberküloz hastalığım sebebiyle kendimi daha fazla risk altında hissetmiyorum	Tüberküloz hastalığım sebebiyle kendimi daha fazla risk altında hissetmiyorum	p değeri
Cinsiyet (n:49)			0,966
Erkek	21 (%77,8)	6 (%22,2)	
Kadın	17 (%77,3)	5 (%22,7)	
Medeni Durum (n:49)			0,731
Bekâr	14(%77,8)	4 (%22,2)	
Evli	22 (%75,9)	7 (%24,1)	
Dul	2(%100)	0 (%0)	
Eğitim Düzeyi (n:49)			0,163
Okuryazar değil	2 (%66,7)	1 (%33,3)	
İlköğretim	13 (%81,3)	2 (%18,7)	
Ortaöğretim	10 (%90,9)	1 (%9,1)	
Lise	10 (%83,3)	2 (%16,7)	
Lisans ve üstü	3 (%42,9)	4 (%57,1)	
Yok	22 (%68,8)	10 (%31,2)	
Aktif olarak bir işte çalışma durumu (n:49)			0,069
Çalışıyor	9 (%60,0)	6(%40,0)	
Çalışmıyor	29 (%85,3)	5 (%14,7)	
Sosyal yardım alma durumu (n:49)			0,300
Alıyor	14 (%87,5)	2 (%12,5)	
Almıyor	24 (%72,7)	9 (%27,3)	
Sigara Kullanma Durumu (n:49)			0,986
Kullanıyor	7 (%77,8)	2 (%22,2)	
Kullanmıyor	31 (%77,5)	9 (%22,5)	

n: Katılımcı sayısı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Pandemilerin sağlık sistemi üzerindeki en büyük maliyeti sıklıkla sadece kendilerinden kaynaklı olmayıp özellikle diğer hastalıkların klinik yanıtlarını da etkilemelerinden ileri gelmektedir. Dünya çapında,

2018'den bu yana enfeksiyon hastalıklarından ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri günlük 3-4 bin hasta sayısı ile tüberkülozdur. Bu durum yüksek gelirli ülkelerde çok belirgin olmasa da Tüberkülozu Durdurma Ortaklık Kurulu tahminlerine göre gerekli tedbirler alınmadan devam ettirilen tüberküloz hastalığı hiz-

Tablo 6. Katılımcıların klinik özelliklerine göre COVID-19 risk algıları

	Tüberküloz hastalığım sebebiyle kendimi daha fazla risk altında hissediyorum	Tüberküloz hastalığım sebebiyle kendimi daha fazla risk altında hissetmiyorum	p değeri
Ek Hastalık Varlığı (n: 49)			0,043
Var	16(%94,1)	1(%5,9)	
Yok	22 (%68,8)	10 (%31,2)	
Tüberküloz Hasta Kategorisi (n:49)			0,726
Yeni Hasta	32 (%76,2)	10 (%23,8)	
Nüks Hasta	4 (%80,0)	1 (%20,0)	
Tedaviyi Terkten Dönen Hasta	2(%100)	0 (%)	
Tüberküloz Tipi (n:49)			0,160
Akciğer Tüberkülozu	19 (%67,9)	9 (%32,1)	
Akciğer dışı tüberküloz	13 (%92,9)	1 (%7,1)	
Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz	6 (%85,7)	1 (%14,3)	
DGT Uyumu (n:49)			0,542
Uyumlu	36 (%78,3)	10 (%21,7)	
Uyumsuz	2 (%66,7)	1 (%33,3)	
Ailede tüberküloz hastası varlığı (n:49)			0,663
Var	7 (%87,5)	1 (%22,5)	
Yok	31 (%75,6)	10 (%24,4)	

DGT: Doğrudan Gözetimli Tedavi, n: Katılımcı Sayısı.

metleri COVID-19 pandemisi için belli kapanma ve açılma periyodları planlansa dahi düşük ve orta gelirli ülkelerde ciddi vaka sayısı ve ölüm oranlarında artışa neden olacaktır. Öngörülen rakamlar 2020-2025 yılları arası ek 6,3 milyon vaka ve ek 1,4 milyon ölüm olarak ifade edilmektedir (9). Bu bilgiler ve endişeler ışığında; biz de ilçemiz verem savaş dispanseri takipli tüberküloz hastalarımızın sosyodemografik özelliklerini COVID-19 pandemi sürecinden etkilenimini inceledik.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2014 Türkiye Verem Savaş Raporu verilerine göre olguların %40,6'sını kadınlar, %59,4'ünü erkekler oluşturmaktadır. Bu hastaların çoğunluğu 15-24 ve 25-34 yaş aralığında toplanmıştır (6). 2003, 2007 yıllarında EYÜP VSD'de yürütülen araştırmalarda, hastaların %24,6'sı ve %24'ü kadın; sırasıyla %75,4'ü ve %76'sı erkek olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların yaş ortalamaları sırasıyla $30,6 \pm 13,9$ ve $33,7 \pm 14$ olarak kaydedilmiştir (10,11). Mevcut çalışmamızda ise olguların %44,9'u kadın, %55,1'i erkek olarak belirlenmiştir ve yaş ortalaması $40,5 (3-86)$ olarak bulunmuştur. Tarihsel verilere bakıldığında, cinsiyet dağılımındaki farkın giderek

azaldığı ve kadın-erkek oranının yaklaşık olarak eşitlendiği görülmektedir. Erkeklerde olguların daha sık görülmesine rağmen, bu farkın azalmasının nedeni olarak günümüzde kadınların iş ve sosyal yaşantıda erkekler kadar aktif olmaları ve bu yüzden hastalıkla daha sık karşılaşmaları gösterilmektedir. Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalamasının önceki yıllara nazaran daha yüksek olduğunu görmekteyiz (10,11). Tüberkülozla mücadelede elde edilen başarının, genç yaş grubundaki hastalık oranının düşmesiyle ilişkili olduğu bilinir. Bu sebeple, çalışmamızda gözlemlenen yaş ortalamasının yükselmesi, olumlu bir gelişme olarak değerlendirilmektedir.

Tüberküloz tedavisinde hastanın tedaviyi alma sürecinin gözlemlendiği DGT tedavinin başarısında en etkili yöntem olarak belirlenmiştir. Türkiye Ulusal Tüberküloz Sürveyans Ağı formları ile toplanan verilere göre DGT oranı 2007'de %94,2; 2008'de %96,6; 2009'da %98,2; 2010'da %98,8 ve 2011 yılı hastalarında ise %98,9'dur. 2012 yılında DGT uygulanan hastaların %84,5'ine sağlık personeli, %14,6'sına ev halkı ve diğer gözetmenler yardımcı olmuştur. Sağlık personeli tara-

findan DGT uygulamasının %92,9'u sağlık kuruluşlarında, %7,1'i hastanın ev veya işyerlerinde uygulanmıştır (6). Bizim çalışmamızda 46 hasta (%93,9) COVID-19 pandemisi döneminde ilaçlarına düzenli olarak devam etmiştir. 30 hasta (%61,2) COVID-19 pandemisi döneminde VSD'ye başvurma ihtiyacı hissetmiş; 45 kişi (%91,8) COVID-19 pandemisi döneminde rutin kontroller için VSD'ye başvurmuştur. Rutin kontrol dışında bir sebeple VSD veya bir sağlık kurumuna başvuran 8 (%16,3) kişidir. DGT uygulanan yer ve yöntem bakımında; 44 (%88,9) kişi video göndermekte, 4 kişi (%8,2) VSD'ye 1 (%2,0) kişi de Aile Sağlığı Merkezi'ne gitmektedir. Çalışmamızdaki verilerin önceki çalışmalarla uyumlu olduğu DGT uyumunun ilçemizde yüksek olduğu görülmüş, hastalar, VSD'ye ihtiyaç duydukları zaman iletişim kurup, tıbbi olarak danışabildiklerini ifade etmiştir. Yanı sıra hastaların çoğunun tedavi uygulamasını video ile göndermesinin COVID-19 sürecinde bulaşın azalması ve hastalığın yayılmaması için uygun bir yöntem olduğu düşünülmüştür.

COVID-19 pandemisinden kaynaklanan yüksek morbidite ve mortalite oranlarından dolayı gittikçe daha fazla ülke ayakta ve yatan hasta hizmetlerinin azaltılması, tıbbi personelin COVID-19 için tahsisi, laboratuvar hizmetlerinin pandemiye göre planlanması çözümlerini uygulamaya koydular (1, 12–14). Pandeminin başladığı Çin'de salgının ilk dönemlerinde, Çin hükümeti bir dizi oldukça katı halk sağlığı uygulamalarını hayata geçirdi. Bunlar tüm toplu taşımaların iptali, tüm halka açık toplantıların yasaklanması, halkın mümkün olduğunca evde kalması süreçlerini içeriyordu. Bu durum her ne kadar COVID-19 yayılma hızını azaltsa da hastaların tıbbi davranış modelini değiştirerek hastanelerde sağlık hizmeti sunumunu azaltmış oldu (15, 16). Bununla birlikte, tüberküloz yükünün yüksek olduğu Çin'de getirilen bu önlemler tüberküloz kontrolünü sektöre uğrattı. Huang F. ve ark.'ın çalışmasında COVID-19 salgınının Çin'de tüberküloz vakalarını nasıl etkilediği, önceki yıllardaki tüberküloz vakaları ile karşılaştırılarak ve sorgulayıcı bir anket uygulanarak tespit edilmiştir. Tüberküloz vakalarının özellikle pandeminin ilk haftasında keskin bir şekilde azaldığı bulunmuştur. COVID-19'un tüberküloz kontrolü üzerindeki etkisine ilişkin uyguladığı anketin verilerini incelediğimizde Çin'de birinci basamak sağlık çalışanlarının %75,2'sinin COVID-19 ile savaşmak

için görevlendirildiği, ilçelerin %14,6'sında tüberküloz polikliniklerinin, %13,6'sında ise tüberküloz laboratuvarlarının kapatıldığı, %4,4'ünde tüberküloz test kitesinin tükenmesiyle karşı karşıya kalındığı, %8,2'sinde anti tüberküloz ilaç eksikliği yaşandığı, tüberküloz vakalarının ilçelerdeki sağlık tesislerinin %84'üne sıkı seyahat yasakları nedeniyle ulaşım güclüğü ile karşılaştığı, hastaların %26,9'unun COVID-19'a yakalanma korkusu nedeniyle takip muayenelerine gitmeyi ertelediği ya da kaçırıldığı sonuçları bulunmuştur (17). Hogan A.B. ve ark.'ın yaptığı bir diğer çalışmada COVID-19'un getirdiği sınırlayıcı önlemlerin sağlık sisteminde aksamalara neden olabileceği potansiyeli üzerinden düşük ve orta gelirli ülkelerde tahminlere dayalı olarak tüberküloz hastalarında 5 yıl içinde ne düzeyde can kaybı olabileceği öngörülmüştür. Araştırma sonuçlarına göre, COVID-19'un yeni tüberküloz vakalarının teşhis ve tedavisindeki düşüş, tüberküloza bağlı ölüm oranlarının yaklaşık %20 artmasına yol açabileceğini göstermektedir (18). Bizim yaptığımız çalışma kapsamında, pandemi süresince 46 hasta (%93,9) tüberküloz tedavisine düzenli bir şekilde devam etmiştir. Aynı dönemde 30 hasta (%61,2) Verem Savaş Dispanseri'ne (VSD) müracaat etme gerekliliği duymuştur, ve 45 hasta (%91,8) rutin kontroller için VSD'ye başvurmuştur. VSD'ye rutin kontrol dışı başka nedenlerle başvuranların sayısı ise 8 (%16,3) olarak tespit edilmiştir. Hastalığın ortaya çıktığı Çin'e ait yerel veriler ile Eyüpsultan ilçesi verileri kıyaslandığında, hastaların pandemi sebebiyle ilaçlara erişimde herhangi bir aksaklık yaşamadığı ve VSD ile olan ilişkilerinin pandemi sebebiyle kesintiye uğramadığı görülmüştür. Bu durumun sebebi olarak, ülkemizin sağlık sektöründeki proaktif yaklaşımını ve etkili sağlık politikalarını öne sürmekteyiz.

Araştırmamızda belirlenen önemli bir veri, 46 kişinin (%93,9) tüberküloz sebebiyle COVID-19'a daha kolay yakalanabileceğini düşünmesidir. Ancak, pandemi boyunca araştırmamızda yer alan hastalardan sadece 3'ü COVID-19 ile enfekte olmuş ve bu hastalığı hafif belirtilerle evde geçirmiştir. Bu dönemde yeni bir tüberküloz vakası tespit edilmemiştir. Öte yandan, hastaların COVID-19'a karşı aldığı tedbirlere bakıldığında; 47 kişi (%95,9) izolasyona dikkat ettiğini, 39 kişi (%79,6) düzenli beslendiğini, 42 kişi (%85,7) düzenli uyuduğunu belirtmiştir. 16 kişi (%32,7) vitamin veya ilaç takviyesi alırken, 48 kişi (%98,0) maske ya da

yüz siperliği gibi korunma yöntemlerini kullanmıştır. Ancak, hastaların bir kısmında alınması gereken önlemlere tam anlamıyla uyulmadığı gözlemlenmiştir. Bu uyumsuzluğun sebebinin, sosyal medya gibi platformlardan alınan yanıltıcı bilgilerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Aktif tüberküloz tedavisi gören hastalar için salgın hastalıklardan korunma konusunda bilgili sağlık profesyonelleri tarafından eğitimlerin verilmesi büyük bir önem taşımaktadır.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmanın tek bir sağlık kuruluşunda yapılmış olması ve örnek büyüklüğünün kısıtlı olması, bulgular ve yorumların genellenmesini zorlaştırmaktadır. Bu kesitsel çalışmada, pandemi dönemindeki kısa bir dönemdeki anlık durum incelenmiştir. Zamana yayılan bir değerlendirme yapılmadığı için, tüberküloz hastalarının COVID-19 risk algılarının ve tutumlarının pandemi- nin farklı dönemlerinde nasıl bir seyir gösterdiği ve hangi değişkenlerden etkilendiği belirlenmemiştir. Çalışmamızda katılımcıların COVID-19 algı ve tutumlarına ilişkin nedensel ilişkiler de incelenmemiştir. Değerlendirmeler klinik muayene veya gözlemler değil katılımcıların anket sorularına verdikleri öz bildirimler yoluyla yapılmıştır.

Sonuç olarak, hastalarımızın büyük bir kısmının DGT uyumunun yüksek olduğu görülmüştür. Verem savaş dispanseri ile ihtiyaç duyduklarında rahatlıkla iletişime geçebildikleri saptanmıştır. Her ne kadar COVID-19 sürecinde tüberküloz hastaları, kendilerini diğer insanlara göre daha fazla risk altında görseler de uygun genel ve yerel halk sağlığı politikalarımızın da etkisiyle ilaca erişim ve tedavide bir sıkıntı olmamış, tüberküloz hasta grubunda COVID-19 geçiren hasta sayımız oldukça kısıtlı kalmıştır. Bununla birlikte kendini risk altında gören hasta grubumuzun tedbir kurallarına uyumunda eksiklikler olduğu görülmüştür. Bunun birçok nedeni olabileceği gibi, tedavisi devam eden DGT hastalarına yönelik salgın hastalıklardan korunma eğitimlerinin artırılmasının, sağlık personellerimizin bu konuda eğitilmesinin de fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

Ek Bilgi

Bu çalışma 4. Uluslararası 22. Ulusal Halk Sağlığı Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. World health organization global tuberculosis control. Geneva: World Health Organization; 2019. (Erişim tarihi: 14.02.2021, <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714>)
2. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update, 8 December 2020. Geneva: World Health Organization. (Erişim tarihi: 14.02.2021, <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-8-december-2020>)
3. Long R, King M, Doroshenko A, Heffernan C. Tuberculosis and COVID-19 in Canada. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100527.
4. Togun T, Kampmann B, Stoker NG, Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):21.
5. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *MedRxiv*. 2020.
6. Aksu MC, Togay A, Yılmaz TD. Tüberküloz olgularında doğrudan gözetimli tedavi uygulamalarına retrospektif bakış. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi*. 2017;10(1):45-53.
7. Özkara Ş, Arpaz S, Özkan S, et al. Tüberküloz tedavisinde doğrudan gözetimli tedavi (DGT). Ankara: Türkiye Ulusal Verem Savaş Dernekleri Federasyonu; 2002.
8. Arpaz S, Keskin S, Kiter G. Nazilli Verem Savaş Dispanseri'nde Haziran 1996-Mayıs 2000 tarihleri arasında yürütülen çalışmaların değerlendirilmesi: DGT öncesi durum. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1996;51(3):289-97.
9. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100603.
10. Talay F, Altın S, Çetinkaya E, Kümbetli Ş. İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanseri'ndeki Tüberküloz hastalarının değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg*. 2003;10(2):40-5.
11. Talay F, Kümbetli Ş, Çetinkaya E, Altın S. İstanbul Eyüp verem savaş dispanseri'ndeki akciğer tüberkülozlu olguların demografik, klinik, radyolojik ve bakteriyolojik özellikleri. *Solunum Hast*. 2007;18(2):58-63.
12. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics

- in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.
13. Hunter P. The spread of the COVID-19 coronavirus: health agencies worldwide prepare for the seemingly inevitability of the COVID-19 coronavirus becoming endemic. *EMBO Rep.* 2020;21(4):e50334.
 14. Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020;92:214-7.
 15. Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(19):1915-23.
 16. Tian H, Liu Y, Li Y, et al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. *Science.* 2020;368(6491):638-42.
 17. Fei H, Yinyin X, Hui C, et al. The impact of the COVID-19 epidemic on tuberculosis control in China. *Lancet Reg Heal Pacific.* 2020;3:100032.
 18. Hogan AB, Jewell B, Sherrard-Smith E, et al. The potential impact of the COVID-19 epidemic on HIV, TB and Malaria in low- and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(9):e1132-e1141.

Risk factors for postoperative nausea and vomiting following maxillofacial surgery

Maksillofasiyal cerrahiden sonra gelişen postoperatif bulantı kusma için risk faktörleri



Abstract

Aim: The aim of this study was to determine the risk factors for postoperative nausea and vomiting (PONV) in maxillofacial surgery and contribute to its prevention.

Methods: 93 patients (42 female, 51 male) who underwent maxillofacial surgery under general anesthesia were included in the study. No postoperative rescue antiemetic medications were given to patients. One investigator recorded patient-related anesthesia-related and surgery-related variables. The nausea and pain were evaluated postoperatively by means of Visual Analogue Scale. Total number of vomiting in the first 24 hours after surgery and number of days of hospital stay were recorded.

Results: The risk factors most associated with postoperative nausea and vomiting were found to be female sex, increased bleeding, submental intubation, prolonged operation time, and postoperative pain. No significant relationship was found between smoking, age, BMI, receiving GA for the first time and PONV in context of maxillofacial surgery.

Conclusion: Given its prevalence and significant consequences, prevention of postoperative nausea and vomiting is an important consideration. It may be useful to take preoperative and postoperative precautions in patients with one or more risk factors.

Keywords: Anesthesia; oral surgery; postoperative complications; postoperative nausea and vomiting.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı maksillofasiyal cerrahide postoperatif bulantı ve kusma için risk faktörlerini belirlemek ve önlenmesine katkıda bulunmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya genel anestezi altında maksillofasiyal cerrahi operasyon geçirmiş 93 hasta (42 kadın, 51 erkek) dahil edildi. Hiçbir hastaya postoperatif kurtarıcı antiemetik ilaç verilmedi. Veri toplamak amacıyla hastayla ilgili, anestezi ile ilgili ve cerrahi operasyon ile ilgili değişkenler kaydedildi. Bulantı ve kusmadan en az birinin varlığı postoperatif bulantı ve kusma vakası olarak tanımlandı. Postoperatif bulantı ve ağrı, Görsel Analog Skala ile değerlendirildi. Cerrahi operasyon sonrası ilk 24 saatteki toplam kusma sayısı ve hastanede kalış gün sayısı kaydedildi.

Bulgular: Postoperatif bulantı ve kusma ile en fazla ilişkili risk faktörleri kadın cinsiyet, artmış intraoperatif kanama, uzamış operasyon süresi, submental entübasyon ve postoperatif ağrı olarak bulundu.

Sonuç: Yaygınlığı ve önemli sonuçları göz önüne alındığında, postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi önemli bir husustur. Bu bakımdan risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası önlem alınması faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Anestezi; oral cerrahi; postoperatif komplikasyonlar; postoperatif mide bulantısı ve kusma.

Alanur Çiftçi Şişman¹, Hazal İrem Çiftçi², Necip Fazıl Erdem³

¹ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hamidiye Faculty of Dentistry, Health Sciences University

² Doctorate program, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hamidiye Faculty of Dentistry, Health Sciences University

³ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Marmara University

Received/Geliş : 14.08.2023

Accepted/Kabul: 03.09.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1342640

Corresponding author/Yazışma yazarı

Alanur Çiftçi Şişman

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
E-mail: alanurciftci@gmail.com

ORCID

Alanur Çiftçi Şişman: 0000-0002-3121-6467

Hazal İrem Çiftçi: 0009-0004-6033-4595

Necip Fazıl Erdem: 0000-0002-5374-3233

INTRODUCTION

Postoperative nausea and vomiting (PONV) is one of the most common and disturbing complications after surgery performed under general anesthesia (GA) (1,2). The multifactorial etiology and complex pathogenesis mechanism of PONV make it difficult to prevent its occurrence. Although the etiology of PONV cannot be clearly revealed, the factors that increase the risk are examined under 3 main headings: Patient related, anesthesia related, and surgery related (3).

PONV's undesirable consequences, such as opening surgical wounds, increased bleeding and hematoma, delayed return to normal oral diet, malnutrition and weight loss, prolonged hospital stay, delayed discharge and increased cost, can cause difficulties for both patients and surgeons (2-4). It can also lead to more serious complications such as the aspiration of gastric contents, dehydration, electrolyte disturbances, esophageal rupture, and increased intracranial and intraocular pressure (2,3). In some cases, PONV may even be fatal, increasing postoperative morbidity (2,4). It was reported that PONV occurs in at least 1 out of every 5 patients after maxillofacial surgery and 75% of these occur within the first 2 hours postoperatively. Also PONV may extend up to 5 days after discharge, which is considered the most sensitive time period in the surgery and recovery process (4-6).

PONV following maxillofacial surgery has not been widely examined in the existing literature despite its high occurrence rate and compelling results. Therefore, the present study aimed to determine the risk factors for PONV and contribute to its prevention in maxillofacial surgery. The null hypothesis was that no relationship existed between the predisposing and postoperative risk factors, and the occurrence of PONV.

MATERIAL AND METHODS

This study was planned as an observational clinical study, adhering to STROBE guidelines, to evaluate the prevalence and possible risk factors of PONV in patients who underwent elective maxillofacial surgery under GA at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hamidiye Faculty of Dentistry, University of Health Sciences.

The principles of Helsinki Declaration were followed while conduction of the present research. This study was approved by Hamidiye Clinical Research Ethics Committee at the University of Health Sciences (date: 08.09.2020, decision no: 20-98). Signed informed consent forms were obtained from all patients. The inclusion criteria were: Patients between the age of 18-65 years, patients who were classified as American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I and II, patients who agreed to participate in the study. Exclusion criteria were: Being under the age of 18 years, refusing to participate in the study, not being able to communicate, receiving cancer chemotherapy or immunosuppressive treatment, having a degenerative musculoskeletal system disease, taking antiemetics up to 4 hours before the operation, having a history of prolonged nausea and vomiting for various reasons previously.

The study included 93 patients (42 female (45.1%), 51 male (54.8%)). The patients' ages ranged from 19 to 65 years, and the mean age was 32 years. All patients underwent the same anesthesia induction and maintenance procedures and were given intraoperative opioids. All patients were prescribed postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) to control pain and inflammation. No interventions were performed for patients who developed PONV and no postoperative rescue antiemetic medications were given to any patients. The involved maxillofacial surgeries included tumor excision, temporomandibular joint (TMJ) surgery and trauma surgery, performed with extraoral approach; while orthognathic surgery (single or double jaw), cyst enucleation, alveolar augmentation, mini-plate explantation, genioplasty, zygomatic implants were performed with intraoral approach..

Data were collected using a form consisting of two main sections:

a. Predisposing risk factors

This section consisted of 3 parts: Patient-related, anesthesia-related, and surgery-related factors. Patient-related factors were age, sex, body mass index (BMI), ASA classification, smoking status, existence of concomitant systemic disease or gastrointestinal problems, history of motion sickness, and history of migraine. Anesthesia-related factors were the type of intubation used and whether the patient was being op-

erated on under GA for the first time. Surgery-related factors were the procedure type (intraoral or extraoral approach), operation duration, and amount of bleeding.

Body mass index (BMI) of the patients at the time of surgery were recorded. Patients were classified as underweight (BMI < 18.5 kg/m²), normal (BMI = 18.5–24.9 kg/m²), and overweight (BMI > 25 kg/m²) according to the World Health Organization (WHO) classification (7). The duration of the surgical procedure was calculated from the induction of GA to the time of extubation. The results were divided into 3 groups as; less than 1 hour, 1-2 hours or more than 2 hours. The amount of intraoperative bleeding (ml) was calculated based on the formula: *Intraoperative bleeding = Total amount of discharge – irrigation*. The results were divided into 3 groups as: 0-100 ml, 100-300 ml, 300 ml and more.

b. Postoperative period

Postoperative period was evaluated as postoperative pain, the total hospital stay of the patient in days, the degree of nausea and the number of vomiting. Pain was measured at the 1st, 2nd, 4th and 24th hours postoperatively using a visual analog scale (VAS; 0: no pain, 10: worst imaginable pain).

For assessment of nausea and vomiting, patients were asked if they had nausea 1, 2, 4 and 24 hours postoperatively. The degree of nausea was rated using VAS, and the total number of vomiting in the first 24 hours were recorded. The presence of either nausea or vomiting was defined as a case of PONV.

Primary study outcome was to detect the possible risk factors. Secondary outcome was to evaluate the correlation between the significant risk factors and the occurrence of PONV.

Statistical analyses

G*Power software (version 3.1.9.2, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany) was used for the sample size calculation. The calculation indicated that a minimum of 81 patients was required for a power of 0.90 and an alpha of 0.05 to obtain an effect size of 0.15.

The study data were analyzed using the MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013).

The results were analyzed statistically using Spearman's rho correlation analysis, Mann Whitney U, Wilcoxon and Friedman test and Multiple Logistic Regression analysis. Results were considered to be significant at 5% critical level ($p < 0.05$).

RESULTS

Patient-related factors

Sex: PONV occurred in 29 patients (31.1%; 11 female). A statistically significant association between sex and PONV was noted in females ($p=0.018$). The numbers and percentages of PONV development in the groups were given in Table 1.

Age: PONV was highest in the 3rd decade (39.2%), but there was no statistically significant difference between PONV development and any of the age decades ($p=0.222$).

ASA classification and comorbidities: ASA I (n=75) accounted for 80.6% and ASA II (n=18) accounted for 19.3% of the patient population. Diabetes mellitus (n=4) and hypertension (n=4) were the most common (22.2%) comorbidities. There was no statistically significant difference between ASA I and ASA II in terms of PONV occurrence ($p=0.367$). None of the patients reported a history of motion sickness, 1 patient reported a history of migraine, and 2 patients reported gastrointestinal problems. Their effects on PONV could not be evaluated statistically due to inadequacy.

Body mass index (BMI): In the present group, 8.6% (n=8) were underweight, 67.7% (n=63) were normal weight, and 23.6% (n=22) were overweight. There was no statistically significant difference between the BMI groups in terms of PONV development ($p=0.116$).

Smoking: Majority of the subjects were smokers (n=58, 62.3%). PONV developed in 34.4% of smokers and 25.7% of non-smokers. Although there was a higher prevalence of PONV among smokers, this was not statistically significant ($p=0.34$).

Anesthesia-related factors

First time of GA: 60.2% of the patients (n=56) received GA for the first time. Of the 29 patients who developed PONV, 16 received GA for the first time (55.1%). No statistically significant difference was found between

Table 1. Percentages and numbers of variables in terms of PONV development.

Parameters	Percentage and number of PONV developers	p values
Sex		
Female	58.6% (n=17)	
Male	41.3% (n=12)	<i>p=0.018</i>
Type of intubation		
Nazal	65.5% (n=19)	
Oral	3.44% (n=1)	
Submental	31% (n=9)	<i>p=0.007</i>
Amount of bleeding		
0-100 ml	27.5% (n=8)	
100-300 ml	27.5% (n=8)	<i>p=0.031</i>
>300 ml	44.8% (n=13)	
Operation duration		
<1 hour	17.2% (n=5)	
1-2 hours	41.3% (n=12)	<i>p=0.02</i>
>2 hours	41.3% (n=12)	

*PONV: Postoperative nausea and vomiting. n: Number.

those who underwent GA for the first time and the others in terms of PONV ($p=0.089$).

Type of intubation: 74 (79.6%) of the patients were intubated nasally, 14 (15.1%) submentally and 5 (5.4%) orally. The development of PONV was statistically significant in the submental intubation group ($p=0.007$).

Surgery-related factors

Type of surgical approach: Extraoral approach (EO) rate was 18.3% (n=17) while intraoral (IO) was 81.7% (n=76). The type of surgical approach was not statistically significantly associated with PONV ($p=0.799$).

Duration of operation: The mean duration of the operations was 132 minutes. A statistically significant correlation was found between the duration of the operation and PONV. PONV was highest in patients with an operation time of 2 hours or more ($p=0.02$).

Amount of bleeding: The mean amount of intraoperative bleeding (ml) was 162.47 ml, ranging between 50 to 700 ml. A statistically significant positive correlation was found between the amount of bleeding and PONV. PONV was lowest in patients with bleeding less than 100 ml ($p=0.031$).

Postoperative factors

Pain level: A statistically significant positive correlation between postoperative pain and PONV was found ($p=0.032$).

Hospital stay: The mean hospital stay was 1.65 days, ranging from 1 to 6 days. The length of hospital stay was statistically positively correlated with PONV ($p=0.024$).

The degree of nausea and the number of vomiting: According to measurements made in the first 24 hours, 21 of 29 patients (72.4%) who developed PONV had only nausea and 8 (27.6%) had both nausea and vomiting. The number of vomiting in the first 24 hours after surgery ranged from 1 to 4. Of the 8 patients who vomited, 5 (62.5%) were female. A statistically significant negative correlation was found between the time elapsed after the operation and PONV in all patients. PONV was highest in both genders at 1 hour postoperatively and decreased over time ($p<0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

PONV was reported as the most common postoperative complication following oral and maxillofacial surgery (8). Despite developments in surgical and pharmacological techniques, the incidence of PONV has increased from 9-43% to 75-80% in the last 40 years, highlighting the need for research on this subject (5,6).

There are many studies on PONV developing after abdominal, gynecological and other surgical procedures. However, few studies have evaluated the incidence of and risk factors for PONV in maxillofacial

surgery. Moreover, the impact of the vast majority of the factors that can increase the risk of PONV remains unclear. In the present study, the risk factors to be investigated were selected by compiling previous studies, including all the factors that were encountered in the literature, regardless of whether there was a consensus about their contribution to PONV.

Gan listed the limitations of research on PONV as follows: the inability to comprehensively examine genetic and other molecular biological patient characteristics, the method of data collection, the applicability of findings in adults to children and the elderly, and the difficulty of controlling for subtle clinical factors, such as the experience of the surgical team or anesthetic team (9). Moreover, it was reported that PONV studies in the literature are largely retrospective, with data obtained by scanning of patient charts, yet direct and private inquiry is believed to capture a larger percentage of the actual incidence of PONV (9). Postoperative measurements were recorded in real time in the present study to overcome this limitation.

Albuquerque et al. reported the rate of PONV development after maxillofacial surgery as 24.2%. Philips et al. reported this rate as 67% for nausea and 27% for vomiting (4,10). The overall incidence of PONV was 31.1% in the present study. Female gender was identified as an important risk factor for PONV in almost all prior studies (11,12) and the present study is consistent with literature in respect to gender.

The effect of age on PONV remains unclear. Philips et al. reported that age was not a significant risk factor for PONV (10). In contrast, Sinclair et al. reported that for every 10-year increase in age, the probability of PONV decreases by 13% (13). In the present study, although the PONV rate was highest in the 2nd decade, there was no statistically significant difference between the decades. However, different results can be obtained in a study including the 1st decade of age (10,13).

ASA physical condition was defined as a 'conflicting risk factor' in the Fourth Consensus Guidelines for the Management of PONV (14). However, in this study, the relationship between ASA status and PONV was not statistically significant.

The relationship between BMI and PONV has been interpreted in different ways in different studies. Silva et al. reported a trend towards less PONV as

BMI increased. However, Gan et al. reported that BMI had little clinical relevance to PONV. Similarly, in this study, the effect of BMI on PONV was not statistically significant (5,15).

Although there is a general opinion in the literature that smoking reduces the risk of PONV, some recent studies have reported that there is no statistically significant relationship between smoking status and PONV (5,16). In this study, no statistically significant relationship was found between smoking status and PONV despite a higher incidence of PONV in smokers. This may reflect the fact that the majority (62.3%) of the patients in the present study were smokers.

Apfel's scale, which is frequently used to determine the risk of PONV, includes history of motion sickness and postoperative opioid use as predisposing factors. In the present study, all patients were given opioids intraoperatively only and a wait-and-see policy was applied for PONV (17-19). In addition, none of the patients had a history of motion sickness, so the contribution of postoperative opioid use and history of motion sickness to PONV could not be evaluated.

GA was reported to be risky for PONV compared to local / locoregional anesthesia (20). Repetitive GA has been reported to be associated with behavioral and emotional disturbances in young people (21). From this point of view, we aimed to examine whether being under GA for the first time has an effect on PONV. However, there was no statistically significant difference between those who received GA for the first time and those who had previously received GA.

Another anesthesia-related factor is the type of intubation. Few prior studies have addressed the relationship between intubation and PONV. Albuquerque et al. found no statistically significant relationship between nasal and oral intubation in terms of PONV development, although they observed that the incidence of vomiting was higher in patients who were intubated nasally (4).

In this study nasotracheal, orotracheal and submental intubation was chosen were chosen on a case-by-case basis. Submental intubation is advantageous in that it allows intraoperative evaluation of dental occlusion throughout the operation (22). Therefore, we preferred submental intubation in trauma and orthognathic surgery.

The complexity of these surgeries, as well as the associated prolonged operation time and increased bleeding may explain the relationship between submental intubation and PONV that we found in this study.

The effect of mean operative time on PONV is well documented. Alexander et al. reported that each 30-minute increase in operation time increases the risk of PONV by 60% due to prolonged exposure to anesthetic agents (23). In this study, the average duration of surgery was statistically significantly longer for those who experienced PONV. PONV was highest in patients with an operation time of 2 hours or more.

Blood is an emetogenic substance and can easily reach the stomach in IO surgical procedures (4). For this reason, PONV rates can be expected to be higher in surgeries performed intraorally. In the study, precautions such as placing a throat pack at the beginning and aspiration of the gastric contents at the end of the operation, were applied to all patients, to minimize blood swallowing and to ensure that the swallowed blood was expelled.

Although all TMJ surgeries (n=16) in the study were performed with EO approach, the TMJ group, isolated from the risk of blood reaching the mouth and stomach, ranked second for the incidence of PONV (37.5%), reflecting the multifactorial etiology of PONV.

Pain is also one of the factors thought to play a role in the etiology of PONV. Tramèr et al. reported that surgical patients preferred to suffer pain rather than postoperative nausea and vomiting. However, multiple studies have shown a relationship between pain and nausea (24). Similarly, PONV in the absence of pain was not reported in this study.

Andersen reported that people in pain are often nauseated and that proper relief of pain, even by opiates, will often relieve nausea. In a study in which they investigated the relationship between pain and nausea, it was reported that the pain was not completely relieved without relieving the nausea, and that while nausea often accompanies pain in the early postoperative period, it can be relieved concomitant with the pain (25).

PONV is one of the most unpleasant and frequent complications after surgery. It impairs wound heal-

ing, reduces patient satisfaction and increases hospital healthcare costs (1). Therefore, it remains important to develop strategies to minimize PONV. The main goal of the study was to identify the most common patient-related, anesthesia-related and surgery-related risk factors for PONV and to arouse interest in further prospective studies toward the development of efficient preventive protocols.

In the present research, female sex, increased bleeding, submental intubation, prolonged operation time and postoperative pain were found to be most associated with PONV. No significant relationship was found between smoking, age, BMI, receiving GA for the first time and PONV in context of maxillofacial surgery. Also, patients with PONV had longer hospital stay, which was extended up to 6 days. The relatively small sample size and the fact that the study was conducted in a single medical center can be cited as limitations of this study. Further studies with a larger sample group from more than one center are needed to improve our understanding of PONV after maxillofacial surgery.

Acknowledgement

We would like to acknowledge the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at the Hamidiye Faculty of Dentistry, University of Health Sciences.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Dobbeleir M, De Coster J, Coucke W, et al. Postoperative nausea and vomiting after oral and maxillofacial surgery: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(6):721-5.
2. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, et al. Difference in Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiology.* 2003;98(1):46-52.
3. Shaikh SI, Nagarekha D, Hegade G, et al. Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesth Essays Res.* 2016;10(3):388-96.
4. Albuquerque AFM, Queiroz SIML, Germano AR, et al.

- Factors associated to post-operative nausea and vomiting following oral and maxillofacial surgery: a prospective study. *Oral Maxillofac Surg.* 2017;21(1):49-54.
5. Silva AC, O’Ryan F, Poor DB. Postoperative nausea and vomiting (PONV) after orthognathic surgery: a retrospective study and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(9):1385-97.
 6. Carrol NV, Miederhoff P, Cox FM, et al. Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centers. *Anesth Analg.* 1995; 80(5):903-9.
 7. Novosad S, Khan S, Bruce W, et al. Role of Obesity in Asthma Control, the Obesity-Asthma Phenotype. *J Allergy.* 2013;2013:538-642.
 8. Perrott DH, Yuen JP, Andresen RV, et al. Office-based ambulatory anesthesia: outcomes of clinical practice of oral and maxillofacial surgeons. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):983-95.
 9. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2006;102(6):1884-98.
 10. Phillips C, Brookes CD, Rich J, et al. Postoperative nausea and vomiting following orthognathic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(6):745-51.
 11. Jin Z, Gan TJ, Bergese SD. Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV): A Review of Current Recommendations and Emerging Therapies. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;31(16):1305-17.
 12. Echeverria-Villalobos M, Fiorda-Diaz J, Uribe A, et al. Postoperative Nausea and Vomiting in Female Patients Undergoing Breast and Gynecological Surgery: A Narrative Review of Risk Factors and Prophylaxis. *Front Med.* 2022;1(9):909-82.
 13. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted. *Anesthesiology.* 1999;91(1):109-18.
 14. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg.* 2020;131(2):411-48.
 15. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2014;118(1):85-113.
 16. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, et al. The postoperative interview: Assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 1994;78(1):7-16.
 17. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(5):495-501.
 18. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al. The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(5):502-9.
 19. Smith CA, Ruth-Sahd L. Reducing the Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting Begins With Risk Screening: An Evaluation of the Evidence. *Journal of PeriAnesth Nurs.* 2016;31(2):158-71.
 20. Hasegawa H, Abe A, Hayashi H, et al. Risk factors for postoperative nausea and vomiting after the removal of impacted third molars: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):1-5.
 21. Bakri MH, Ismail EA, Ali MS, et al. Behavioral and emotional effects of repeated general anesthesia in young children. *Saudi J Anaesth.* 2015;9(2):161-6.
 22. Cheong Y, Kang SS, Kim M, et al. Submental Intubation in Patients with Complex Maxillofacial Injuries. *J Lifestyle Med.* 2016;6(2):68-71.
 23. Alexander M, Krishnan B, Yuvraj V. Prophylactic antiemetics in oral and maxillofacial surgery: a requiem? *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(9):1873-7.
 24. Tramèr MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: Evidence from systematic reviews: Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(1):14-9.
 25. Andersen R, Krohg K. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can Anaesth Soc J.* 1976;23(4):366-9.



TIBBİ VE SOSYAL YÖNLERİYLE SÜNNET CERRAHİSİ

EDİTÖRLER

M. FATİH ŞİMŞEKOĞLU
BÜLENT ÖZALTAY

İnsanlık tarihi boyunca en çok uygulanan cerrahi işlemlerden olan sünnet (hitan) ile ilgili tıbbi ve sosyal alanda bugüne kadar çokça tartışmalar yürütülmüştür. Bu tartışmaların genellikle bilimsel veriler zemininde ele alınmaması ve farklı önyargıların tesiri altında kalması nedeniyle sünnet cerrahisi ile ilgili net kanaatlere ulaşmak mümkün olmamıştır.

Elinizdeki kitap sünnetin tıbbi, cerrahi ve sosyal yönlerine dair en güncel tartışmaları disiplinler arası işbirliği çerçevesinde sunmayı amaçlamaktadır. Bu çalışmanın sağlık çalışanları, akademisyenler ve sünnete dair rehberlik arayışında olan aileler için kaynak kitap olmasını umuyoruz.

BETİM KİTAPLIĞI

The relationship between physical activity and pain, interoceptive awareness, and personal well-being in women with fibromyalgia: A cross-sectional study



Fibromiyaljili kadınlarda fiziksel aktivite ile ağrı, interoseptif farkındalık ve kişisel iyi oluş arasındaki ilişki: Kesitsel çalışma

Abstract

Aim: In this study, the effect of physical activity level on pain, interoceptive awareness, and personal well-being in women with fibromyalgia was investigated.

Methods: Fifty female patients diagnosed with fibromyalgia syndrome who applied to the physical medicine and rehabilitation outpatient clinic were evaluated as follows: Demographics (age, occupational status, and body mass index (BMI)) were recorded, pain levels were evaluated with visual analog scale (VAS), physical activity levels were evaluated with the international physical activity questionnaire (IPAQ), personal well-being were evaluated with the personal well-being index adult form (PWI-A) and interoceptive awareness were evaluated with multidimensional assessment of interoceptive awareness (MAIA).

Results: The mean age of the participants was 50.96±8.35, and the mean BMI was 27.74±4.01. Fifty-four % of the participants had low physical activity levels and 46% had moderate physical activity levels. The mean MAIA total score was 19.44±3.73 and the mean VAS was 6.32±1.69. In correlation analysis, a large negative statistically significant relationship between VAS and PWI-A ($p<0.001$, $r=-0.780$), VAS and all subscores and total scores of MAIA ($p<0.001$) except no relationship with not distracting ($p>0.05$) and moderate positive relationship with noticing scores ($p<0.01$, $r=0.380$) was found. Large positive statistically significant relationship between IPAQ and PWI-A ($p<0.001$, $r=0.755$), IPAQ and all subscores and total scores of MAIA ($p<0.001$) except no relationship with not distracting ($p>0.05$) and moderate negative relationship with noticing scores ($p<0.001$, $r=-0.489$) and large negative relationship between IPAQ and VAS ($p<0.001$, $r=-0.796$) was found.

Conclusion: Interoceptive awareness is impaired in women with fibromyalgia. Decreased interoceptive awareness and well-being are closely associated with physical activity levels. Regular exercise and optimal physical activity may increase interoceptive awareness and improve the quality of life in fibromyalgia.

Keywords: awareness; fibromyalgia; pain; psychological well-being

Öz

Amaç: Bu çalışmada, fibromiyaljili kadınlarda fiziksel aktivite düzeyinin ağrı, interoseptif farkındalık ve kişisel iyilik hali üzerindeki etkisi araştırıldı.

Yöntemler: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran fibromiyalji sendromu tanılı 50 kadın hasta şu şekilde değerlendirildi: Demografik veriler (yaş, mesleki durum ve vücut kitle indeksi (VKİ)) kaydedildi, ağrı vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi, fiziksel aktivite düzeyleri uluslararası fiziksel aktivite anketi (IPAQ) ile, kişisel iyi oluş kişisel iyi oluş indeksi yetişkin formu (PWI-A) ile ve interoseptif farkındalık çok boyutlu bedensel farkındalık değerlendirmesi (MAIA) ile değerlendirildi.

Bulgular: Katılımcıların ortalama yaşı 50.96±8.35, ortalama BMI 27.74±4.01 idi. Katılımcıların %54'ü düşük fiziksel aktivite düzeyine, %46'sı orta fiziksel aktivite düzeyine sahipti. MAIA total skor ortalaması 19.44±3.73, ortalama VAS 6.32±1.69'du. Korelasyon analizinde, VAS ile PWI-A ($p<0.001$, $r=-0.780$), VAS ve MAIA'nın not distracting ($p>0.05$) ile anlamlı ilişki olmaması ve noticing puanları ile orta düzeyde pozitif ilişki ($p<0.01$, $r=0.380$) haricindeki tüm alt skorları ve toplam skor arasında ($p<0.001$) büyük negatif istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. IPAQ ile PWI-A ($p<0.001$, $r=0.755$), IPAQ ve MAIA'nın not distracting ile anlamlı ilişki olmaması ($p>0.05$) ve noticing skoru ile orta düzeyde negatif ilişki ($p<0.001$, $r=-0.489$) dışında, tüm alt skorları ve toplam skor ($p<0.001$) arasında, büyük pozitif istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve IPAQ ile VAS arasında büyük negatif ilişki ($p<0.001$, $r=-0.796$) saptandı.

Sonuç: Fibromiyaljili kadınlarda interoseptif farkındalık bozulmuştur. Azalmış interoseptif farkındalık ve kişisel iyi oluş, fiziksel aktivite düzeyi ile yakından ilişkilidir. Düzenli egzersiz ve optimal fiziksel aktivite, interoseptif farkındalığı artırabilir ve fibromiyalji'de yaşam kalitesini iyileştirebilir.

Anahtar Sözcükler: Ağrı; fibromiyalji; farkındalık; sosyal refah

Tugce Pasin¹, Bilinc Dogruoz Karatekin¹

¹ Physical Medicine and Rehabilitation, Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital

Received/Gelis : 19.08.2023

Accepted/Kabul: 07.09.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1346436

Corresponding author/Yazisma yazarı
Bilinc Dogruoz Karatekin

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-mail: bilincdogruoz@hotmail.com

ORCID

Tugce Pasin: 0000-0002-8814-2921

B. Dogruoz Karatekin: 0000-0002-0568-9498

INTRODUCTION

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a complex health problem that continues for at least three months and is accompanied by complaints of intense pain, fatigue, and muscle weakness in various parts of the body, accompanied by psychological and social difficulties (1). It affects 1-2% of the population and most of them are female patients between the ages of 40-55 (2).

Interoceptive awareness (IA) is a multifaceted concept related to the connection between body and mind that includes body management and experience (3). IA depends on the capacity to perceive and integrate tactile, proprioceptive, nociceptive, vestibular, visual, motor, and cognitive information (4). Therefore, body awareness provides a basis for experiencing, recognizing, and accepting one's bodily responses, and forming coping strategies (3). Especially in chronic pain groups such as FMS, it is seen that patients have low body awareness, these patients involuntarily (unconsciously) stretch their muscles and have difficulty in establishing emotional and thought connections with these changes in the body (5).

Pain is a complex and dynamic phenomenon consisting of genetic, physiological, cognitive, affective, behavioral, and social components (6). Pain, which is the main symptom of FMS, is an important source of stress in people's lives both on its own and with its consequences. In this context, although personality traits, cognitive predispositions, physiological predispositions, and disorders accompanying fibromyalgia are broad spectrum, they differ from person to person and greatly affect the severity of the disease.

Quality of life (QoL) is the way individuals perceive and evaluate their situation in life in the context of the cultural structure and value system they belong to (7). In various previous studies, it has been shown that the quality of life in patients with FMS is negatively affected (8, 9). Penny et al. reported that personal well-being scores became progressively lower as the pain intensity increased, and declined dramatically as disability became more severe (10). The improvement in the well-being of people with fibromyalgia is also promising in terms of benefiting their pain management and physical development. In this respect, it is thought that the inclusion of relaxation exercise, which focuses on the body-mind interac-

tion, will also benefit the physical recovery of chronic pain patients (11).

In many studies, physical performance and daily activity levels of individuals with FMS were found to be lower than healthy women and the general population (12, 13). The literature shows that spending more time on physical activity is associated with reduced symptoms and improved QoL in FMS (14, 15). Therefore physical exercise is one of the first-line treatments in the management of fibromyalgia, however, adherence to exercise is often low.

Although a decrease in IA has been reported in individuals with fibromyalgia, studies investigating the relationship between physical activity level and pain, IA and personal well-being (PWB) could not be found within our knowledge.

In this study, the effect of physical activity level on pain, interoceptive awareness and personal well-being in women with fibromyalgia was investigated.

MATERIAL AND METHODS

A cross-sectional study was conducted to investigate the relationship between pain, IA, PWB and physical activity levels in women with fibromyalgia. Fifty female patients aged 18-65 years diagnosed with FMS according to 1990 ACR criteria who applied to the physical medicine and rehabilitation outpatient clinic between May and December 2022 were included in the study.

Individuals with psychological, cardiovascular and neurological problems were excluded from the study.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of İstanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital (Date: 13.04.2022/ Approval number: 0224). Informed Consent Form was first presented to the participants participating in the research, and after this form was approved, the following data collection tools were used. The study was conducted according to the STROBE checklist for reporting observational studies.

Demographic Data

Age, occupational status and daily activity levels of the patients were recorded as demographic parameters. Daily activity levels of the patients were evaluated with an international physical activity questionnaire

Table 1. Characteristics of the participants (n=50)

	Mean	Median	Standart Deviation	Minimum	Maximum
Age	50.96	50.00	8.35	32.00	69.00
BMI	27.74	28.22	4.01	21.04	38.85
VAS	6.32	7.00	1.69	3.00	9.00
IPAQ	645.30	495.00	524.04	0.00	1866.00
PWI-A	4.85	4.81	1.99	1.75	8.50
MAIA-Noticing	4.13	4.00	0.30	3.50	5.00
MAIA-Not distracting	1.24	1.16	0.57	0.00	3.00
MAIA-Not worrying	1.30	1.20	0.88	0.00	3.20
MAIA-Attention regulation	2.58	2.49	0.86	0.14	4.00
MAIA-Emotional awareness	3.92	3.90	0.49	3.00	5.00
MAIA- Self regulation	2.22	2.00	0.91	0.25	4.00
MAIA-Body listening	2.74	2.83	0.80	1.66	5.00
MAIA-Trusting	1.95	2.00	0.94	0.00	3.66
MAIA-Total	20.10	19.44	3.73	13.69	27.18

BMI: Body mass index, VAS: Visual analogue scale, IPAQ: International Physical Activity Questionnaire, PWI-A: Personal Well-Being Index-

Table 2. Comparison of the PWI-A and MAIA scores between the physical activity groups

	IPAQ	Mean	Median	SD	Min	Max	p
PWI-A	low	3.66	3.37	1.56	1.75	7.25	<0.001
	moderate	6.24	6.62	1.47	3.50	8.50	
MAIA-Noticing	low	4.25	4.25	0.31	3.75	5.00	0.001
	moderate	3.98	4.00	0.23	3.50	4.50	
MAIA-Not distracting	low	1.26	1.33	0.53	0.00	2.00	0.454
	moderate	1.21	1.00	0.62	0.00	3.00	
MAIA-Not worrying	low	0.89	1.00	0.62	0.00	2.40	0.001
	moderate	1.77	2.00	0.91	0.20	3.20	
MAIA-Attention regulation*	low	2.06	2.00	0.69	0.14	3.28	<0.001
	moderate	3.20	3.42	0.59	2.00	4.00	
MAIA-Emotional awareness*	low	3.65	3.60	0.38	3.00	4.40	<0.001
	moderate	4.23	4.20	0.42	3.60	5.00	
MAIA-Self regulation*	low	1.76	1.75	0.70	0.50	3.25	<0.001
	moderate	2.75	2.75	0.86	0.25	4.00	
MAIA-Body listening	low	2.30	2.00	0.48	1.66	3.33	<0.001
	moderate	3.25	3.33	0.79	1.66	5.00	
MAIA-Trusting	low	1.30	1.00	0.73	0.00	3.00	<0.001
	moderate	2.70	3.00	0.46	1.66	3.66	
MAIA-Total*	low	17.52	17.47	2.40	13.69	23.61	<0.001
	moderate	23.14	23.55	2.53	18.05	27.18	

* The assumption of normal distribution is provided. SD: standart deviation, IPAQ: International Physical Activity Questionnaire, PWI-A: Personal Well-Being Index-Adult, MAIA: Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness

Table 3. Spearman correlation analysis between BMI, VAS, IPAQ scores and PWI-A and MAIA scores

		BMI	VAS	IPAQ	
Spearman's rho	PWI-A	R	-0.303	-0.780	0.755
		p	0.033	<0.001	<0.001
		N	50	50	50
	MAIA-Noticing	r	-0.101	0.380	-0.489
		p	0.486	0.007	<0.001
		N	50	50	50
	MAIA-Not distracting	r	0.086	0.272	-0.081
		p	0.553	0.056	0.574
		N	50	50	50
	MAIA-Not worrying	r	-0.249	-0.585	0.586
		p	0.081	<0.001	<0.001
		N	50	50	50
	MAIA-Attention regulation	r	-0.445	-0.698	0.729
		p	0.001	<0.001	<0.001
		N	50	50	50
	MAIA-Emotional awareness	r	-0.313	-0.648	0.637
		p	0.027	<0.001	<0.001
		N	50	50	50
	MAIA-Self regulation	r	-0.257	-0.675	0.543
		p	0.072	<0.001	<0.001
		N	50	50	50
	MAIA-Body listening	r	-0.237	-0.710	0.612
		p	0.097	<0.001	<0.001
		N	50	50	50
	MAIA-Trusting	r	-0.146	-0.735	0.753
p		0.311	<0.001	<0.001	
N		50	50	50	
MAIA-Total	r	-0.349	-0.839	0.806	
	p	0.013	<0.001	<0.001	
	N	50	50	50	
VAS	r	0.391	1	-0.796	
	p	<0.001		<0.001	
	N	50		50	

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire, PWI-A: Personal Well-Being Index-Adult, MAIA: Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness, VAS: Visual analogue scale, N: sample size, r: sample correlation coefficient

(IPAQ) short form (16). Physical activity scores were noted as MET/minutes a week and also classified categorically (low/moderate/high).

Body Weight and Height Measurements

After the weight measurement was adjusted to zero on a flat surface with a digital scale, the weight of the person being measured was evenly distributed on both feet with light clothing and bare feet.

Height was measured with an anthropometric measurement set (Harpenden, Holtain Ltd., Crymych,

UK). The anthropometry instrument was held at the same angle as the person's position, while the person to be measured was in a vertical position on a flat surface with bare feet together and parallel, body weight evenly distributed on both feet, head upright and eyes facing forward, arms hanging freely from the shoulders to the sides. During the measurement, the person was asked to take a deep breath and keep his upright position without leaving the heels on the ground, then descending the instrument to the top of the head and the measurement was performed.

BMI was calculated using the formula kg/m^2 from body weight and height measurements.

Pain

In the study, the Visual Analogue Scale (VAS) scored between 0 and 10 was used to question pain. The pain experienced by the patients at rest, during movement, and at night was questioned. They were asked to rate "0" for no pain and "10" for the most severe pain they have ever experienced in their life (17).

Personal Well-Being

Personal well-being index-adult form (PWI-A) is an 11-point Likert (0-10) questionnaire that aims to measure subjective well-being. Living areas measured by the PWI-A form; standard of living, personal health, success in life, personal relationships, personal security, social affiliation/belonging, confidence in the future, and spirituality/religion. Each of the eight areas of life that the PWI-A form aims to measure is measured with a total of eight questions over a single question. The psychometric properties of the PWI-A form on the adult sample in Turkey were examined by Meral in 2014 (18).

Interoceptive Awareness

Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA) contains items on inner awareness and various mind-body dimensions. It consists of 37 items and eight subscales: (1) Noticing, (2) Not distracting; (3) Not worrying; (4) Attention Regulation; (5) Emotional Awareness; (6) Self-regulation; (7) Body Listening and (8) Trusting. Participants answer each item on a Likert-type scale ranging from "(0) never" to "(5) always". Higher scores represent higher levels of inner perception sensitivity. The validity and reliability study of the Turkish adaptation was carried out by Özpınar et al. in 2021 (19).

Statistical Analyses

The descriptive statistics of the qualitative variables in the study are given as numbers and percentages, and the descriptive statistics of the quantitative variables are given as mean, median, standard deviation, minimum, and maximum. The conformity of the quantitative variables to the normal distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. The homogeneity

of variance was examined by Levene's test. In the mean comparison of two independent groups, the t-test (student t-test) was used, and the Mann-Whitney U test was used in the median comparison of the two independent groups. Pearson and Spearman correlation coefficients were used when evaluating the relationships between quantitative variables. The statistical significance level was taken as 0.05, and Statistical Package for the Social Sciences package program version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used.

RESULTS

Demographic and clinical data of the participants are given in Table 1.

While 45 (90%) of the participants were unemployed/retired, 5 (10%) were full-time working.

According to physical activity levels, 27 of the participants (54%) had low physical activity, 23 (46%) had moderate physical activity, and there was no participant with high physical activity.

Table 2 shows the descriptive statistics and p values obtained as a result of comparing the mean values of the PWI-A and MAIA scores between the physical activity groups.

There was no significant difference between the mean values of PWI-A and MAIA scores between the unemployed/retired and full-time working groups ($p>0.05$).

Table 3 shows the results of the correlation analysis between BMI, VAS, IPAQ scores, and PWI-A and MAIA scores.

When the correlation analysis was examined; Moderate negative statistically significant relationship between BMI and PWI-A ($p<0.05$, $r=-0.326$), MAIA attention regulation ($p<0.01$, $r=-0.445$), emotional awareness ($p<0.05$, $r=-0.313$), and total scores ($p<0.05$, $r=-0.349$) and moderate positive statistically significant relationship between BMI and VAS ($p<0.01$, $r=0.391$) was found.

Large negative statistically significant relationship between VAS and PWI-A ($p<0.001$, $r=-0.780$), VAS and all subscores and total scores of MAIA ($p<0.001$) except no relationship with not distracting ($p>0.05$) and moderate positive relationship with noticing scores ($p<0.01$, $r=0.380$) was found.

Large positive statistically significant relationship between IPAQ and PWI-A ($p < 0.001$, $r = 0.755$), IPAQ and all subscores and total scores of MAIA ($p < 0.001$) except no relationship with not distracting ($p > 0.05$) and moderate negative relationship with noticing scores ($p < 0.001$, $r = -0.489$) and large negative relationship between IPAQ and VAS ($p < 0.001$, $r = -0.796$) was found.

DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, the relationship between physical activity status and pain, personal well-being, and interoceptive awareness in women with fibromyalgia was investigated.

The demographic data of our study sample is similar to the literature (20).

Interoceptive awareness is the conscious perception of the senses that create the physiological sensations of the body, such as heartbeat, respiration, satiety, and the autonomic nervous system sensations related to emotions. Decreased interoceptive awareness in chronic painful conditions such as fibromyalgia has been reported in the literature (20-22).

Valenzuela-Moguillansky et al. compared women with fibromyalgia and the control group in their study and found MAIA noticing scores to be significantly higher, and noted distracting and trusting scores to be significantly lower in women with fibromyalgia (20). When the MAIA scores were compared with our study, it was seen that the noticing and attention regulation scores of the sample in this study were higher, and the trusting score was lower. In the same study, a significant negative correlation was shown between pain severity and MAIA not distracting, self-regulation, and trusting scores. In our study, on the other hand, MAIA noticing, not worrying, attention regulation, emotional awareness, and self regulation scores were correlated with VAS. Due to the differences in our study sample, some relationships may be exaggerated or not demonstrated. The sociodemographic differences of the Turkish patient group may also have caused this situation.

These results suggest that although fibromyalgia patients have greater awareness of uncomfortable body sensations, they are unable to use this awareness

to regulate distress. The increase in noticing in patients with fibromyalgia may be an expression of increased attention to the body, increased alertness to bodily signals, and overfocus on oneself. This could also explain the low scores in trusting. For fibromyalgia sufferers, bodily signals are a concern. Interoceptive awareness is actually an alarm and can result in a process called objectification of body sensations. Accordingly, bodily sensations now become foreign objects to which patients must protect themselves. Therefore, although attention to bodily sensations has increased, it also leads the person to distance himself from his own body. This process underlies the portrayal of fibromyalgia patients as an "alien" body by various authors (23, 24).

Borg et al also investigated interoception in women with fibromyalgia and reported BMI as one of the determining factors for heartbeat score (22). In our study, BMI was also found to be associated with attention regulation and emotional awareness subscores of personal well-being, pain, and interoceptive awareness. It is an expected result that BMI would lead to this result due to its negative effect on body image and its close relation with low physical activity.

Physical activity has an impact on health and is an important component of energy expenditure. It has a huge impact on energy balance and body composition. It provides an increase in the mass of skeletal muscle, which enables the activity to occur, resulting in an increase in lean body mass. In addition, physical activity is thought to be beneficial for emotional well-being. Advances in neuroimaging techniques have shown that exercise makes changes in brain structure and function (25). Many studies have shown that physical activity reduces symptoms of depression and anxiety and raises the mood of individuals (26, 27).

Physical activity decreases in individuals with fibromyalgia due to decreased muscle strength and fear of movement (kinesiophobia) and the severity of kinesiophobia is related to severity of pain (28). Also more than half of our participants was in low activity group. Again, consistent with the literature, a high correlation was found between physical activity score, pain severity and personal well-being.

There is evidence that exercise creates positive changes in the perception of physical self and identity. Davis and Mahindru reported that exercise increases

body awareness and expectations, making it difficult to build self-esteem and satisfaction (27, 29).

Physical activity, on the other hand, improves body image through fat loss and improved muscle fitness (30). The use of interoceptive awareness in physiotherapy is in the form of interventions for awareness of how the body works in terms of body function, behavior and interaction with oneself and others. Body awareness therapy (BAT) was first used by the physiotherapist Roxendal on schizophrenic patients and is now used as a relatively new approach for the multiple clinical settings in physiotherapy. Based on this information, BAT, which is widely used in chronic pain and psychiatric patients in northern European countries, has also started to be used in our country. BAT started to be used in fibromyalgia with the hypothesis of impaired body awareness and the positive results of body awareness therapy based on a holistic treatment approach in fibromyalgia patients are available in the literature (31, 32). Therefore, in fibromyalgia exercises that will increase IA, regulate stability and posture (such as Tai-Chi) and body awareness therapy (BAT) can be recommended.

The strength of this study is that it is the first study to investigate the relationship between physical activity and pain, IA and PWB in women with fibromyalgia. However, the study has some limitations. The small sample size of the study is the primary limitation. Since the study sample was not homogeneously distributed in terms of occupational status, no relationship was found between occupation, pain, IA and PBW. This relationship may be demonstrated in a more homogeneous group.

In conclusion, interoceptive awareness is impaired in women with fibromyalgia. Decreased interoceptive awareness and well-being are closely associated with physical activity level. Regular exercise and optimal physical activity along with physical benefits are also necessary to increase interoceptive awareness and improve quality of life in individuals with fibromyalgia, therefore they are of great importance in treatment processes.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Walitt B, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. Three-Quarters of Persons in the US Population Reporting a Clinical Diagnosis of Fibromyalgia Do Not Satisfy Fibromyalgia Criteria: The 2012 National Health Interview Survey. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157235.
2. Bellato E, Marini E, Castoldi F, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*. 2012;2012:426130.
3. Dragesund T, Ljunggren AE, Kvåle A, Strand LI. Body Awareness Rating Questionnaire – Development of a self-administered questionnaire for patients with long-lasting musculoskeletal and psychosomatic disorders. *Adv Phys*. 2010;12:87-94.
4. Pisella L, Havé L, Rossetti Y. Body awareness disorders: dissociations between body-related visual and somatosensory information. *Brain*. 2019;142(8):2170-3.
5. Onieva-Zafra MD, Parra-Fernández ML, Fernandez-Martinez E. Benefits of a Home Treatment Program Using Guided Imagery Relaxation Based on Audio Recordings for People With Fibromyalgia. *Holist Nurs Pract*. 2019;33(2):111-20.
6. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(2):393-407.
7. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-9.
8. Campos RP, Vázquez Rodríguez MI. Health-related quality of life in women with fibromyalgia: clinical and psychological factors associated. *Clin Rheumatol*. 2012;31(2):347-55.
9. Homann D, Stefanello JM, Góes SM, Breda CA, Piva Edos S, Leite N. Stress perception and depressive symptoms: functionality and impact on the quality of life of women with fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(3):319-30.
10. Penny KI, Purves AM, Smith BH, Chambers WA, Smith WC. Relationship between the chronic pain grade and measures of physical, social and psychological well-being. *Pain*. 1999;79(2-3):275-9.
11. Schleicher H, Alonso C, Shirtcliff EA, Muller D, Lovinge BL, Coe CL. In the Face of Pain: The Relationship between Psychological Well-Being and Disability in Women with Fibromyalgia. *Psychother Psychosom*. 2005;74(4):231-9.

12. Culos-Reed SN, Brawley LR. Fibromyalgia, physical activity, and daily functioning: the importance of efficacy and health-related quality of life. *Arthritis Care Res.* 2000;13(6):343-51.
13. Tüzün EH, Albayrak G, Eker L, Sözü S, Daşkapan A. A comparison study of quality of life in women with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *Disabil Rehabil.* 2004;26(4):198-202.
14. Soriano-Maldonado A, Ruiz JR, Aparicio VA, et al. Association of Physical Fitness With Pain in Women With Fibromyalgia: The al-Ándalus Project. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(11):1561-70.
15. Estévez-López F, Gray CM, Segura-Jiménez V, et al. Independent and combined association of overall physical fitness and subjective well-being with fibromyalgia severity: the al-Ándalus project. *Qual Life Res.* 2015;24(8):1865-73.
16. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011;8:115.
17. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med.* 2001;38(6):633-8.
18. Meral BF. Psychometric properties of Turkish form of the Personal Well-Being Index-Adult. *The Journal of Happiness&Well-Being* 2014;2(2):119-31.
19. Özpınar S, Dunder E, Demir Y, Akyol M. Multidimensional assessment of interoceptive awareness (MAIA 2): psychometric properties of the Turkish version. *Journal of Health Sciences and Medicine.* 2021;4:132-6.
20. Valenzuela-Moguillansky C, Reyes-Reyes A, Gaete MI. Exteroceptive and Interoceptive Body-Self Awareness in Fibromyalgia Patients. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:117.
21. Duschek S, Montoro CI, Reyes Del Paso GA. Diminished Interoceptive Awareness in Fibromyalgia Syndrome. *Behav Med.* 2017;43(2):100-7.
22. Borg C, Chouchou F, Dayot-Gorlero J, et al. Pain and emotion as predictive factors of interoception in fibromyalgia. *J Pain Res.* 2018;11:823-835.
23. Valenzuela Moguillansky C. Pain and Body Awareness An Exploration of the Bodily Experience of Persons Suffering from Fibromyalgia *Constr. Found.* 2013;8:339.
24. Calsius J, Courtois I, Stiers J, De Bie J. How Do Fibromyalgia Patients With Alexithymia Experience Their Body? A Qualitative Approach. *SAGE Open.* 2015;5(1):2158244015574631.
25. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):58-65.
26. Sharma A, Madaan V, Petty FD. Exercise for mental health. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2006;8(2):106.
27. Mahindru A, Patil P, Agrawal V. Role of Physical Activity on Mental Health and Well-Being: A Review. *Cureus.* 2023;15(1):e33475.
28. Koçyiğit BF, Akaltun MS. Kinesiophobia Levels in Fibromyalgia Syndrome and the Relationship Between Pain, Disease Activity, Depression. *Arch Rheumatol.* 2020;35(2):214-9.
29. Fox KR. *The physical self: From motivation to well-being.* Champaign, IL: Human Kinetics; 1997.
30. Gaddad P, Pemde HK, Basu S, Dhankar M, Rajendran S. Relationship of physical activity with body image, self esteem sedentary lifestyle, body mass index and eating attitude in adolescents: A cross-sectional observational study. *J Family Med Prim Care.* 2018;7(4):775-9.
31. Bravo C, Skjaerven LH, Espart A, Guitard Sein-Echaluze L, Catalan-Matamoros D. Basic Body Awareness Therapy in patients suffering from fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Physiother Theory Pract.* 2019;35(10):919-29.
32. Courtois I, Cools F, Calsius J. Effectiveness of body awareness interventions in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther.* 2015;19(1):35-56.

Evaluation of pharmacist contribution to adherence and illness perception in hypertension: An observational study



Hipertansiyonda uyum ve hastalık algısına eczacı katkısının değerlendirilmesi: Gözlemsel bir çalışma

Abstract

Aim: Hypertension (HT) is a chronic disease characterized by high blood pressure and can cause many complications. Pharmacists can contribute to the quality of life and treatment success of HT patients by providing pharmaceutical care service. The aim of our study is to examine the effects of pharmaceutical care services provided by pharmacists on HT illness perceptions and treatment adherence.

Methods: This study was a non-invasive, prospective, observational study with the participation of HT patients who applied to a community pharmacy in Istanbul between June and December 2020. In the first interview, demographic data, illness perceptions, and adherence levels of the participants were measured. At the end of the first interview, the participants were given structured written and oral patient education by the pharmacist, and the effects of the education provided by the pharmacist were measured again in the second interview 90 days later. The Illness Perception Questionnaire and the Morisky Green Levine Treatment Adherence Scale were used to examine the effects of the services provided by the pharmacist after two interviews conducted three months apart.

Results: Of the 75 patients included in our study, 48 (64%) were female, and the mean age was 59.68 ± 10.79 years. 55 participants (73.32%) had a secondary school education or less, and 58 (77.33%) were not working. In our sample, where the mean duration of HT was 11.48 ± 7.24 years, the most frequently prescribed antihypertensive drug group was diuretics. After the pharmaceutical care service provided by the pharmacist, a statistically significant difference was observed in all sub-dimensions of the participants' illness perception (p<0.05). The adherence level of the participants increased from 79.75% to 90.75% after the pharmacist intervention, and this increase was statistically significant (p<0.05).

Conclusion: It is available in the literature that increased illness perception and adherence in HT patients have positive effects on treatment success and quality of life. In our study, pharmaceutical care service provided by the pharmacist increased the illness perception and adherence levels. As a result, clinical pharmacists are needed to improve patient care.

Keywords: Clinical pharmacist; hypertension; medication adherence; pharmaceutical care

Öz

Amaç: Hipertansiyon (HT) yüksek kan basıncıyla karakterize, birçok komplikasyona neden olabilen kronik bir hastalıktır. Eczacılar sundukları farmasötik bakım hizmetiyle HT hastalarının yaşam kalitelerine ve tedavi başarılarına katkı sağlayabilirler. Çalışmamızın amacı eczacı tarafından sunulan farmasötik bakım hizmetinin HT hastalık algısına ve tedavi uyumlarına etkilerinin incelenmesidir.

Yöntemler: Çalışmamız Haziran-Aralık 2020 tarihleri arasında invaziv olmayan, prospektif, gözlemsel bir çalışma olarak, İstanbulda bulunan bir serbest eczaneye başvuran HT hastalarının katılımıyla yapılmıştır. Birinci görüşmede katılımcıların, demografik verileri, hastalık algıları ve uyum düzeyleri ölçülmüştür. Birinci görüşme sonunda katılımcılara eczacı tarafından yapılandırılmış yazılı ve sözlü hasta eğitimi verilmiştir. Eczacının sunduğu eğitimin etkileri 90 gün sonra yapılan ikinci görüşmede tekrar ölçülmüştür. Eczacının sunmuş olduğu hizmetlerin üç ay ara ile yapılan iki görüşme sonrasında etkilerini incelemek amacıyla Hastalık Algısı Ölçeği ve Morisky Green Levine tedavi uyum ölçeği kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 75 hastanın 48'i (%64) kadın ve yaş ortalaması 59,68 ± 10,79'tur. Katılımcıların çoğunluğunun (55, %73,32) ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip olduğu ve 58 (%77,33)'inin çalışmadığı kaydedilmiştir. Hipertansiyonla geçirilen ortalama sürenin 11,48 ± 7,24 yıl olarak kaydedildiği örneklemimizde en sık reçetelenen antihipertansif ilaç grubunun diüretikler olduğu göze çarpmaktadır. Eczacı tarafından sunulan farmasötik bakım hizmeti sonrasında katılımcıların hastalık algısının tüm alt boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık görülmüştür (p<0,05). Katılımcıların uyum düzeyleri eczacı müdahalesi sonrasında %79,75'ten %90,75'e yükselmiştir (p<0,05).

Sonuç: HT hastalarında hastalık algısının ve uyumun artması tedavi başarısına ve yaşam kalitesine olumlu etkileri olduğu literatürde mevcuttur. Çalışmamızda eczacı tarafından sunulan farmasötik bakım hizmetinin etkileri gösterilmiştir. Sonuç olarak hastaların yaşam kalitesini arttırmak için klinik eczacının sunduğu hizmetlere ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Farmasötik bakım; hipertansiyon; klinik eczacılar; tedavi uyumu

Emel Guruhan¹, Muhammed Yunus Bektay², Zekiye Kubra Yılmaz³, Fikret Vehbi İzzettin²

¹ Department of Clinical Pharmacy, Institute of Health Sciences, Bezmialem Vakif University

² Department of Clinical Pharmacist, Faculty of Pharmacy, Bezmialem Vakif University

³ Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University

Received/Gelis : 15.08.2023

Accepted/Kabul: 03.09.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1343443

Corresponding author/Yazışma yazarı

Muhammed Yunus Bektay

Bezmialem Vakif Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
E-mail: yunusbektay@gmail.com

ORCID

Emel Guruhan: 0009-0004-8833-6541
M. Yunus Bektay: 0000-0003-2032-9957
Z. Kübra Yılmaz: 0000-0002-0041-6140
F. Vehbi İzzettin: 0000-0001-5568-7012

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases stand as the primary contributors to global mortality and health complications (1). Hypertension (HT), characterized by elevated blood pressure (BP) (systolic BP ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg), represents a risk factor for various cardiovascular diseases (2). The global impact of HT extends to 1.28 billion adults aged 30-79 years, with a predominant concentration in developing countries, significantly straining their healthcare infrastructures. This escalating prevalence in developing countries can be predominantly attributed to factors such as population aging, behavioral tendencies, urbanization, unhealthy dietary habits, obesity, societal stress, and sedentary lifestyles (3). To counteract the expansion of HT and enhance its management, evidence-based clinical directives have pivoted towards a comprehensive strategy encompassing screening approaches, blood pressure targets, treatment modalities, and lifestyle adjustments (4, 5).

As readily accessible healthcare professionals, pharmacists have a pivotal role in the care of patients with chronic diseases, notably HT (6-10). Within the scope of HT management, pharmacists offer a spectrum of services including patient education, counseling, blood pressure assessment, adherence monitoring, and medication management (11-15). Existing research predominantly explores the impact of pharmacy interventions on HT control; however, the absence of standardized strategies for comprehensively evaluating the outcomes of community pharmacist engagements is crucial (16). Moreover, the challenge of tailored programs to overcome the barriers hindering HT management, especially in developing countries, to cope with the increasing burden remains significant (17). Hence, there exists a need for investigation to illuminate the pharmacist's role in community-based HT management. Developing and validating effective and sustainable interventions in line with evidence-based clinical practice guidelines and global public health policies is emerging as a crucial endeavour.

The role of pharmacists in medication dispensing and counseling to contributing to public health is an important component of health systems. Today, the patient's need for a tailored treatment plan requires pharmacists to provide patient-orientated cognitive services in addition to the traditional role of pharmacist. Cog-

nitive pharmacy services include pharmaceutical care, patient counseling and education, and provision of drug information. Cognitive pharmacy services provided by pharmacists in Turkey aim to promote rational drug use and improve the quality of pharmacotherapy through these services. The concept of Pharmaceutical care services is rather new in Turkey. Recently, by implementing patient-oriented services within the pharmacy education, encouraging cognitive pharmacy services, and establishing postgraduate education a rapid advancement took place in Turkey (18).

Thus, the aim of this study was to determine the effects of pharmacist intervention on HT patients' disease perceptions and adherence levels.

MATERIALS AND METHODS

Design, setting, sample size, and patient characteristics

This study was designed as a prospective, observational study. HT patients' disease perception, knowledge levels, and adherence levels were investigated. This study was approved by Bezmialem Vakif University Non-Interventional Research Ethics Committee (date: 08.06.2020, decision no: 08/153). The current study was conducted in a community pharmacy between the 15th of June 2020 and the 15th of December 2020. Patients who applied to the pharmacy and were diagnosed with HT were included in the study. The patients were informed about the study, and written consent was obtained. According to the sample size analysis performed by considering the existing studies in the literature, it was calculated that the study would reach 95% power with the inclusion of 50 patients when α error was taken as 0.05, $1-\beta$ error as 0.95 and effect size (d) as 0.9025 (19).

Clinical Pharmacist Intervention

In order to evaluate the role of the pharmacist in the treatment of HT, two interviews were conducted with patients on days 0 and 90. In the first interview, demographic characteristics, disease and medication history, illness perception, adherence, and level of knowledge about HT were recorded. The 4-question Morisky Green Levine (MGL) Treatment Adherence Scale, The Illness Perception Scale, and the HT knowledge level measurement questionnaire were used (20, 21). In the

second interview, conducted three months after the first interview, the same tests were repeated to determine the changes in treatment adherence and illness perception. The medication used by the patients were monitored regarding side effects, contraindications, and interactions, and the patients were referred to the physician when deemed necessary by the pharmacist.

Structured written and verbal patient education was provided to the patients by the pharmacist. The education provided by the pharmacist included information about the participants' diseases, treatment processes, complications, prescribed medications, and non-pharmacological approaches. The Illness Perception Scale measures the patient's perception of HT disease in 8 questions which was translated and validated by Armay et al. (20). The items in the questionnaire were structured appropriately to the knowledge and understanding levels of the patients (20). The MGL Scale used to measure the patient's adherence to the medication was used in 4 questions. The scale, coded as 1 point for each question answered yes and 0 points for each question answered no, consists of 4 points. In the MGL Scale, 3 and 4 points indicate low adherence, while 1 and 2 points indicate high adherence (21). The HT knowledge measurement questionnaire measures patients' knowledge about HT disease, the use processes of HT medications, HT-related complications, and practical treatment approaches.

Statistical Analysis

Demographic data were expressed as percentage values and continuous and discrete variables as mean, standard deviation, median, and interquartile distribution. Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk tests, and histogram analysis determined data distribution. Paired-t test was used to analyze the data with parametric distribution. Wilcoxon tests were applied to analyze discrete variables. Pearson correlation analysis was used to determine the level of relationship between quantitative variables. Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences package programme version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

A total of 75 patients were included in our study. The mean age was 59.68 ± 10.79 years, and 48 (64%) were

female. It is seen that the majority of our patients were unemployed. 17 (22.66%) of our patients were actively working, 28 (37.33%) were housewives, and 30 (40%) were retired. 58 (77.33%) of our patients were married, 14 (18.66%) were widowed, and 3 (4%) were single. Of the participants, 32 (42.66%) were primary school graduates, 22 (29.33%) were high school graduates, 11 (14.66%) were university graduates, 7 (9.33%) were secondary school graduates, 1 (1.33%) were a post-graduate graduate, and 2 (2.66%) were illiterate. It was noted that smoking was common among the participants (43, 57%). While 49 (65.3%) of our participants had no allergy, 26 (34.6%) had a history of allergy. The socio-demographic data and clinical features of the participants are given in **Table 1**.

The most common comorbid disease in the patients included in our study was type 2 diabetes mellitus. Hyperlipidemia followed diabetes mellitus among the comorbid diseases. 33 patients (44%) had type 2 diabetes mellitus and HT. 22 (29.33%) of the participants were diagnosed with hyperlipidemia, 11 (14.66%) with coronary artery disease, 13 (17.33%) with thyroid disorders, 10 (13.33%) with psychiatric diseases, and 5 (6.66%) with rheumatoid arthritis. The duration of HT was recorded as 11.48 ± 7.24 years. 16 (21.33%) of the patients were diagnosed with HT and diabetes at the same time. Only 14 (18.66%) patients had HT as the only disease (**Table 1**).

The mean number of medications used by the patients in our study was 5.01 ± 0.84 . The most frequently used medications for HT were diuretics, prescribed to 47 (62.6%) patients; angiotensin receptor blockers (ARB), prescribed to 40 (53.3%) patients; angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and beta-blockers (BB) prescribed to 28 (37.3%) patients and calcium channel blockers (CCB) prescribed to 26 (34.6%) patients. 81% of the participants included in our sample did not use any food supplements. 3 (4%) of our patients used vitamin C, 3 (4%) vitamin D, and some of these patients used both vitamin C and vitamin D. 5 (6.6%) of our patients consume herbal tea. 2 (2.66%) of our patients use vitamin B and 1 (1.33%) multivitamin. 3 (4%) participants use other herbal supplements (**Table 1**).

The most common side effects complained of by the participants were swelling of the ankles and muscle pain. The following most common side effects were joint pain

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the participants

Parameters	n=75
Gender (n, %)	
<i>Female</i>	48, 64 %
<i>Male</i>	27, 36 %
Age (Mean ± SD)	59.68 ± 10.79
Marital Status (n, %)	
<i>Married</i>	58, 77.33 %
<i>Single</i>	14, 18.66 %
<i>Widow</i>	3, 4 %
Education Level (n, %)	
<i>Literate</i>	1, 1.33 %
<i>Primary School</i>	32, 42.66 %
<i>Middle School</i>	22, 29.33 %
<i>High School</i>	11, 14.66 %
<i>University</i>	7, 9.33 %
<i>Master's Degree</i>	2, 2.66 %
Occupation Status (n, %)	
<i>Employed</i>	17, 22.66 %
<i>Housewife</i>	28 37.33 %
<i>Retired</i>	30, 40 %
Herbal Product Use (n, %)	
<i>Yes</i>	61, 81.3 %
<i>No</i>	14, 18.66 %
Allergy (n, %)	
<i>Yes</i>	26, 65.33 %
<i>No</i>	49, 34.66 %
Smoking (n, %)	
<i>Yes</i>	43, 57 %
<i>No</i>	32, 82 %
Alcohol (n, %)	
<i>Yes</i>	1, 3 %
<i>No</i>	33, 97 %
Number of Medication Used (Mean ± SD)	5.01±0.84
The most common HT Drugs Classes (n, %)	
<i>Diuretics</i>	47, 62.6 %
<i>Angiotensin Receptor Blockers</i>	40, 53.3 %
<i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>	28, 37.3 %
<i>Beta-blockers</i>	26, 34.6 %
<i>Calcium Channel Blockers</i>	26, 34.6 %
Comorbidities (n, %)	
<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>	33, 44 %
<i>Hyperlipidemia</i>	22, 29.33 %
<i>Coronary artery disease</i>	11, 14.66 %
<i>Thyroid Disorders</i>	10, 13.33 %
<i>Psychiatric Diseases</i>	5, 6.66 %
Duration of hypertension (Year)	11.48 ± 7.24

HT: Hypertension, n: Number, SD: Standart Deviation.

Table 2: Participants' responses of the Illness Perception Questionnaire at the first and second interview.

Illness Perception Questionnaire	1 st Interview			2 nd Interview			P
	Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	
How much does your illness affect your life? <i>Not at all 1-10 Totally</i>	3.55	0.344	2.98	2.24	0.306	2.65	<0.001*
How long do you think your illness will last? <i>My illness will last a short time 1-10 My illness will last for a long time</i>	9.05	0.217	1.88	9.84	0.0806	0.698	<0.001*
How much control do you feel you have over your illness? <i>Not at all 1-10 Totally</i>	7.59	0.318	2.76	8.67	0.220	1.91	<0.001*
To what extent do you think your treatment can help you with your illness? <i>Not at all 1-10 Totally</i>	9.29	0.188	1.63	9.57	0.122	1.05	<0.001*
To what extent do you experience symptoms related to your illness? <i>Not at all 1-10 Totally</i>	3.12	0.322	2.79	2.17	0.271	2.35	<0.001*
How worried are you about your illness? <i>Not at all 1-10 Totally</i>	3.17	0.426	3.69	2.31	0.362	3.13	<0.001*
How well do you understand what your illness is? <i>Not at all 1-10 Totally</i>	8.68	0.328	2.84	9.64	0.160	1.38	<0.001*
How much does your illness affect you emotionally? <i>Not at all 1-10 Totally</i>	3.73	0.438	3.80	3.25	0.383	3.32	<0.001*

* Paired Sample t-test, SE: Standard Error, SD: Standard Deviation

and cramps. 41 of our patients (54.66%) did not experience any side effects due to medication, 8 (10.66%) had ankle swelling (CCB users), 8 (10.66%) muscle pain (diuretic users), 7 (9.33%) cramps (diuretic users), 6 (8%) joint pain (diuretic users), 4 (5.33%) reported cough (diuretic users), 3 (4%) reported high uric acid or gout (ARB users), 3 (4%) reported knee pain (diuretic users), 3 (4%) reported fatigue (BB users), 3 (4%) reported swelling. Patients who used ACEI and experienced the side effects of cough were referred to a doctor. Patients who experienced high uric acid due to diuretic use were referred to a doctor. The doctor discontinued the diuretic, and another group of blood pressure medications was added instead. Patients who experienced side effects such as muscle pain, cramps, and joint pain due to diuretic use were referred to a doctor for measurement and initiation of necessary vitamins. Patients who experienced ankle swelling due to CCB were advised to take the drug in the evening and were referred to a doctor if the swelling continued.

The Illness Perception Scale measured individuals' perceptions and attitudes about their disease. The mean scores of the answers given by the participants to the short illness scale are given in **Table 2**. After the pharmacist intervention, the increase in the disease percep-

tion of the participants was found to be statistically significant ($p < 0.05$) (**Table 2**). In our study, the adherence levels of the participants according to the MGL Adherence Scale after the first and second interviews are given in **Figure 1**. The adherence levels of the participants were measured as 79.75% and 90.75% in the first and second interviews, respectively. There was a statistically significant difference ($p < 0.05$) between the adherence of the participants before the pharmacist intervention (0.81 ± 1.01) and after the intervention (0.37 ± 0.83).

Nine of our patients (14%) did not perceive HT as a disease and did not fully aware of how serious it is and what the possible consequences might actually manifest. Three of our patients (4%) thought that HT is a disease that can be treated with medication when needed rather than a disease that requires chronic pharmacotherapy. The responses of our patients to the questions about the causes and complications of HT and helpful approaches in the treatment of HT are presented in **Figure 2-4**.

DISCUSSION AND CONCLUSION

In our study, patient education and counseling given by the pharmacist to the treatment adherence and disease

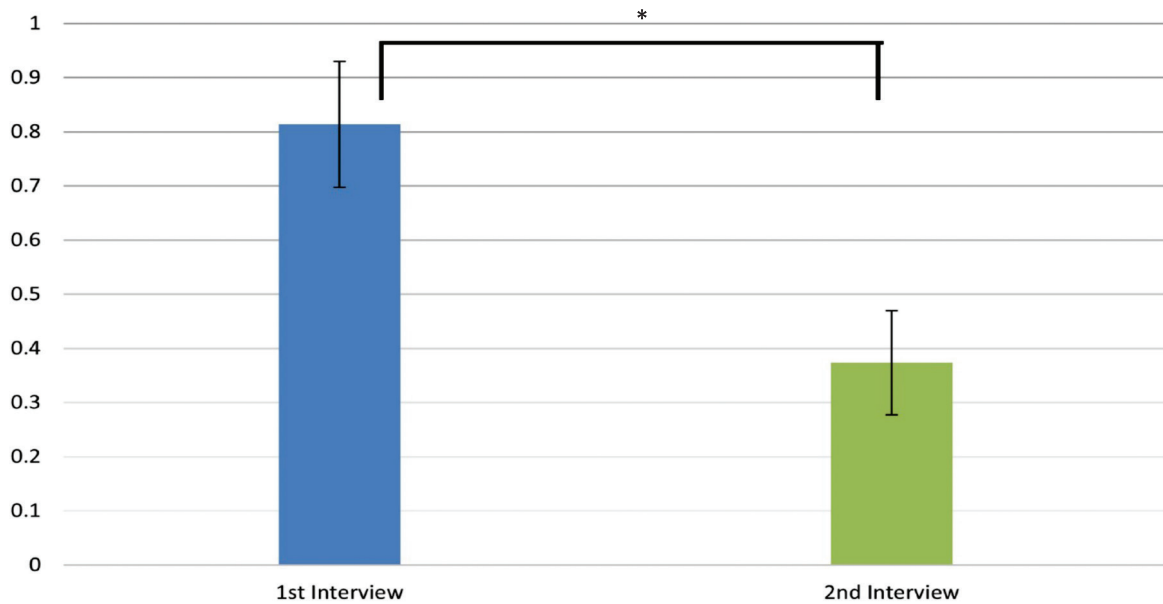


Figure 1. Morisky Green Levine (MGL) Treatment Adherence Scale, Adherence scale. Participants' compliance values recorded according to the MGL scale at the first and second interviews, * Paired t-test $p < 0.05$.

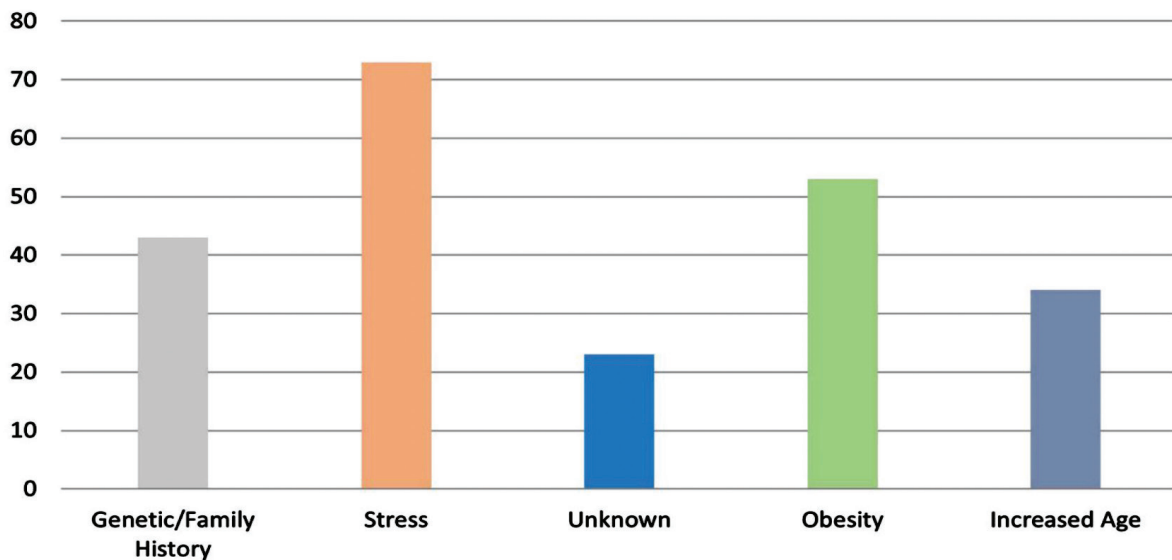


Figure 2. Participants' answers to the question "Reasons of hypertension".

perceptions of 75 patients with HT were investigated. After the structured patient education provided by the pharmacist, it was observed that the medication adherence and illness perceptions of the participants increased significantly in favor of the treatment ($p < 0.05$).

It was observed that the adherence levels of HT patients, which were around 79% before the pharmacist intervention, increased to 90.75% on the 90th day after

the intervention. The findings of our study and the relevant literature show that clinical pharmacist services provided to HT patients effectively improve treatment outcomes and increase disease perception and adherence. At this point, many researchers emphasized that pharmaceutical care services provided by pharmacists improve health outcomes in parallel with our results (22-24). Studies conducted in different countries have

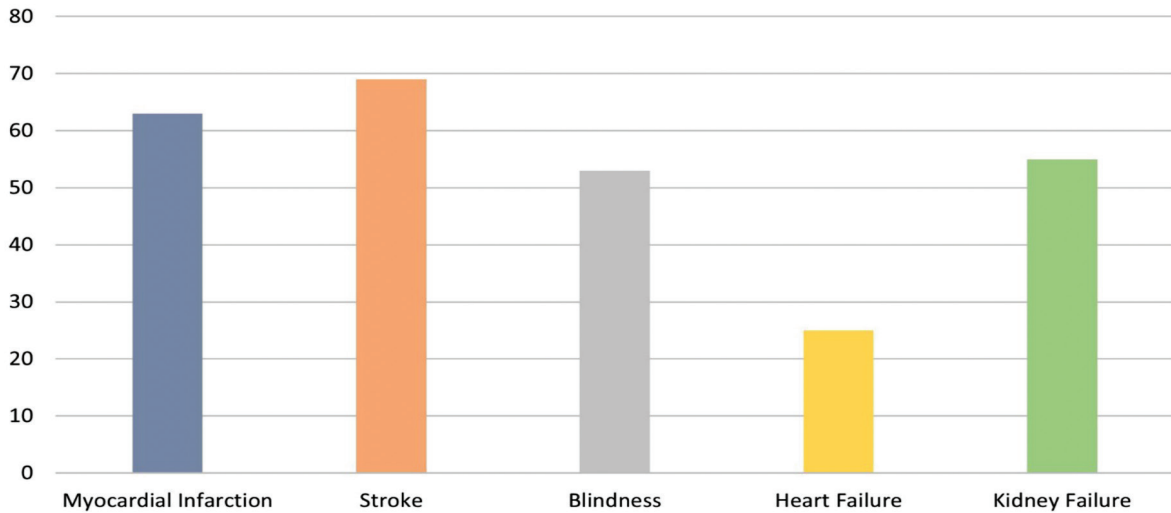


Figure 3. Participants' answers to the question "Complications of hypertension".

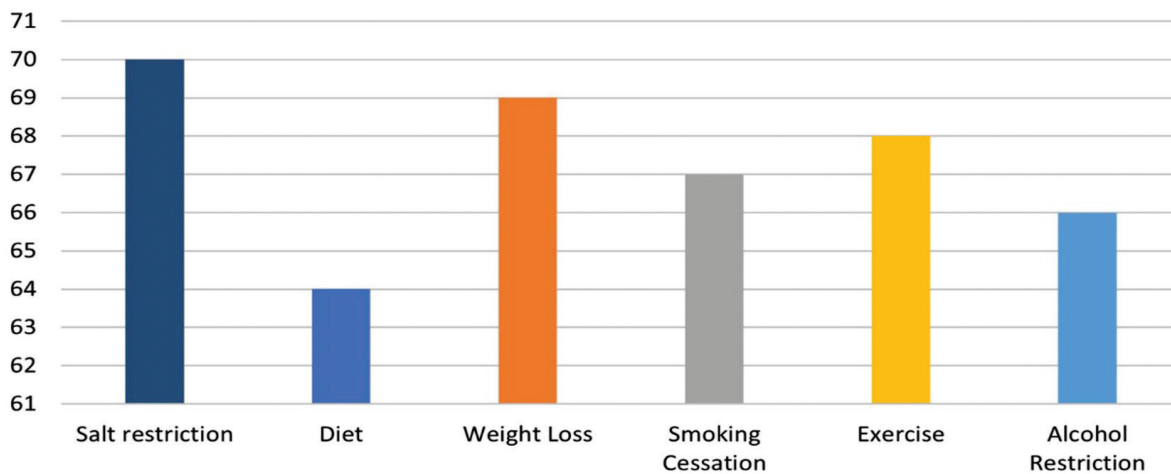


Figure 4. Participants' answers to the question "Alternative approaches to the treatment of hypertension".

shown that a pharmacist with an active involvement in the healthcare team may contribute to improving HT control and medication therapy management (25-29). Different beliefs about treatment and disease among individuals may lead to diversity in attitudes toward treatment. It is possible to change beliefs and attitudes about medicines and diseases through patient education.

It has been reported in existing studies that such changes may increase treatment adherence and improve treatment success (30-34). The study by Chabot et al. also suggests that the attitudes and behaviors of hypertensive patients can be changed by providing information and understanding about the nature of HT

(33). In line with the literature, our study also reveals that patients showed a statistically significant improvement in disease perception and treatment adherence levels after pharmacist intervention ($p < 0.05$).

While the increase in adherence levels is evident, an important aspect to consider is the long-term impact of the educational program on medication adherence status. In the literature, several interventions related to treating and managing diseases have been analyzed. These studies usually implement and analyze interventions within a specific period. However, long-term effects should be noticed. Therefore, it is recommended that patient education should be continued at

regular intervals after the intervention so patients can maintain the highest level of knowledge and benefit from it in the long term (35). Increasing the level of health literacy of patients is among the duties and responsibilities of the pharmacist.

Our study reveals the beliefs of hypertensive patients about the necessity of drug treatment. Although participants had some concerns about medication use, beliefs about the necessity of medication predominated. Innees perception reveals that participants believe HT is a long-term condition that can be effectively controlled. Patients believe HT is associated with psychological or risk factors such as smoking and obesity (22).

Among our study participants, the belief that medication is necessary is at a high level and has a strong relationship with medication adherence. Horne et al. argued that the belief in the necessity of medication is essential in chronic diseases and may also be effective in acute conditions (36). The importance of the relationship with the management and treatment of the disease has been clearly expressed in studies in the literature. Moss-Morris et al. found in a study that patients distinguished between their ability to control blood pressure and the effectiveness of drug treatment and kept them separate (37). In our study, the participant's perception of medication necessity increased statistically significantly after the pharmacist intervention ($p < 0.05$).

Researchers think that health beliefs not only predict adherence but also may realize this prediction more consistently than demographic variables and show remarkable differences between different studies (37). Ross et al. suggest that health beliefs mediate the relationship between adjustment and demographic variables such as age and gender (35). This may help explain the differences observed in adherence studies because age, gender, and other demographic factors may cause patients to have different health beliefs in different populations. In the population of our study participants, it was observed that adherence levels increased after pharmacist intervention. Lifestyle changes and weight loss may improve disease prognosis in conditions such as chronic diseases.

Furthermore, patient education and counseling services increase patients' perception and awareness of the disease, helping individuals improve their self-care

and directly improve treatment success. As healthcare providers, community pharmacists have advantages in reaching patients at risk. They also utilize evidence-based pharmacy practice when providing health services. Community pharmacists have the necessary skills to deliver pharmaceutical care and patient-centered pharmacy services (38).

In 2015, a French Study on clinical pharmacists' effects of patients' medication adherence and prescription analysis were investigated (39). In this study pharmacists' interventions were particularly related with prescribing antihypertensive drugs and adverse event management. Clinical pharmacists play a role in patients with HT, preventing iatrogenic effects and contributing significantly to patient adherence (23). In another study, the services of pharmacists resulted in an enhancement of medication adherence among hypertensive patients (41). The results of the randomized controlled pointed out that written education provided by community pharmacists was more effective in improving patients' knowledge and understanding of HT and its treatment but did not lead to better blood pressure control (42). As seen in our investigations and in the literature, the involvement of pharmacists in HT education and the type of education whether it is written or oral is important. The patient education should be added to the community pharmacist's routine workflow.

There are some limitations in our study. The first of these limitations is the observational nature of the study. In addition, the study was conducted in a single center, and a single pharmacist took part in patient education and measurement processes can be counted among the limitations of our study. Also, the age range of the participant profile, the relationship with the pharmacy and pharmacist, and the short time interval are among the issues that should be carefully considered.

The role of pharmacists in a patient-centered HT care model is critical. Pharmacist interventions can positively change individuals' perceptions of the disease. Increases in illness perception are expected to increase adherence levels indirectly. To increase success in the treatment of HT, pharmacists must develop a professional approach in a patient-centered manner. Pharmacists should update and improve their knowl-

edge of HT management and related comorbidities.

Many professional organizations have published specific guidelines for pharmacists with recommendations for the management of hypertensive patients. Evidence based literature suggests that greater involvement of pharmacists in the care of hypertensive patients and collaboration with other health professionals contributes positively to treatment success. Research shows that a structured physician-pharmacist-patient collaboration-based intervention can be effective in improving blood pressure control. More comprehensive studies are needed to demonstrate in more detail the long-term benefits of pharmacy services in the management of HT. Such studies help fully understand pharmacists' contribution to treating and managing HT.

Acknowledgments

The authors would like to thank Bezmialem Vakif University for its facilities.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). Key facts; 2019. Access date June 25, 2023. Available from: <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/cardiovascular-diseases>.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127–e248.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441–50.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–57.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–04.
- Rahayu SA, Widiyanto S, Defi IR, Abdulah R. Role of Pharmacists in the Interprofessional Care Team for Patients with Chronic Diseases. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:1701–10.
- Lama S, Souraya D, Youssef F. Statin prescription strategies and atherogenic cholesterol goals attainment in Lebanese coronary artery disease patients. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:919–26.
- Drug Store News. Rx impact: a drug store news special report; 2016: 23. Accessed January 25, 2023. Available from: https://www.nacds.org/pdfs/DSN_RxIM-PACT2016.pdf.
- Tsuyuki RT, Al Hamarneh YN, Jones CA, Hemmelgarn BR. The effectiveness of pharmacist interventions on cardiovascular risk: the multicenter randomized controlled RxEACH trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2846–54.
- Cheema E, Sutcliffe P, Singer DRJ. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:1238–47.
- Baah-Nyarkoh E, Alhassan Y, Dwomoh AK, Kretchy IA. Medicated-related burden and adherence in patients with co-morbid type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Heliyon*. 2023;9(4):e15448.
- Marfo AFA, Owusu-Daaku FT. Exploring the role of pharmacists in improving blood pressure control among hypertensive patients at the workplace. *Sci Afr*. 2021;14:e00983.
- Wagner TD, Jones MC, Salgado TM, Dixon DL. Pharmacist's role in hypertension management: a review of key randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2020;34(7):487–94.
- Di Palo KE, Kish T. The role of the pharmacist in hypertension management. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(4):382–7.
- Omboni S, Sala E. The pharmacist and the management of arterial hypertension: the role of blood pressure monitoring and telemonitoring. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(2):209–21.
- Vo TH, Charpiat B, Catoire C, et al. Tools for assessing the potential significance of pharmacist interventions: a systematic review. *Drug Saf*. 2016;39:131–46.
- Whelton PK, Einhorn PT, Muntner P, et al. Research needs to improve hypertension treatment and control

- in African Americans. *Hypertension*. 2016;68:1066–72.
18. Kara E, Kelleci Çakır B, Sancar M, Demirkan K. Impact of Clinical Pharmacist-led Interventions in Turkey. *Turk J Pharm Sci*. 2021;18(4):517–26.
 19. Al-Taie A, Izzettin FV, Sancar M, Köseoğlu A. Impact of clinical pharmacy recommendations and patient counselling program among patients with diabetes and cancer in outpatient oncology setting. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(5):e13261
 20. Armay Z, Özkan M, Kocaman N, Özkan S. “Hastalık Algısı Ölçeğinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması.” *Adli Psikiyatr. Derg.*, 2017;8: 271–80.
 21. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence and Long-Term Predictive Validity of Blood Pressure Control. *Med Care* 1986;24(1):67-74.
 22. Patel RP, Taylor SD. Factors affecting medication adherence in hypertensive patients. *Ann Pharmacother*. 2002;36(1):40-5.
 23. Aguiar PM, Balisa-Rocha BJ, Brito Gde C, da Silva WB, Machado M, Lyra DP Jr. Pharmaceutical care in hypertensive patients: a systematic literature review. *Res Social Adm Pharm*. 2012;8(5):383-96.
 24. Boyé F, Sallerin B, Ah Kang F, et al. Place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique du patient hypertendu [Place of clinical pharmacist in the management of drugs in patients with hypertension]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015;64(3):216-21.
 25. Hedegaard U, Kjeldsen LJ, Pottegård A, et al. Improving Medication Adherence in Patients with Hypertension: A Randomized Trial. *Am J Med*. 2015;128(12):1351-61.
 26. Cheema E, Sutcliffe P, Weickert MO, Singer DRJ. A randomised controlled trial of the impact of structured written and verbal advice by community pharmacists on improving hypertension education and control in patients with high blood pressure. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(11):1391-5.
 27. McKenney JM, Slining JM, Henderson HR, Devins D, Barr M. The effect of clinical pharmacy services on patients with essential hypertension. *Circulation*. 1973;48(5):1104–11.
 28. Mehos BM, Saseen JJ, MacLaughlin EJ. Effect of pharmacist intervention and initiation of home blood pressure monitoring in patients with uncontrolled hypertension. *Pharmacotherapy*. 2000;20(11):1384–9.
 29. Ni Y, Chen Y. The effect of pharmaceutical care programs on blood pressure control in individuals with hypertension: a meta-analysis. *J Pharm Technol*. 2009;25(5):292–6
 30. Magadza C, Radloff SE, Srinivas SC. The effect of an educational intervention on patients’ knowledge about hypertension, beliefs about medicines, and adherence. *Res Social Adm Pharm*. 2009;5(4):363–75.
 31. Peters KF, Horne R, Kong F, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome II. Medication adherence and physical activity modification. *Clin Genet*. 2001;60(4):283–92.
 32. Viswanathan H, Anderson R, Thomas J. Evaluation of an antiretroviral medication attitude scale and relationships between medication attitudes and medication nonadherence. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19(5):306–16.
 33. Chabot I, Moisan J, Grégoire J-P, Milot A. Pharmacist intervention program for control of hypertension. *Ann Pharmacother*. 2003;37(9):1186–93.
 34. Saleem F, Hassali MA, Shafie AA, et al. Pharmacist intervention in improving hypertension-related knowledge, treatment medication adherence and health-related quality of life: a non-clinical randomized controlled trial. *Health Expect*. 2015;18(5):1270–81.
 35. Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):607–13.
 36. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health*. 1999;14(1):1–24.
 37. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K, Horne R, Cameron L, Buick D. The Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health*. 2002;17(1):1–16.
 38. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):331–42.
 39. Boyé F, Sallerin B, Ah Kang F, et al. Place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique du patient hypertendu [Place of clinical pharmacist in the management of drugs in patients with hypertension]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015;64(3):216-21.
 40. Hedegaard U, Kjeldsen LJ, Pottegård A, et al. Improving Medication Adherence in Patients with Hypertension: A Randomized Trial. *Am J Med*. 2015;128(12):1351-61.
 41. Cheema E, Sutcliffe P, Weickert MO, Singer DRJ. A randomized controlled trial of the impact of structured written and verbal advice by community pharmacists on improving hypertension education and control in patients with high blood pressure. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(11):1391-5.

Awareness of cardiac rehabilitation in people with cardiovascular diseases in Hatay: A cross-sectional study



Hatay'da kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde kardiyak rehabilitasyon farkındalığı: Kesitsel bir çalışma

Abstract

Aim: This study aimed to assess the awareness of cardiac rehabilitation (CR) among patients with cardiovascular disease (CVD) in Hatay.

Methods: In the study, 218 patients (44.5% male, 55.5% female) in an age range of 18 to 84 [median 57(46.75-65.25) years] with CVD completed an awareness questionnaire, which included 35 items that addressed knowledge about CVD, CR features and content, CR effectiveness, reasons for not participating in CR programs, and general knowledge about CR.

Results: Ninety-seven (44.5%) participants stated that they had knowledge about CVD, and 29.5% thought CR was required to prevent heart diseases. Fifty-nine subjects expressed they knew the exercises they needed to practice for CVD. Participants mostly accepted that CR effectively regulated blood lipids and blood pressure and managed blood glucose, obesity, and general well-being. One hundred patients (45.7%) reported that they did not participate in a CR program because they had no knowledge of CR. Most participants (60.6%) were undecided about whether the CR program was available in their city and whether it would be beneficial in treating heart diseases (50.5%). Men, young people, and people with higher education levels were more aware of the components of CR ($p < 0.05$).

Conclusion: There was a lack of awareness regarding the content of CR, especially in exercise and protective factors for CVDs in Hatay. Seminars are needed to increase the awareness of CR in the community. Health professionals should encourage patients with cardiovascular disease to support the outreach of the CR program.

Keywords: Awareness; cardiac rehabilitation; cardiovascular disease; health knowledge; secondary prevention

Öz

Amaç: Bu çalışma Hatay'da kardiyovasküler hastalık tanısı olan hastalarda kardiyak rehabilitasyon (KR) farkındalığını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Yöntemler: Yaşları 18 ile 84 [medyan 57(46,75-65,25)] yıl arasında değişen kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan 218 hasta (%44,5 erkek, %55,5 kadın) tarafından bir anket çalışması tamamlandı. Farkındalık anketi KR'nin özellikleri ve içeriği, KR'nin etkinliği, KR programlarına katılmama nedenleri ve KR hakkında genel bilgileri ele alan 35 maddeyi kapsamaktaydı.

Bulgular: Doksan yedi (%44,5) katılımcı KVH hakkında bilgi sahibi olduğunu belirtti, ve hastaların %29,5'i kalp hastalıklarını önlemek için KR'nin gerekli olduğunu düşünmekteydi. Elli dokuz kişi, KVH için uygulanan, ihtiyaç duydukları egzersizleri bildiklerini ifade etti. Katılımcılar çoğunlukla KR'nin kan lipitlerini, kan basıncını düzenlemede ve kan şekerini, obeziteyi, genel refahı yönetmede etkili olduğunu kabul etti. Yüz hasta (%45,7) KR programına katılmama nedeninin KR hakkında bilgisinin olmaması olarak bildirdi. Katılımcıların çoğu KR yaşadıkları ilde KR programının uygulanıp uygulanmadığı (%60,6) ve KR'nin kalp hastalıklarının tedavisinde faydalı olup olmayacağı (%50,5) konusunda kararsızdı. Erkekler, gençler ve eğitim düzeyi yüksek kişiler kardiyak rehabilitasyonun bileşenlerinden daha fazla haberdardı ($p < 0.05$).

Sonuç: Hatay'da KR'nin içeriği özellikle egzersiz ve kardiyovasküler hastalıklar için koruyucu faktörlerde farkındalık eksikliği saptandı. Toplumun KR konusundaki farkındalığını artırmak için seminerlere ihtiyaç vardır. Sağlık profesyonelleri, kardiyovasküler hastalığı olan hastaları KR programının erişimini desteklemeye teşvik etmelidir.

Anahtar Sözcükler: İkincil koruma; farkındalık; kardiyak; kalp ve damar hastalıkları, rehabilitasyon; sağlık bilgisi

Irem Huzmeli¹, Nihan Katayifci¹, Oguz Akkus²

¹ Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Hatay Mustafa Kemal University

² Department of Cardiology, Tayfur Ata Sökmen Faculty of Medicine, Hatay Mustafa Kemal University

Received/Geliş : 25.12.2022
Accepted/Kabul: 18.07.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1224270

Corresponding author/Yazışma yazarı
İrem Hüzmele

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Kampüsü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Antakya, Hatay, Türkiye
E-mail: ihuzmeli@mku.edu.tr

ORCID

Irem Hüzmele: 0000-0003-3400-6016
Nihan Katayifci: 0000-0002-1218-3831
Oguz Akkus: 0000-0001-7988-7027

INTRODUCTION

Cardiac rehabilitation is a personalized, comprehensive program designed to protect, restore, and improve individuals' physical, psychological, social, and occupational conditions via patient education, health behavior change, and exercise training to improve secondary prevention results for patients with cardiovascular disease (CVD) (1-3). CR stabilizes, slows down, and even reverses the progression of atherosclerotic processes in cardiac diseases, resulting in improved morbidity, mortality, and health-related quality of life (4). CR is also known to improve levels of vascular endothelial function, arterial stiffness, blood pressure, total cholesterol, low-density lipoprotein, and triglycerides (4). The incidence of cardiovascular disease is increasing in Turkey (5), and the importance of CR in the management of risk factors in the prevention of CVD is still not sufficiently known (6). Moreover, the concept of CR is not sufficiently recognized in both the public or private national health platforms (7). Lack of demand is one of the factors contributing to the greater need for cardiac rehabilitation in patients (8). European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) III research showed that only 7.3% of patients who had a coronary artery bypass graft, percutaneous coronary interventions, myocardial infarction, or non-detached acute myocardial ischemia were referred to CR in Turkey (9). Physical and workplace-related factors can be global barriers that restrict participation in CR in a hospital environment in addition to the lack of demand, motivation, and transport, along with an inability to regulate work hours, travel a long distance, or pay for treatment (10-11). Although previous research has emphasized the low awareness of CR among patients with CVD, the need for comprehensive research on this issue is striking (12-13). In our study, in order to comprehensively assess CR awareness in CVD patients in Hatay, we planned to determine the knowledge about CVD, CR, CR features and content, CR effectiveness, reasons for not participating in the CR program, and compare the results in relation with patients' gender, age, and education level.

MATERIALS AND METHODS

We carried out this cross-sectional study in Hatay in March-April 2022 with patients who were admitted to

the cardiology clinic of the university's Health Practice and Research Hospital.

The sample size was calculated according to a previous study (14). It was found that, with a 95% Confidence interval (CI) and a 5% margin of error, at least 218 participants were required.

Inclusion criteria: Diagnosed with cardiovascular disease over three months, 18 years old or older, literate, and agree to participate in the study.

Exclusion criteria: Not having a diagnosis of cardiovascular disease, not living in Hatay, poor cooperation, or having hearing/vision problems.

All participants provided written informed consent to participate in the study per the Helsinki Declaration after receiving information about the study's methodology. Hatay Mustafa Kemal University Non-interventional Clinical Research ethics committee (date: 17.02.2022, decision no: 04) approved the research.

Questionnaire

The researchers developed the Cardiac Rehabilitation Awareness Questionnaire and administered it via face-to-face interviews. The first part of the questionnaire included sociodemographic data, clinical characteristics, age, gender, sleep status, medications, comorbidities, disease, and family history. The second part included 35 items regarding knowledge about CVD (9 items), knowledge about CR features and content (8 items), knowledge about CR effectiveness (5 items), reasons for not participating in any CR program (5 items), and general knowledge about CR (8 items).

Validity of the questionnaire

The Lawshe technique was used to evaluate the validity of the content of the draft questionnaire (15). Within the scope of the Lawshe technique, the draft questionnaire form was sent via email to 5 volunteers with CVD who were blinded to the study. The content validity ratio was 0.99 with $p = 0.05$ significance level based on the answers of the 5 volunteers. Cronbach α (0.879) was used to determine the internal consistency of the validated questionnaire.

Primary outcome measures were the results of the questionnaire parts, which included knowledge about CR features and content and knowledge about CR effectiveness. Results of the CR awareness concerning gender, age, education level, and knowledge about CVD were the secondary outcome measures of the study.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics

	n (%) / median (IQR) (n=218)
Age (years)	57(46.75-65.25)
Age Groups	
<65 years, younger adults	161(73.9)
≥65 years, older adults	57(26.1)
BMI (kg/m²)	28.68(25.69-32.45)
Sex	
Male	97(44.5)
Female	121(55.5)
Level of education	
Primary education or less	118(54.1)
Secondary education	29 (13.3)
High school education	29 (13.3)
Senior education	42(19.3)
Occupation	
Retired	39(17.9)
Employed	79(36.3)
Else	100(46.4)
Marital status	
Single	34(15.6)
Married	167(76.6)
Widowed	17(7.8)
Personal monthly income	
Low	218(100)
Smoking status	
Non-smoker	123(56.4)
Ex-smoker	54(24.8)
Smoker	41(18.8)
Alcohol consumption status	
Non-consumption	189 (86.7)
Ex-consumption	7(3.2)
Current consumption	22(10.1)
Comorbidity	
Yes	102(46.7)
No	116(53.2)
Total number of previous hospitalizations	
0	184(84.4)
1-3	32(14.7)
3<	2(0.9)
Major Diagnosis	
Aortic Aneurysm	2(0.9)
Coronary Artery Disease	16(7.3)
Aortic Stenosis	3(1.4)
Atrial Septal Defect	2(0.9)
Atherosclerosis	15(6.9)
Hypertension	139(63.8)
Cardiac Arrhythmia	15(6.9)
Heart Failure	11(5.0)
Heart Valve Diseases	9(4.1)
Rheumatic Heart Disease	2(0.9)
Cardiomyopathy	4(1.8)
Family history of CAD	
Yes	116(53.2)
No	102(46.8)
Exercise habit	
Yes	57(26.1)
No	161(73.9)
Sleeping status	
Sleeping duration	
8 hours <	80(36.7)
8 hours	63(28.9)
8 hours <	75(34.4)
Use drug/device for sleeping	
Yes /No	8(3.7) / 210(97.3)
Presence of angina	
Yes	6(2.8)
No	93(42.7)
Rarely	119(54.6)

n: frequency, %: percentage, IQR: interquartile range, BMI: Body Mass Index, CAD: Coronary artery disease.

Table 2. CR awareness questionnaire items and results

	Strongly Disagree n (%)	Disagree n (%)	Neutral n (%)	Agree n (%)	Strongly Agree n (%)
Knowledge about CVD					
I have knowledge about cardiovascular diseases	19(8.7)	57(26.1)	45(20.6)	85(39)	12(5.5)
I know types of cardiac disease.	24(11)	72(33)	69(31.7)	44(20.2)	9(4.1)
I know the causes of chest pain/angina	18(8.3)	47(21.6)	54(24.8)	94(43.1)	5(2.3)
I know the causes and symptoms of myocardial infarction	9(4.1)	30(13.8)	42(19.3)	118(54.1)	19(8.7)
I know about the causes of heart failure	43(19.7)	66(30.3)	52(23.9)	52(23.9)	5(2.3)
I know the assessment of cardiovascular diseases	59(27.1)	72(33)	47(21.6)	31(14.2)	9(4.1)
I have information about the stent	15(6.9)	21(9.6)	49(22.5)	111(50.9)	22(10.1)
I know emergency management about cardiac diseases	72(33)	43(19.7)	78(35.8)	23(10.6)	2(0.9)
I know the precautions to avoid complications after cardiac surgery	52(23.9)	51(23.4)	76(34.9)	36(16.5)	3(1.4)
Knowledge about CR features and content					
I know the exercises I need to practice for my illness	40(18.3)	43(19.7)	76(34.9)	47(21.6)	12(5.5)
For exercise; I know the FITT; the duration, frequency, intensity, time, and type	50(22.9)	45(20.6)	83(38.1)	31(14.2)	9(4.1)
Cardiac rehabilitation is required for prevent the heart diseases	19(8.7)	20(9.2)	115(52.8)	45(20.6)	19(8.7)
I know and apply what needs to be considered before starting the physical activities	54(24.8)	45(20.6)	70(32.1)	40(18.3)	9(4.1)
I know the importance of a healthy diet	26(11.9)	38(17.4)	86(39.4)	51(23.4)	17(7.8)
I know the key points to maintain and improve my quality of life	25(11.5)	46(21.1)	71(32.6)	59(27.1)	17(7.8)
I know the time to return to work after open heart surgery	66(30.3)	48(22)	70(32.1)	31(14.2)	3(1.4)
I heard about a CR program	76(34.9)	48(22)	56(25.7)	32(14.7)	6(2.8)
Knowledge about CR effectiveness					
CR is effective in regulating blood lipids	7(3.2)	24(11)	119(54.6)	56(25.7)	12(5.5)
CR is effective in regulating the blood pressure	10(4.6)	17(7.8)	105(48.2)	69(31.7)	17(7.8)
CR is effective in the management of blood glucose	10(4.6)	21(9.6)	114(52.3)	60(27.5)	13(6)
CR is effective in obesity management	7(3.2)	24(11)	106(48.6)	64(29.4)	17(7.8)
CR is effective on general well-being	9(4.1)	20(9.2)	112(51.4)	54(24.8)	23(10.6)
Reasons for not participating in CR program					
Reason for not participating in CR program is the cost	72(33)	53(24.3)	76(34.9)	11(5)	6(2.8)
Reason for not participating in CR program is the distance	70(32.1)	52(23.9)	70(32.1)	13(6)	13(6)
Reason for not participating in CR program because I think it is inefficient	77(35.3)	57(26.1)	73(33.5)	8(3.7)	3(1.4)
Reason for not participating in CR program is that I don't know what it is	26(11.9)	25(11.5)	67(30.7)	40(18.3)	60(27.5)
Reason for not participating in CR program is because I think I don't need	43(19.7)	36(16.5)	105(48.2)	21(9.6)	13(6)
General knowledge about CR					
I don't know where CR program is applied	28(12.8)	30(13.8)	68(31.2)	50(22.9)	42(19.3)
CR is applied in Hatay	13(6)	31(14.2)	132(60.6)	31(14.2)	11(5)
I heard about cardiac rehabilitation from social media	102(46.8)	50(22.9)	51(23.4)	12(5.5)	3(1.4)
I follow CR program practice on social media such as youtube and etc.	112(51.4)	52(23.9)	49(22.5)	4(1.8)	1(0.5)
CR is useful and should be applied to people with heart problems	8(3.7)	19(8.7)	110(50.5)	53(24.3)	28(12.8)
One of the keys to a healthy life is CR	8(3.7)	13(6)	96(44)	72(33)	29(13.3)
CR adds years to life, adds life to years	6(2.8)	12(5.5)	100(45.9)	69(31.7)	31(14.2)

n: frequency, %: percentage, FITT: Frequency Intensity Time Type, CVD: Cardiovascular disease, CR: Cardiac rehabilitation.

Table 3. Results of from whom cardiac rehabilitation information was received

Information source for CR program	n(%)
No idea	163(74.8)
Medical doctor	30(13.8)
Nurse	3(1.4)
Physiotherapist	14(6.4)
Other Allied health care workers	4(8)

n: frequency, %: percentage, CR: Cardiac rehabilitation

Statistical analyses

Results were evaluated using the SPSS 25.0 program (Statistical Package for the Social Sciences, Inc., Chicago, IL, USA). The normal distribution was evaluated using analytical (Kolmogorov–Smirnov) and visual methods (histograms and probability graphs). The results of the parameters were evaluated with descriptive statistics [frequency (n), percentage (%)], and non-normally distributed data are presented with median and IQR. The χ^2 is used to assess gender and age disparities. The Kruskal Wallis test was used to compare awareness between educational levels. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Sociodemographic and clinical characteristics

The study included 218 patients, 97 (44.5%) males and 121 (55.5%) females, in an age range of 18 to 84 years [median 57 (46.75–65.25 years)]. The majority (67.5%) of the participants were under the age of 25 years. One hundred and thirty-nine (63.8%) patients had a diagnosis of hypertension, and half of the participants had other diseases. About half of the participants had a family history of coronary artery disease (CAD), 57 (26.1%) patients did not exercise, and 119 experienced angina rarely.

Awareness questionnaire results

Knowledge about cardiovascular disease, its causes, and symptoms

The participants' opinions on CR are shown in Tables 2 and 3. The majority of the participants stated that they know about cardiovascular diseases (39%), causes of chest pain/angina (43.1%), causes and symptoms of myocardial infarction (54.1%), and the stent (50.9%). Participants were mostly undecided about the emergency management of cardiac diseases (35.8%), knew the types of diseases (31.7%), and knew the precautions to avoid complications after cardiac surgery (34.9%). Fifty-four percent of the CVD patients claimed they knew the causes and symptoms of myocardial infarction. Howev-

er, the vast majority (33%) disagreed with the statement about the assessment of CVD, and 33.3% disagreed about the causes of heart failure (Table 2).

Knowledge about CR features and content

Approximately half of the participants were neutral regarding this statement: "Cardiac rehabilitation is required to prevent heart diseases," and 34.9% strongly disagreed with the statement that they had prior knowledge of CR. Regarding exercise, 34.9% of the participants were undecided about their knowledge of the exercises they need to practice for cardiac disease, and 38.1% were neutral about the duration, frequency, intensity, time, and type of exercise. Further, 32.1% of participants reported knowing and applying what needs to be considered before beginning physical activities. Participants (39.4%) were mostly undecided about knowing the importance of a healthy diet, the key points of CR to maintain and improve their quality of life (32.6%), and the time to return to work after open-heart surgery (32.1%) (Table 2).

Knowledge about CR effectiveness

Roughly half of the participants thought that CR was effective in regulating blood lipids (54.6%), regulating blood pressure (48.2%), managing blood glucose (52.3%), managing obesity (51.4%), and improving general well-being (51.4%) (Table 2).

Reasons for not participating in the CR program

Participants were neutral about the reasons why they did not participate in any CR program, including cost (34.9%), distance (32.1%), not knowing what CR was (30.7%), and believing they did not need CR (48.2%). However, 35.3% of the participants strongly disagreed with the statement that "the reason for not participating in the CR was the idea that the program was insufficient" (Table 2).

General knowledge of CR

Many participants (74.8%) declared they had no idea about CR, and 42.2% did not know where to apply for a CR pro-

gram. Most participants (60.6%) did not know whether CR was available in Hatay. 46.8% of the participants strongly disagreed about learning about CR through social media. Most participants (51.4%) followed a CR program practice on social media platforms such as YouTube and others. Half of the participants (50.5%) were undecided about whether people with heart problems could perform CR. 44% of the participants were undecided that CR was one of the keys to a healthy life (table 2).

Table 3 shows where the participants heard about CR programs. Although the majority of the participants (74.8%) did not express their opinions about from which source they received information about CR, others declared that they received information about CR from a medical doctor (13.8%; n = 30), a nurse (1.4%; n = 3), a physiotherapist (6.4%; n = 14), and other healthcare workers (8%; n = 4).

CR awareness between gender, age, education level

There were statistically significant differences between genders, age groups (65 years old/older and up to 65 years old), and education levels in some CR awareness items.

Younger people were more aware than older adults on some CR awareness questionnaire items: 'I know about cardiovascular diseases (p=0.048)', 'I have information about the stent (p=0.027)', 'I know the exercises I need to practice for my illness (p=0.038)', 'I know and apply what needs to be considered before starting the physical activities (p=0.038)', 'I know the importance of a healthy diet (p=0.049)', and 'I know the key points to maintain and improve my quality of life (p=0.016)'. There was a statistical significance in awareness between older and young adults on the following items: 'Cardiac rehabilitation is required to prevent heart diseases (p=0.007)', 'CR is effective in regulating blood lipids (p=0.011)', 'CR is effective in regulating blood pressure (p=0.015)', 'CR is effective in the management of blood glucose (p=0.006)', 'CR is effective in obesity management (p=0.022)', 'CR is effective on general well-being (p=0.003)', 'CR is useful and should be administered in people with heart problems (p=0.021)', 'CR adds years to life, adds life to years (p=0.030)'.

Men had more awareness regarding some items of the questionnaire than women. Men had more knowledge about cardiovascular disease (p=0.033) and the cause of angina (p=0.009). Men were more likely to agree that they knew the exercises they needed to prac-

tice for CVD (p=0.007) and what should be considered before starting the exercise (p=0.019).

There was a difference in awareness in general between those with higher education and those who were literate (p<0.05). Not participating in CR because of cost (p=0.039) and distance (p=0.724) and because thinking that CR was not effective (p=0.365) were between education levels. The statements "CR is offered in Hatay (p=0.388)", "CR is one of the keys to a healthy life (p=0.318)", and "CR adds years to life (p=0.145)" were expressed similarly at all education levels.

DISCUSSION AND CONCLUSION

To our knowledge, this is the first study comprehensively investigating the awareness of cardiac rehabilitation in patients with cardiovascular diseases who were admitted to the Department of Cardiology and referred for CR in Hatay. There needed to be more awareness regarding physical activity, exercise, diets, and protective factors for CVDs in Hatay. The most interesting finding was that most participants needed to learn about CR. CVD patients living in Hatay had sufficient knowledge about CVD but needed further knowledge about the requirement for CR, CR in heart disease, and appropriate exercises for CR. The reasons why patients with CVD did not participate in any CR program did not include the inefficiency of CR, distance, or cost. Most participants were still deciding whether CR was offered in their city and whether it would be beneficial. Males, young people, and people with higher education levels were more aware of the components of CR.

The recent guidelines of the American Heart Association have highlighted the deleterious association between sedentary behavior and CVD morbidity and mortality. However, it is also emphasized that insufficient information is available on many public health data points (such as sedentary behavior) (16). According to this study, 73.9% of patients with cardiac disease have no exercise habits, similar to previous findings. Thus, it is clear that further research is needed to assess future quantitative public health guidelines on sedentary behavior and the importance of regular physical activity, including the need for interventions using randomized controlled trial designs.

Regular exercise has a positive effect on CVD risk factors. It can help reduce and control body weight and lower blood pressure (17). According to our study results, CVD patients were more uncertain about the

adequacy of their knowledge about disease-specific exercise and the duration, frequency, intensity, time, and type of exercise. It is recommended that individuals with cardiac diseases be informed about their personalized practices and exercise training, which effectively manage cardiovascular disease risk factors in Hatay.

By lowering serum triglycerides and raising high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, exercise positively affects lipid metabolism. Additionally, exercise may decrease lower-density lipoprotein (LDL) cholesterol (18). In the current study, half of the participants were undecided about the blood lipid-regulating effects of CR. Moreover, most of the participants were undecided about the effectiveness of CR in regulating blood pressure, managing blood glucose, preventing obesity, and improving general well-being. Minor lifestyle changes, mainly focused on physical activity, can improve clinical aspects such as metabolic syndrome, which includes central fat deposition, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia (19).

Exercise-based cardiac rehabilitation lowers cardiac mortality and hospital readmission while enhancing patient functionality. Guidelines about CR recommend that healthy adults of all ages perform a minimum of 150 minutes of moderate-intensity endurance exercise five days per week or 75 minutes of vigorous exercise three days per week. Doubling each amount to 300 minutes of moderate-intensity or 150 minutes of vigorous-intensity per week can provide additional benefits (20-21). In the present study, only 17.5% of the patients knew about CR programs. Young people were more aware of cardiac diseases and CR components' effects. Older adults need to be made aware of the impact of CR on heart disease and its positive effects on general well-being. Our study demonstrated the necessity for a focused program to raise public knowledge of exercise training, which is the cornerstone of CR.

According to a study about the awareness of CR among patients with coronary heart disease attending a cardiac care center in Nepal, the majority (57.0%) of respondents were unaware of CR (13). Kweon et al. found that 69.8% of patients with CVD answered that they had not previously heard about the CR program (12). Similar to previous studies, we found that most patients in Hatay had not heard of any CR programs. We recommend that physiotherapists and other healthcare professionals organize and promote CR programs, including counseling sessions, to raise awareness and improve CVD patients' quality of life in Hatay.

Kim et al. declared that the cause of low participation was mostly the lack of awareness. Another study discovered that people with cardiovascular problems were unaware of the existence of CR programs, and non-physician medical professionals and medical doctors had little knowledge of accessibility to the programs (22). Additionally, distance, lack of time, and cost were frequently stated as reasons for not participating (12). Contrary to previous results, we found that the reasons for not participating in the CR program were not only distance, cost, or the thought of not needing it. Also, most patients (74.8%) stated they needed an information source regarding CR programs, and only 13.4% received information from their medical doctors. Non-participation in CR was similar between age groups, genders, and education levels in Hatay. Studies are needed to determine the barriers to participation to improve participation in CR programs.

CR participation rates globally remain low. In 2016, 24% of Medicare beneficiaries who were eligible for it engaged in CR, with 57% and 27% finishing more than 24 and 36 sessions, respectively. Female gender and the risk of CVD development in advanced age affect CR participation (23). Those with higher levels of education learn more from health education and show better health behaviors (24). According to our study results, CR awareness was low in Hatay. The percentage of women, individuals with low education levels, and people aged 65 and over was high in the study. These results may be related to the low level of awareness, as indicated in the literature. It is recommended to organize CR education programs primarily for older females with cardiovascular diseases.

Limitations and Strengths

This is the first study assessing the awareness of CR among patients with CVD in Hatay. Because the study contains comprehensive statements about awareness of cardiac rehabilitation, it provides a broad perspective on awareness of CR and adds to the literature. One of the study's limitations is that it was conducted at a single location. It could have also been conducted in other hospitals in Hatay. There is a wide range of age groups in the present study. Patients could be equal numbers of children, young adults, and older adults. The questionnaire could include questions that could measure not only patients' views but also their disease and awareness levels.

There needed to be more awareness regarding the content of CR, especially in exercise and protective fac-

tors for CVDs in Hatay. Males, people with higher education, and those younger than 65 were more aware of CR components. Data obtained in this study can be used to identify appropriate ways to increase participation in CR programs for patients with CVD in the future. In Hatay, it is recommended to carry out patient education programs of CR awareness mainly for females, for those with low-level education, and for older adults.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Shah SK. (2005), Cardiac rehabilitation. In: DeLisa J, ed. Physical medicine and rehabilitation principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.
- Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):133-53.
- Kim C, Jidong SJ, Lee JH, et al. Clinical practice guideline for cardiac rehabilitation in Korea. *Ann Rehabil Med.* 2019;43(3):355-443.
- Karakuş MB, Özer AY. Toplum temelli kardiyak rehabilitasyon kavramı ve uluslararası örnekleri. *J Health Sci Man.* 2021;1(2):21-5.
- Civek S, Akman M. Dünya'da ve Türkiye'de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı ve riskin değerlendirilmesi. *Jour Turk Fam Phy.* 2022;13(1):21-8.
- Karatay G, Yeşiltepe A, Aktaş H. 40 yaş üstü bireylerin kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri bilgi düzeyleri ve bazı değişkenlerle ilişkisi. *Acta Med Nicomedia* 2021;4(2):49-55.
- Demirsoy N, Taşkıran Özdemirci Ö. Cardiac rehabilitation in the elderly: an overview of Turkey and the world. *Turk J Geriatrics.* 2010;13(suplement):125-33.
- Karapolat HU, Kurtaiş Y, Tur BS, et al. What do patients really know about cardiopulmonary rehabilitation: a cross-sectional survey study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2012;48(2):223-30.
- Kotseva K, Wood D, Backer GD, Bacquer DD. Use and effects of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;20(5):817-26.
- Bethell H, Lewin R, Evans J, Turner S, Allender S, Petersen S. Outpatient cardiac rehabilitation attendance in England: variability by region and clinical characteristics. *J Cardio-pulm Rehabil Prev.* 2008;28(6):386-91.
- Neubeck L, Freedman SB, Clark AM, Briffa T, Bauman A, Redfern J. Participating in cardiac rehabilitation: A systematic review and meta-synthesis of qualitative data. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:494-503.
- Kweon S, Sohn MK, Jeong JO, et al. Quality of Life and Awareness of Cardiac Rehabilitation Program in People With Cardiovascular Diseases. *Ann Rehabil Med.* 2017;41(2):248-56.
- Shrestha R, Shrestha S. Awareness regarding cardiac rehabilitation among patients with coronary heart disease attending a cardiac care centre, Kathmandu valley. *Nepal. Heart J.* 2019;16(1):47-50.
- Zhou Y, Li J, Du S, et al. Cardiac rehabilitation knowledge in patients with coronary heart disease in Baoding city of China: A cross-sectional study. *Int J Nurs Sci.* 2017;4(1):24-8.
- Lawshe CH. A quantitative approach to content validity. *Pers Psychol.* 1975;28(4):563-75.
- Young DR, Hivert MF, Alhassan S, et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(13):e262-e279.
- Myers J. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Circulation.* 2003;107:e2-5.
- Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):132.
- Brandão AD, da Silva JH, Mariane Oliveira Lima S, et al. Short and long term effect of treatment non-pharmacological and lifestyle in patients with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:16.
- DiPietro L, Al-Ansari SS, Biddle SJH, et al. Advancing the global physical activity agenda: recommendations for future research by the 2020 WHO physical activity and sedentary behavior guidelines development group. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17(1):143.
- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451-62.
- Kim C, Lim HS, Ahn JK, Bang IK, Lee SM, Kim YJ. The reasons that cardiac patients did not participate in and drop out from the cardiac rehabilitation program. *J Korean Acad Rehabil Med.* 2002;26:790-6.
- Smith JR, Thomas RJ, Bonikowske AR, Hammer SM, Olson TP. Sex differences in cardiac rehabilitation outcomes. *Circ Res.* 2022;130(4):552-65.
- Ghisi GLM, Rouleau F, Ross MK, et al. Effectiveness of an Education Intervention Among Cardiac Rehabilitation Patients in Canada: A Multi-Site Study. *CJC Open.* 2020;2(4):214-21.

Genç yetişkinlerde COVID-19 aşı programına uyumu etkileyen faktörler

Factors affecting the compliance of young adult with the COVID-19 vaccine schedule



Öz

Amaç: Bu çalışmada genç yetişkinlerde tam doz Koronavirüs Hastalığı-19 (COVID-19) aşılama durumu ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Kesitsel tipteki bu çalışma Çukurova Üniversitesinde eğitim gören 654 öğrenci üstünde yapılmıştır. Öğrencilere elektronik ortamlardan ulaşılmıştır. Anket formunda aşı yaptırma, rapel doz yaptırma ve bunları etkilediği düşünülen faktörler sorgulanmıştır.

Bulgular: 654 genç yetişkinin yaş ortalaması 20,98±3,15'tir. Katılımcılar arasında hiç aşı olmayanların oranı %3,8'dir. Hiç aşı yaptırmamada en önemli nedenler aşı içeriğine güvenilmemesi ve yan etkiden korkmadır. Katılımcıların %39,6'sı tavsiye edilen rapel dozları yaptırmamıştır. COVID-19 aşısı olan kişilerin olmayan kişilere göre hastalığı daha tehlikeli ve bulaştırıcı değerlendirdikleri, rapel doz olan kişilerde ise olmayanlara göre COVID-19 aşısına yönelik olumlu tutumun daha yüksek, olumsuz tutumun ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Rapel doz yaptırmama riskini COVID-19 aşısı tutum ölçeği olumlu tutum alt boyutundaki her 0,785 birimlik artış 2,19 kat Odds Ratio (OR)=0,456), sağlık personelinin bilgi alma 1,59 kat (OR=0,627) azaltmaktadır. Rapel dozu yaptırmama riskini aşı yaptıran tanıdıklardan bilgi alma OR=1,63 kat, ilk aşılamada yan etki yaşamış olma 1,44 kat artırmaktadır.

Sonuç: Üniversite öğrencilerinde COVID-19 aşı yaptırma oranlarının yüksek olduğu ancak tavsiye edilen rapel doz uygulamasının yeterli düzeyde olmadığı ve uygun zamanlarda yapılmadığı bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Aşı kararsızlığı; aşı programı; COVID-19 aşıları

Abstract

Aim: This study aimed to determine Coronavirus Disease-19 (COVID-19) vaccination status of young adult and the factors affecting the full-dose schedule.

Methods: This cross-sectional study included 654 students studying at Çukurova University. They were reached via electronic media. Vaccination, booster dose application and factors thought to affect these were questioned in the questionnaire form.

Results: The mean age of 654 young adult was 20.98±3.15. The most important reasons for never getting vaccinated were the lack of confidence in the vaccine content and fear of side effects. The recommended booster doses were rejected by 39.6% of the participants. It was found that participants vaccinated against COVID-19 expressed that the disease was more dangerous and contagious compared to those never vaccinated, and participants who received any booster dose had a higher positive attitude and a lower negative attitude towards COVID-19 vaccinations. Each 0.785-unit increase in the positive attitude sub-dimension of the COVID-19 Vaccination Attitude Scale was found to reduce the risk of not having a booster dose by 2.19 times (OR=0.456), and getting information from healthcare personnel to decrease it 1.59 times (Odds Ratio (OR)=0.627). Information provided by acquaintances who had been previously vaccinated increased the risk of not having a booster dose 1.63 times, and 1.44 times when adverse events were observed in the first vaccination.

Conclusion: It was found that the rate of COVID-19 vaccination in young adult was high, but the recommended booster dose application was not sufficient and was not performed at suggested intervals.

Keywords: COVID-19 vaccines; immunization schedule; vaccine hesitancy

Burak Mete¹, Fatma Tanrıöver¹

¹ Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Geliş/Received : 26.02.2023
Kabul/Accepted: 02.07.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1256560

Yazışma yazarı/Corresponding author

Burak Mete

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.
E-posta: burakmete2008@gmail.com

ORCID

Burak Mete: 0000-0002-0780-6176
Fatma Tanrıöver: 0000-0003-4488-3223

GİRİŞ

Koronavirüs Hastalığı-19 (COVID-19) pandemisinin toplumun hem fiziksel sağlığı hem de ruh sağlığı üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır (1). Salgınlar meydana geldiğinde, halk sağlığı kurumları salgının yayılmasını önlemek için aşılama, okulların kapatılması, sosyal mesafe önlemleri, hijyen önlemleri gibi çeşitli farmasötik ve farmasötik olmayan müdahaleler uygulamaktadır (2). Genel nüfusun bilgi, tutum ve davranışları pandemi dönemlerinde enfeksiyonun önlenmesinde en kritik faktörlerdir (3,4). Araştırmalar, bulaşıcı ajanlara ilişkin bulaşma ve korunma yöntemleri hakkındaki bilgi eksikliklerinin salgının yayılma olasılığını artırdığını göstermiştir (5). Salgınları kontrol altına almak için en temel ihtiyacın salgına neden olan enfeksiyon etkeni hakkında toplumu bilgilendirmek olduğu vurgulanmaktadır (6,7). Salgınla mücadelede başarı, bireylerin tedbirlere uymasıyla yakından ilgilidir. Bu nedenle bireylerin salgını nasıl algıladıkları ve salgının kontrolüne yönelik tutumları önemlidir. Ayrıca bu algı ve tutumların sağlık otoriteleri tarafından bilinmesi hem salgının yönetilmesinde hem de salgınla mücadelede başarı sağlanmasında oldukça değerlidir. Birçok salgın aşılama ile önlenmiş ve bazı salgın hastalıkların tamamen kökü kazanmıştır. Aynı zamanda aşılama ile toplumsal bağışıklığın sağlanması da bireylerin sağlıklarının iyileşmesine katkı sağlamaktadır. Küresel düzeyde yaşadığımız ve halen devam etmekte olan COVID-19 sürecinde toplumsal bağışıklığın sağlanması ve sağlığın iyileştirilmesi için aşılamanın önemi daha da ön plana çıkmaktadır (8). Bu çalışmada sağlık bilimleri alanında eğitim gören bir grup üniversite öğrencisinde tam doz COVID-19 aşılama durumu ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREK VE YÖNTEMLER

Çalışmanın tipi, örneklem

Kesitsel tipteki bu çalışma 2022 Mayıs-Haziran ayları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Meslek Yüksekokulu ve Eczacılık Fakültesi öğrencileri üstünde yapılmıştır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (tarih: 08.04.2022, karar no: 79). Öğrencilere kolayda örnekleme yöntemi ile elektronik ortamlardan (e mail,

whatsapp grupları) ulaşılmıştır. Örneklem: Ulaşılması gereken minimum sayı $\alpha=0,01$, $1-\beta=0,01$ $p=0,5$ $d=0,1$ referans alınarak hesaplama yapıldığında 596 kişi olarak bulunmuştur, 654 kişiye ulaşılmıştır.

Anket formu

Anket formu sosyodemografik özellikler, aşı durumu, rapel doz yaptırma ve bunları etkilediği düşünülen (literatürden faydalanarak oluşturulan) sorulardan oluşmaktadır.

COVID-19 Hastalık Algısı Ölçeği (Perception of COVID-19 [P-COVID-19])

COVID-19 Hastalık Algısı Ölçeği, yedi maddeden oluşmaktadır. Beşli likert yapıda olan ölçek, "Tehlikelilik" ve "Bulaştırıcılık" olmak üzere iki alt boyuttan oluşmaktadır. Tehlikelilik olarak isimlendirilen ilk alt boyut hastalığın COVID-19 yarattığı tehlikeye ilişkin algıları ve inançları kapsamaktadır. Bulaşıcılık olarak isimlendirilen ikinci bileşen ise hastalığın bulaşıcılığına ilişkin algılarla ilgili maddelerden oluşmaktadır. Ölçeğin tehlikelilik alt boyutundaki bazı maddeler ters olarak kodlanmaktadır. Ölçek alt boyutundaki madde puanlarının toplanmasıyla elde edilen toplam puanın o alt boyuttaki madde sayısına bölünmesiyle elde edilir. Tehlikelilik alt boyutundaki yüksek puanlar, hastalıkla ilgili tehlikelilik algısının yüksek olduğunu, bulaştırıcılık alt boyutundaki yüksek puanlar ise virüsün bulaştırıcılığının fazla olduğunu algısını gösterir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Geniş ve ark. tarafından yapılmıştır (Cronbach alfa=0,74).

COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği (Attitudes Towards the COVID-19 Vaccine [ATV-COVID19])

COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği, 9 maddeli olup, iki alt boyuta (olumlu ve olumsuz tutum) sahiptir. Olumlu tutum alt boyutundan alınan yüksek puanlar, aşıya yönelik tutumun olumlu olduğunu göstermektedir. Olumsuz tutum alt boyutundaki maddeler ters çevrildikten sonra hesaplanır ve bu alt boyut puanlarındaki yükseklik, aşıya karşı olumsuz tutumun daha az olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Geniş ve ark. tarafından yapılmıştır (Cronbach alfa=0,80) (9).

Tablo 1. COVID-19 enfeksiyonu geçirme ve aşı olma durumları

COVID-19 enfeksiyonu	n	%
Evet	190	29,1
Hayır	464	70,9
COVID-19 hastalık seyri		
Hastane yatışı	6	0,9
Ayaktan	648	99,1
COVID-19 aşı		
Evet	629	96,2
Hayır	25	3,8
Aşı yan etki		
Evet	215	32,9
Hayır	438	67,1
COVID-19 aşı doz sayısı		
1 doz	11	1,7
2 doz	393	60,1
3 doz	200	30,6
4 doz	22	3,4
5 doz	7	1,1
COVID-19 aşı olmama nedenleri		
Aşı içeriğine güvenmediği için	16	2,4
Yan etkilerinden korkma	9	1,4
Yurt dışı kaynaklı olduğu için	2	0,3
Aşının çok hızlı üretilmesi	3	0,5
COVID-19'a yakalanmayacağını düşünme	2	0,3
Sağlık personelinin yönlendirmemesi sonucu	2	0,3
İnfertilite tedavisi nedeniyle	1	0,2
Yerli aşının üretilmesini bekleme	1	0,2
Dini yönden uygun görmediği için	1	0,2
Aşı alerjisinin olması	0	0
Sosyal medyadan yaptığım inceleme sonucu	0	0
Gebelik/emzirme nedeniyle	0	0

COVID-19: Coronavirus disease 2019, n: Number, %: Percent

İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences package program version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Normal dağılım testi olarak Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Veriler sayı, yüzde, aritmetik ortalama, standart sapma biçiminde sunulmuştur. Analizlerde t testi, Mann Whitney U testi, Binary lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza dâhil olan 654 öğrencinin yaş ortalaması $20,98 \pm 3,15$ 'tir (min:18-max:35). Katılımcıların 459'u

kadın (%71,7), 185'i erkektir (%28,3). %91,4'ü 18-25 yaş grubundadır. Katılımcıların %29,1'i COVID-19 ile enfekte olmuştur ve hiç aşı olmayanların oranı %3,8'dir. En önemli aşı olmama sebebi aşı içeriğine güvenilmemesidir ve ikinci en sık neden yan etkiden korkmadır (Tablo 1).

Katılımcıların %39,6'sı (n:259) bağışıklığı güçlendirmek için tavsiye edilen rapel dozları (3. ve sonraki dozlar) yaptırmadığını ifade etmiştir. Rapel doz yaptırmamanın en önemli nedenleri; 2 doz aşılamanın yeterli olduğunu düşünme, uygun zamanın olmaması ve önceki aşılama yan etki gelişmesidir (Tablo 2).

Üniversite öğrencileri hem ilk aşılama hem de Rapel dozlarda en çok mRNA aşısını tercih etmiştir.

Tablo 2. Rapel doz yaptırmama nedenleri ve aşı hakkındaki bilgi kaynakları

Neden	n	%
2 doz aşılamanın yeterli olduğunu düşündüm	210	32,1
Aşı yaptırmak için uygun zamanımın olmaması	115	17,6
Aşı sonrası yaşadığım yan etkiler	49	7,5
Tanıdıklarımın yaşadığı yan etkiler	24	3,7
İlk iki doz aşımın etkisiz olduğunu düşünme	18	2,8
Aşıyla ilgili okuduğum sosyal medya/internet yazıları/haberleri	14	2,1
COVID-19 aşısı sonrası yaşadığım alerjik reaksiyon nedeniyle	8	1,2
Gebelik ve emzirme nedeniyle	3	0,5
İnfertilite tedavisi nedeniyle	1	0,2
Aşı hakkındaki bilgi kaynağı		
Sağlık Bakanı	377	57,6
Sosyal Medya/internet	284	43,4
Sağlık Personeli	271	41,4
Aşı Yaptıran Tanıdıklarım	145	22,2
Televizyon Programları	129	19,7
Diğer	116	17,7
Salgın devam ederse aşı olur musunuz?		
Evet	368	56,4
Hayır	100	15,3
Kararsızım	184	28,2

COVID-19: Coronavirus disease 2019, n: Number, %: Percent

Tablo 3. COVID-19 aşı dozları ve türlerinin dağılımı

Aşı türü	Dozlar n(%)				
	1. doz	2. doz	3. doz	4. doz	5. doz
CoronaVac	100 (15.3)	100 (15.3)	12 (1.8)	3 (0.5)	0
Phfizer-Biontech	529 (80.9)	518 (79.2)	210 (32.1)	25 (3.8)	9 (1.4)
Turkovac	0	1 (0.2)	5 (0.8)	0	1 (0.2)
No vaccination	25 (3.8)	35 (5.4)	427 (65.3)	626 (95.7)	644 (98.5)
Dozlar arası interval					
	Ort±SS	Ortanca	Minimum	Maksimum	
1-2. doz interval	43.26±31.61	31.0	28.00	334.00	
2-3. doz interval	146.96±52.81	145.0	26.00	395.00	
3-4. doz interval	97.61±55.66	96.0	19.00	211.00	
4-5. doz interval	110.60±36.48	130.0	52.00	139.00	

COVID-19: Coronavirus disease 2019, n: Number, %: Percent, SS:Standart sapma, Ort: Ortalama

Öğrencilerin aşı şeması için de facto aşı yaptıрма zamanı için doz intervalleri Tablo 3’te verilmiştir.

COVID-19 aşısı olan kişilerin olmayan kişilere göre P-COVID-19 ölçeği tehlikelilik ve bulaştırıcılık alt boyutlarından istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek puan aldıkları, rapel doz olan ve olmayanlar arasında ise önemli bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Rapel doz olan kişilerde olmayanlara göre COVID-19 aşısına yönelik olumlu tutumun daha yüksek

ve olumsuz tutumunun ise daha düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 4).

Katılımcıların rapel doz yaptırmama riskini tahmin etmek için oluşturulan lojistik regresyon modelinin önemli olduğu (Omnibus test $p < 0,001$) bulunmuştur. Modele önemli katkı yapan değişkenler; COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği olumlu tutum alt boyutu, ilk aşılama yan etki yaşamış olma, bilgi kaynağı olarak sağlık personeli ve aşı yaptıran

Tablo 4. COVID-19 aşısı ve rapel doz olma durumuna göre P-COVID-19 ve ATV-COVID-19 ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Aşı Olma		Hayır	Medyan (IQR)	P
	Evet	Ort±SS			
P-COVID-19					
Tehlikelilik	2,82±0,63	2,66 (0,67)	3,29±0,66	3,33 (0,33)	<0,001
Bulaştırıcılık	3,75±0,72	3,75 (1,0)	3,46±0,69	3,50 (1,0)	0,023
ATV-COVID-19					
Olumlu tutum	3,37±0,95	3,25 (1,0)	2,51±1,27	2,12 (1,88)	<0,001
Olumsuz tutum	3,35±0,60	3,20 (0,8)	3,08±0,96	3,00 (1,40)	0,032
Rapel doz olma (3 ve üstü doz)					
	Evet	Medyan (IQR)	Hayır	Medyan (IQR)	P
P-COVID-19					
Tehlikelilik	2,79±0,62	2,66 (0,67)	2,87±0,64	3,00 (1,0)	0,085
Bulaştırıcılık	3,78±0,75	3,75 (1,0)	3,70±0,70	3,75 (0,75)	0,133
ATV-COVID-19					
Olumlu tutum	3,71±0,91	3,75 (1,50)	3,07±0,94	3,00 (1,0)	<0,001
Olumsuz tutum*	3,48±0,61	3,40 (0,8)	3,24±0,61	3,20 (0,6)	<0,001

* olumsuz tutum alt boyutu ters puanlanmaktadır.

COVID-19: Coronavirus disease 2019, ort: Ortalama, IQR: Interquartile range, ATV-COVID-19: Attitudes Towards the COVID-19 Vaccine, P-COVID-19: Perception of COVID-19

Tablo 5. Rapel doz yaptırma tahmini için lojistik regresyon analizi

Değişkenler	B	P	OR	%95 CI	
				Alt sınır	Üst sınır
ATV-COVID-19					
Olumlu tutum	-0,785	<0,001	0,456	0,370	0,563
Olumsuz tutum	-0,197	0,216	0,822	0,602	1,121
P-COVID-19					
Tehlikelilik	-0,037	0,794	0,963	0,728	1,275
Bulaştırıcılık	0,227	0,067	1,255	0,984	1,600
Yan etki	0,368	0,044	1,444	1,010	2,064
Bilgi Kaynakları					
Sağlık personeli	-0,467	0,009	0,627	0,441	0,891
Sosyal medya	-0,177	0,344	0,838	0,580	1,209
Sağlık bakanı	0,007	0,972	1,007	0,704	1,439
Aşı yaptıran tanıdıklar	0,491	0,049	1,634	1,003	2,663
Televizyon programları	-0,152	0,511	0,859	0,546	1,351
Diğer	-0,269	0,246	0,764	0,484	1,204

COVID-19: Coronavirus disease 2019, ort: Ortalama, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, ATV-COVID-19: Attitudes Towards the COVID-19 Vaccine, P-COVID-19: Perception of COVID-19

tanıdığa sorma değişkenleridir. COVID-19 aşısı tutum ölçeği olumlu tutum alt boyutundaki her 0,785 birimlik artış rapel doz yaptırmama riskini 2,19 kat (OR=0,456), sağlık personelinin bilgi alma 1,59 kat (OR=0,627) azaltmaktadır. Rapel dozu yaptırmama riskini aşı yaptıran tanıdıklardan bilgi alma OR=1,63 kat, ilk aşılama yan etki yaşamış olma 1,44 kat artırılmaktadır (Tablo 5).

TARTIŞMA VE SONUÇ

COVID-19 salgını yönetebilmek için aşılama gereklidir. Aşı, ciddi hastalık, hastaneye yatış ve ölüme karşı önemli ölçüde korur; ayrıca semptomatik enfeksiyona karşı korur ve diğer insanlara bulaşma riskini azaltır. Yeterli toplumsal bağışıklık elde etmek için, 12 yaşından büyük çocuklar ve genç yetişkinler de dâhil olmak

üzere insanları aşılarmaya motive etmek gerekir (10). Zamanla aşı ile oluşan bağışıklık düzeyinin azaldığı bilinmektedir, etkili bir toplumsal bağışıklık sağlanabilmesi için birçok ülkede ve ülkemizde rapel dozların -üçüncü, dördüncü doz- yaptırılması tavsiye edilmektedir (11). CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 5 yaş ve üzeri herkesin eğer uygunsa iki doz COVID-19 aşılama serisini tamamladıktan 5 ay sonra 1 rapel doz yaptırmasını, 50 yaş ve üzeri yetişkinler ile orta veya ciddi derecede bağışıklığı baskılanmış 12 yaş ve üzeri bazı kişilerde iki doz aşılama tamamladıktan en az 5 ay sonra birinci rapeli, birinci rapelden en az 4 ay sonra ikinci rapel dozu yaptırmasını önermektedir (12). Çalışmamızda genç yaş grubunda bu aşılama şemasına uyulmadığı iki doz ve rapeller arası sürelerin tavsiye edilen şemaya uygun olmadığı, düzensiz olduğu görülmüştür. Yaşlılar gibi risk gruplarında tavsiye edilen aşılama şemasına uyum oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak hastalığın asemptomatik seyretme olasılığı ve bulaştırma riski daha yüksek olan gençlerde tam doz aşılama programına katılımın ileri yaş gruplarına göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu çalışma ile üniversite öğrencilerinde sağlık otoriteleri tarafından tavsiye edilen COVID-19 aşı şemasına katılma oranları ve etkileyen faktörler incelenmiştir. Katılımcılar arasında hiç aşı olmayanların oranı %3,8'dir. Hiç aşı yaptırmama da en önemli sebep aşı içeriğine güvenilmemesidir, ikinci en sık neden ise yan etkiden korkmadır. Katılımcıların %39,6'sı tavsiye edilen rapel dozları (3. ve sonraki dozlar) yaptırmadığını ifade etmiştir. 2 doz aşılamanın yeterli olduğunu düşünme, uygun zamanın olmaması ve önceki aşılama yan etki gelişmesi rapel dozları yaptırmamanın en önemli nedenleri olarak ifade edilmiştir. COVID-19 aşısı olan kişilerin olmayan kişilere göre hastalığı daha tehlikeli ve bulaştırıcı değerlendirdikleri, rapel doz olan kişilerde ise olmayanlara göre COVID-19 aşısına yönelik olumlu tutumun daha yüksek, olumsuz tutumunun ise daha düşük olduğu bulunmuştur. COVID-19 aşılarına karşı olumlu tutumdaki artış ve sağlık personelinde aşılar hakkında bilgi alma rapel doz yaptırma olasılığını artırmaktadır. Aşılar hakkında sağlık personeli olmayan tanıdıklarından bilgi alanlarda ve ilk aşılama yan etki yaşayan kişilerde ise rapel doz yaptırmama riski artmaktadır.

On dokuz ülkeden yaklaşık 13400 kişi üstünde yapılan çalışmada 25-54, 55-64 ve 65+ yaşlarındaki kişilerin aşırı kabul etme olasılıkları 18-24 yaşındakiler göre daha yüksek bulunmuş ve en büyük yaş grubunda en genç yaş grubuna kıyasla aşı yaptırmayı kabul etme durumu OR=1,73 kat daha fazla bulunmuştur (13). Benzer çalışmalarda 65 yaş üstü bireylerin COVID-19 aşısını gençlerden daha fazla yaptırdığı bulunmuştur (14,15). Yaş hastalığın prognozunda önemli bir faktör olduğu için -yaşlılarda daha şiddetli seyretmektedir- aşı gibi koruyucu önlemlere uyumda da farklılıklara neden olmaktadır. Yeşiltepe ve ark. tarafından hemşirelik öğrencilerinde yapılan çalışmada öğrencilerin %57,6'sı yan etkileri olduğu, %17,7'si aşının etkili olduğuna dair kesin bir kanıt olmadığı ve %12,6'sı güvenilir olmadığı için aşı yaptırmada tereddüt ettiklerini belirtmiştir. COVID-19 korkusu ile aşı tereddütü arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda da benzer biçimde aşı yaptıran öğrencilerin hastalığı daha tehlikeli ve bulaştırıcı bulduğu, aşı yaptırmayanların ise aşıları güvenilir bulmadığı görülmüştür. Skjefte ve ark. tarafından yapılan çalışmada COVID-19 aşı kabulünün en güçlü yordayıcıları arasında aşı güvenliğine veya etkinliğine olan güven, COVID-19 hakkında endişe, aşıların kendi ülkeleri için önemine olan inanç, maske yönergelerine uyum, halk sağlığı kurumlarına/sağlık bilimine duyulan güven ve bunların yanı sıra rutin aşılarla karşı tutum yer almaktadır (17). Mısırdaki tıp fakültesi öğrencileri üstünde yapılan çalışmada öğrencilerin %90,5'i COVID-19 aşısının önemini algılamış, %46'sı aşı konusunda tereddüt yaşamış ve eşit oranlarda %6'sı aşırı kesinlikle kabul veya reddetmiştir. Öğrencilerin %96,8'i aşının yan etkileri, %93,2'si etkisizliği ile ilgili endişeli bulunmuştur. COVID-19 aşısı yaptırmamanın önündeki en büyük engeller, aşının yan etkilerine ilişkin eksik ve aşının kendisine ilişkin yetersiz bilgi olarak bildirilmiştir (18). Aşılarla karşı olumlu tutumun aşı kabulü veya yaptırmaya olasılığını artırdığı, yan etkinin ise azalttığı bizim çalışmamızda da bulunmuştur. Soysal ve ark. tarafından 18-15 yaş kişilerde COVID-19 aşısı hakkında Sağlık Bakanlığı'ndan bilgi edinenlerde ve COVID-19 aşısı hakkında bilimsel makalelerde araştırmalarda bilgi edinenlerde COVID-19 aşısının kabulünün daha yüksek olduğu bulunmuştur (19). Lazarus ve ark.'ın yaptığı çalışmada hükümetlerine güvendiklerini söy-

leyen kişilerin güvenmediklerini söyleyenlere göre bir aşığı kabul etme olasılıklarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (OR=1,67) (13). Bizim çalışmamızda da aşılarda bilgi kaynağı olarak sağlık bakanı veya sağlık personelini belirten kişilerin aşığı yaptırma olasılıklarının arttığı görülmektedir. İkişık ve ark. tarafından yapılan çalışmada katılımcıların %45,3'ü Sağlık Bakanlığı tarafından uygun görülen COVID-19 aşısını yaptırma konusunda tereddütlü olduğunu bildirmiştir. Aşığı kabul edenlerin hastalık risk algılama puanları kabul etmeyenlerden önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (20). Aşığı kabulünü etkileyen faktörler hastalık risk algısı ve yaş olarak belirtilmiştir. Kaplan ve ark.'ın yaptığı çalışmada COVID-19 aşısının kabulüne ilişkin faktörler ileri yaş ve COVID-19 aşısının tavsiye edilmesi olarak belirlenmiştir (21). Ebelik öğrencilerinde COVID-19 aşığı kabulünün araştırıldığı çalışmada aşılara karşı olumlu tutum bildirenlerin ve sağlık çalışanlarının tavsiyelerini dinleyenlerin COVID-19 aşısını yaptırmak isteme oranları daha yüksek bulunmuştur (22). Dolu ve ark.'ın yaptığı çalışmada yaş artışı, COVID-19 aşılarda hakkında olumlu bilgi edinme, aşığı tereddüt düzeyinin daha düşük olması, COVID-19 hakkında yüksek düzeyde endişe duyma ve COVID-19 ile enfekte olma olasılığının düşük düzeyde algılanması COVID-19 aşığı kabulünde ana yordayıcılar olarak bildirilmiştir (23). Özdiñ ve ark. tarafından yapılan çalışmada gençler arasındaki aşılama oranını etkileyen faktörler; önerilen aşılarda doğru ve yeterli bilgiye sahip olmak, kendilerini, ailelerini ve yakınlarını korumak iken aşığı olmama nedenlerinin başında aşığı içeriğine veya aşının üretildiği ülkede güvenmemek olduğu bulunmuştur (24).

COVID-19 aşılmasının kabulü ve yaptırılmasında yaş, hastalık algısı ve aşılara güven faktörlerinin ön planda olduğu görülmektedir. Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalar daha çok aşığı kabulüne odaklanmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak rapel dozların yaptırılmasını etkileyen faktörler genç grupta incelenmiştir. Aşılama oranlarının daha düşük olduğu genç yaş grubunda rapel dozların yaptırılmasındaki engellerin ortaya koyulması çalışmamızın güçlü yönüdür. Çalışmamızın tek merkezli yapılması, çalışmanın e-anket yolu ile yapılmasından kaynaklanan geri çağırma verilerinin eksik olabilmesi, sadece gönüllülerin bildirimleri ile çalışmanın tamamlanması çalışmamızın sınırlılıklarıdır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre sağlık ile ilgili alanlarda eğitim alan 18-35 yaş grubu öğrencilerde COVID-19 aşığı yaptırma oranlarının yüksek olduğu ancak genel toplum için tavsiye edilen rapel doz uygulamasının yeterli düzeyde olmadığı ve uygun zamanlarda yapılmadığı bulunmuştur. Hiç aşığı yaptırmama da en önemli neden aşığı içeriğine güvenilmemesidir. COVID-19 aşısına karşı olumlu tutumdaki artış ve sağlık personelinin aşılarda hakkında bilgi alma rapel doz yaptırma olasılığını artırmaktadır. Sağlık bakanlığı ve halk sağlığı otoriteleri gençlerde COVID-19 aşılarda ilgili aşığı içeriği, yan etki gibi tereddüte neden olan bilgi eksiklerinin giderilmesi için çaba sarf etmeli, şeffaf bir biçimde gençlere yönelik bilgilendirme kampanyaları yapmalıdır.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Roy D, Tripathy S, Kar SK, Sharma N, Verma SK, Kausal V. Study of knowledge, attitude, anxiety & perceived mental healthcare need in Indian population during COVID-19 pandemic. *Asian J Psychiatr.* 2020;51:102083.
2. Herrera-Diestra JL, Meyers LA. Local risk perception enhances epidemic control. *PLoS One.* 2019;14(12):e0225576.
3. Alyousefi TA, Abdul-Ghani R, Mahdy MA, et al. A household-based survey of knowledge, attitudes and practices towards dengue fever among local urban communities in Taiz Governorate, Yemen. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):543.
4. Chandren JR, Wong LP, AbuBakar S. Practices of Dengue Fever Prevention and the Associated Factors among the Orang Asli in Peninsular Malaysia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(8):e0003954.
5. Wong LP, AbuBakar S, Chinna K. Community knowledge, health beliefs, practices and experiences related to dengue fever and its association with IgG seropositivity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(5):e2789.
6. Eastwood K, Durrheim D, Francis JL, et al. Knowledge about pandemic influenza and compliance with containment measures among Australians. *Bull World Health Organ.* 2009;87(8):588-94.

7. Al-Zurfi B, Fuad M, Abdelqader MA, et al. Knowledge, attitude and practice of dengue fever and health education programme among students of Alam Shah Science School, Cheras, Malaysia. *Malaysian J Public Health Med.* 2015;15:69-74.
8. Akarsu A, Baransel E, Barut S. Do healthy lifestyle behaviors affect COVID-19 vaccination attitudes in Generation Z?. *Med Science* 2022;11(1):48-52.
9. Geniş B, Gürhan N, Koç M, et al. Development of perception and attitude scales related with COVID-19 pandemic. *Pearson journal of social sciences-humanities,* 2020;5(7):306-28.
10. Štefan M, Dlouhý P, Bezdíčková L. Vaccination against COVID-19. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2021;27(2):49-60.
11. Demirhindi H, Mete B, Tanir F, et al. Effect of Heterologous Vaccination Strategy on Humoral Response against COVID-19 with CoronaVac plus BNT162b2: A Prospective Cohort Study. *Vaccines (Basel).* 2022;10(5):687.
12. CDC Stay Up to Date with COVID-19 Vaccines Including Boosters. Accessed December 22,2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>
13. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med.* 2021;27(2):225-8.
14. Cuschieri S, Gauci C, Agius S, et al. Vaccine hesitancy among Maltese Healthcare workers vis-à-vis influenza and COVID-19 vaccination: Maltese healthcare workers COVID-19 vaccination hesitancy. *Malta Medical Journal,* 2022;34(3), 39-49.
15. Turner C, McClure R. Age and gender differences in risk-taking behaviour as an explanation for high incidence of motor vehicle crashes as a driver in young males. *Inj Control Saf Promot.* 2003;10(3):123-30.
16. Yeşiltepe A, Aslan S, Bulbuloglu S. Investigation of perceived fear of COVID-19 and vaccine hesitancy in nursing students. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(12):5030-7.
17. Skjefte M, Nğirbabul M, Akeju O, et al. COVID-19 vaccine acceptance among pregnant women and mothers of young children: results of a survey in 16 countries. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(2):197-211.
18. Saied SM, Saied EM, Kabbash IA, Abdo SAE. Vaccine hesitancy: Beliefs and barriers associated with COVID-19 vaccination among Egyptian medical students. *J Med Virol.* 2021;93(7):4280-91.
19. Soysal G, Durukan E, Akdur R. The Evaluation of Vaccine Hesitancy and Refusal for Childhood Vaccines and the COVID-19 Vaccine in Individuals Aged Between 18 and 25 Years. *Turk J Immunol* 2021;9(3):120-7
20. İkişik H, Akif Sezerol M, Taşçı Y, Maral I. COVID-19 vaccine hesitancy: A community-based research in Turkey. *Int J Clin Pract.* 2021;75(8):e14336.
21. Kaplan AK, Sahin MK, Parildar H, Adadan Guvenc I. The willingness to accept the COVID-19 vaccine and affecting factors among healthcare professionals: A cross-sectional study in Turkey. *Int J Clin Pract.* 2021;75(7):e14226.
22. Aslantekin-Özçoban F, Uluşen M, Yalnız-Dilcen H, Çilesiz E. Are midwifery students ready for the COVID-19 vaccine? The decision to vaccinate and affecting factors. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(12):4896-903.
23. Dolu İ, Turhan Z, Yalnız Dilcen H. COVID-19 Vaccine Acceptance is associated with Vaccine Hesitancy, Perceived Risk and Previous Vaccination Experiences. *Disaster Med Public Health Prep.* 2021;17:e97.
24. Özdiñç A, Değer MS, Atak M, Demir İ. Talking about the Vaccine after the Pandemic: A Cross-Sectional Study among Youth in Turkey and Ethical Issues. *Vaccines (Basel).* 2023;11(1):104.

Elektif cerrahiler ve girişimsel prosedürler öncesi preoperatif hazırlıkta COVID-19 real time polimeraz zincir reaksiyonu için sürüntü sonuçlarının analizi: Retrospektif çalışma



Analysis of COVID-19 real time polymerase chain reaction test results at preoperative screening before elective surgeries and interventional procedures: A retrospective study

Öz

Amaç: Bu retrospektif kohort çalışmada, bir üniversite hastanesinde preoperatif hasta popülasyonunun Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) testi pozitifliğinin oranının belirlenmesi ve preoperatif COVID-19 pozitif hasta sayısı ile demografik özelliklerin, operasyona özgü bulguların ve özellikle kan grupları ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bu retrospektif kohort tek merkezli çalışma, üniversite hastanesinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Haziran 2020 ile Nisan 2021 tarihleri arasında farklı cerrahi branşlarda elektif cerrahi planlanan ve preoperatif COVID-19 taraması yapılan tüm yetişkin hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, operasyona özgü bulguları ve kan grupları incelendi.

Bulgular: COVID-19 pozitif grubuna ait hastaların yaşı COVID-19 negatif grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi (50,20±18,3, 47,27±17,28, sırasıyla, p=0,030). COVID-19 pozitif grubuna ait ASA fiziksel durum sınıflamasında skoru yüksek hastalar anlamlı olarak daha fazla idi (p<0,001). COVID-19 pozitif grubunda sigara içme durumu ve akciğer grafisinde özellik varlığı COVID-19 negatif grubundan anlamlı olarak daha fazla idi (p=0,004, p=0,046, sırası ile). COVID-19 pozitif hastaların büyük bir çoğunluğunun genel anestezi (%67,5) altında işleme alındığı görüldü. COVID-19 pozitif grubuna ait operasyon risk skoru yüksek hasta sayısı anlamlı olarak daha fazla idi (p<0,001). COVID-19 pozitif hastalarda kan grupları arasında en yüksek görülme oranı A Rh (+) kan grubu idi.

Sonuç: COVID-19 insidansının genel popülasyona oranla düşük bulunması, pandemi döneminde elektif ameliyatlarda preoperatif anestezi değerlendirilmesinde anamnez ve polimeraz zincir reaksiyonu taramasının önemini ve etkinliğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; elektif cerrahi işlemler; kan grubu; preoperatif işlemler; tarama

Abstract

Aim: In this retrospective cohort study, it was aimed to determine the rate of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) test positivity in the preoperative patient population in a university hospital and to reveal the relationship between the number of preoperative COVID-19 positive patients and demographic characteristics, operation-specific findings and especially blood groups.

Methods: This retrospective cohort single-center study was conducted in a university hospital. All adult patients who were scheduled for elective surgery in different surgical branches and who underwent preoperative COVID-19 screening between June 2020 and April 2021 were included. Demographic characteristics, operation-specific findings and blood groups of the patients were examined.

Results: The age of the patients of COVID-19 positive group was significantly higher than the COVID-19 negative group (50.20±18.3, 47.27±17.28, respectively, p=0.030). Patients with high scores in the ASA physical status of the COVID-19 positive group were significantly higher (p<0.001). Smoking status and presence of finding on chest X-ray were significantly higher in the COVID-19 positive group (p=0.004, p=0.046, respectively). The majority of COVID-19 positive patients were processed under general anesthesia (%67.5). The patients in the COVID-19 positive group with high operative risk scores were significantly higher (p<0.001). The highest incidence in patients of the COVID-19 positive group was A Rh (+) blood group.

Conclusion: The low incidence of COVID-19 compared to the general population shows the importance and effectiveness of anamnesis and polymerase chain reaction test in preoperative anesthesia evaluation in elective surgeries during the pandemic period.

Keywords: Blood group; COVID-19; elective surgical procedures; preoperative procedures; screening

Muhittin Çalım¹, Emine Şeyda Teloğlu¹, Harun Uysal¹, Bilge Sümbül², Asım Esen¹

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

² Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Geliş/Received : 16.08.2023

Kabul/Accepted: 05.09.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1344344

Corresponding author/Yazışma yazarı

Muhittin Çalım

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
E-posta: mcalim@bezmialem.edu.tr

ORCID

Muhittin Çalım: 0000-0003-0231-3636

Emine Şeyda Teloğlu: 0000-0001-9057-8217

Harun Uysal: 0000-0002-0041-6140

Bilge Sümbül: 0000-0002-8768-3777

Asım Esen: 0000-0001-7222-7499

GİRİŞ

Koronavirüs Hastalığı 2019 (Coronavirus Disease 2019: COVID-19) salgını ilk olarak 2019'un sonunda Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır ve dünya genelinde ilk vaka 7 Ocak 2020'de bildirilmiştir (1). Yeni tespit edilen koronavirüsün damlacık yoluyla başta olmak üzere hızla yayılması sonucu kişiden kişiye bulaş olmuş ve birçok kişide şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) meydana gelmiştir (2). COVID-19, Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiş ve bugün itibari ile 17 milyondan fazla pozitif vakaya ve 102 binden fazla ölüme neden olmuştur (3).

Virüsün hızlı ve küresel yayılmasından sonra, COVID-19 pozitif hastalarının anestezi yönetimi ve aerosol üreten işlemler (entübasyon, ekstübasyon, havayolu aspirasyonu gibi) sırasında enfeksiyon riski hakkında alınabilecek önlemler açısından anestezi ve yoğun bakım alanında ulusal ve uluslararası dernekler tarafından çok sayıda kılavuz yayınlanmıştır (4).

Koronavirüs hastalığı pandemisi tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de sağlık sistemini zorlamıştır. Literatürde yer aldığı üzere hasta yoğunluğunu azaltmak ve virüs yayılımını önlemek için olabildiği kadar elektif cerrahilerin sınırlandırılması gerektiği önerilmiştir (5). Daha önce yapılan çalışmalarda, perioperatif COVID-19 enfeksiyonu, postoperatif pulmoner komplikasyon riskini ve dolayısı ile mortaliteyi arttırmaktadır (6). COVID-19 enfeksiyonu için preoperatif testlerin cerrahi işlemler ile ilgili etkinliği halen kanıtlanmamıştır. Preoperatif dönemde COVID-19 pozitifliği saptanmamış olan semptomatik ve asemptomatik hastaların tespit edilmesi, acil cerrahiler hariç elektif cerrahileri ertelemek suretiyle postoperatif sonuçları daha iyi koşullara getirmeye yardımcı olabilir (7). Bilindiği üzere, COVID-19 pozitifliğini saptamak için yaygın olarak kullanılan tarama aracı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile nazofaringeal sürüntü testidir. Bazı yazarlar, özellikle büyük ameliyatlardan önce tarama testi olarak torasik bilgisayarlı tomografiyi (BT) önermişlerdir (8).

Ülkemizde, ABO kan grubu ile COVID-19 hastalığı arasındaki ilişkiye ilişkin çok az veri bulunmaktadır. Bu konuya ilgi duyan bazı yazarlar tarafından, ABO kan grubunun özellikle kardiyovasküler hastalık ve kanserler ile SARS koronavirüsü içine alan belirli

enfeksiyonlar arasında bir korelasyon olduğu iddia edilmiştir. A kan grubu ile COVID-19 enfeksiyonu ve ölüm riski arasında daha yüksek bir ilişki olduğu, buna karşın O kan grubu ile daha düşük COVID-19 enfeksiyonu ve ölüm riski olduğu çalışmalarda öne sürülmüştür (9,10).

COVID-19 tarama testlerinin etkinliği, hastalara ve yapılacak cerrahi işlemlere ait özellikler ile birlikte test pozitifliğinin kan grupları ile olan ilişkisi halen net değildir ve araştırılmaya devam etmektedir. Bu retrospektif kohort çalışmada, bir üniversite hastanesinde primer olarak preoperatif hasta popülasyonunun COVID-19 testi pozitifliğinin oranının belirlenmesi ve sekonder olarak preoperatif COVID-19 pozitif hasta sayısı ile demografik özelliklerin, operasyona özgü bulguların ve özellikle kan grupları ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif kohort tipteki bu çalışma Haziran 2020 ile Nisan 2021 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde farklı cerrahi branşlarda elektif cerrahi planlanan ve preoperatif COVID-19 taraması yapılan tüm yetişkin hastalar üzerinde yapıldı. Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (tarih: 27.10.2020, karar no: 18/348).

Bu çalışmaya preoperatif anestezi muayenesi için başvuran 18 yaş ve üzeri tüm hastalar dahil edildi. Acil cerrahi endikasyon konulan olgular, 18 yaş altındaki olgular, anestezi kayıtları eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ait bilgiler üniversite hastanesi veri tabanından alındı.

Çalışmada tüm hastalar uygunluk için değerlendirildi. Dahil edilme kriterlerine uymayan ve eksik verileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan hastalar retrospektif olarak iki kohort çalışma grubuna ayrıldı: COVID-19 negatif (n=10907) ve COVID-19 pozitif (n=191).

Demografik özelliklerden yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), Amerikan Anesteziyoloji Derneği (American Society of Anesthesiology: ASA) fiziksel durum skorları, sigara ve alkol kullanımı, alerji durumları, anamnezlerinde kardiyak ve solunumsal

olağan dışı belirti (dispne, takipne, çarpıntı, yorgunluk, öksürük, dinlemekle patolojik ses ve üfürümler gibi), akciğer grafisinde patoloji görüntü varlığı (opasite, buzlu cam görünümü, havalanma artışı ve sinüs dolgunluğu gibi), hipertansiyon, diyabetis mellitus ve tiroit hastalıkları varlığı kaydedildi. Operasyon özelliklerinden anestezi işleminin uygulandığı birim (genel cerrahi, göğüs cerrahisi, ortopedi gibi), anestezi uygulama türü (genel, rejyonal anestezi ve sedasyon-analjezi) ve operasyon risk grubu (düşük, düşük-orta, orta, orta-yüksek ve yüksek) verileri kaydedildi. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ABO kan grupları [0 Rh (-/+), A Rh (-/+), AB Rh (-/+)] ve B Rh (-/+)] kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS) Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım testi olarak Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Analizlerde Mann Whitney U testi ve Ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada 20281 hasta uygunluk için değerlendirildi ve 9184 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplam 11097 hasta retrospektif olarak tarandı ve iki kohort çalışma grubu oluşturuldu. Bu çalışmada elde edilen COVID-19 pozitif insidansı %1,72'dir. COVID-19 pozitif grubuna ait hastaların yaşı COVID-19 negatif grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($50,20 \pm 18,3$, $47,27 \pm 17,28$ sırasıyla, $p=0,030$). Gruplar arasında cinsiyet, boy, kilo ve VKİ açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,514$, $p=0,095$, $p=0,499$ ve $p=0,946$ sırasıyla). COVID-19 pozitif grubuna ait ASA fiziksel durum sınıflamasında skoru yüksek hastalar anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0,001$). COVID-19 pozitif grubunda sigara içme durumu ve akciğer grafisinde özellik varlığı COVID-19 negatif grubundan anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0,004$, $p=0,046$ sırasıyla). Kardiyak ve solunumsal belirtiler, hipertansiyon, diyabetis mellitus,

tiroit ve gebelik varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,296$, $p=0,783$, $p=0,367$, $p=0,150$, $p=0,801$ ve $p=0,066$ sırasıyla). Demografik özellikler **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Operasyon özelliklerinde, COVID-19 pozitif oranının en yüksek olduğu birimlerin sırasıyla ortopedi (%19,9), endoskopi-kolonoskopi ünitesi (%16,8), kulak burun boğaz hastalıkları (%14,7), kadın doğum hastalıkları (%14,1) ve genel cerrahi (%11,0) olduğu görüldü. COVID-19 pozitif hastaların büyük bir çoğunluğunun genel anestezi (%67,5) altında işleme alındığı görüldü. COVID-19 pozitif grubuna ait operasyon risk skoru yüksek hastalar anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0,001$). Operasyon özellikleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Kan grupları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,086$). COVID-19 pozitif hastalarda kan grupları arasında en yüksek görülme oranı A Rh (+) kan grubu (%42,9), en az görülme oranı ise B Rh (-) kan grubu idi (%1,0). Gruplara ait kan grupları ve görülme oranları **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Retrospektif 11097 hastada yapılan bu çalışmada COVID-19 pozitif insidansı %1,72 idi. COVID-19 pozitif grubuna ait hastaların yaşları ve ASA skorlarının daha yüksek, sigara içme durumu ve akciğer grafisinde özellik varlığının daha düşük olduğu görüldü. COVID-19 pozitif oranının en yüksek olduğu birimin ortopedi, daha sonra sırasıyla endoskopi-kolonoskopi ünitesi, kulak burun boğaz hastalıkları, kadın doğum hastalıkları ve genel cerrahi olduğu görüldü. Kan grupları açısından COVID-19 pozitif hastalarda kan grupları arasında en yüksek görülme oranı A Rh (+), en az görülme oranı ise B Rh (-) kan grubu idi.

Hastaların preoperatif anestezi muayenesinde risk değerlendirmesi, güvenli anestezi uygulamaları ve cerrahi işlemler açısından önemini korumaya devam etmektedir. Özellikle COVID-19 pandemisi ile birlikte hastaların ve özellikle sağlık çalışanlarının güvenliği daha dikkat edilmesi gereken boyutlara ulaşmıştır. Rutin olarak operasyon öncesi anestezi değerlendirmesinde yapılan test ve taramalar, özellikle asemptomatik olan COVID-19 pozitif hastaların ayırt edilmesine yardımcı olmaktadır. Bu nedenle preoperatif anamnez

Tablo 1. Demografik özellikler

	COVID negatif (n=10907)		COVID pozitif (n=191)		p değeri
	Min-maks	Ort±SS veya n (%)	Min-maks	Ort±SS veya n (%)	
Yaş, yıl	18 – 105	47,27±17,28	19 – 90	50,20±18,33	0,030*
Cinsiyet, n					0,514**
Erkek	-	4884 (%44,8)	-	81 (%42,4)	
Kadın	-	6023 (%55,2)	-	110 (%57,6)	
Boy, cm	135 – 202	166,57±8,99	144 – 190	165,50±8,95	0,095*
Kilo, kg	32 – 203	76,94±16,27	45 – 130	76,40±17,00	0,499*
VKİ, (kg/m ²)	16,1 – 59,7	27,76±5,70	17,7 – 50,8	27,90±6,02	0,946*
ASA fiziksel durum, n					<0,001**
I		3595 (%33,0)		53 (%27,7)	
II		5315 (%48,7)		79 (%41,4)	
III		1720 (%15,8)		49 (%25,7)	
IV		277 (%2,5)		10 (%5,2)	
Sigara, n (%)	-	4070 (%37,3)	-	52 (%27,2)	0,004**
Alkol, n(%)	-	625 (%5,7)	-	10 (%5,2)	0,770**
Alerji, n (%)					0,316**
İlaç		665 (%6,1)		7 (%3,7)	
Besin		167 (%1,5)		1 (%0,5)	
Diğer		632 (%5,8)		10 (%5,2)	
Yok		10907 (%86,6)		173 (%90,6)	
Kardiyak belirti, n(%)		1118 (%10,3)		24 (%12,6)	0,296**
Solunumsal belirti, n(%)		634 (%5,8)		12 (%6,3)	0,783**
Hipertansiyon, n(%)		1521 (%13,9)		31 (%16,2)	0,367**
Diyabetes Mellitus, n(%)		984 (%9,0)		23 (%12,0)	0,150**
Tiroit hastalığı, n(%)		236 (%2,2)		3 (%1,6)	0,801***
Gebelik, n(%)		51 (%0,5)		3 (%1,6)	0,066***
Akciğer grafisinde özellik, n(%)		2163 (%19,8)		49 (%25,7)	0,046**

Nitel değişkenler Ki-kare analizi (Pearson Ki-kare ve Fisher's Exact testi) ile yapıldı. Nicel değişkenler ortalama ve standart sapma olarak verildi. ASA; Amerikan Anesteziyologlar Derneği, COVID: Coronavirus Disease, VKİ; Vücut Kitle İndeksi, cm; santimetre, kg; kilogram, maks: Maksimum, min: Minimum, ort: Ortalama, SS: Standard sapma, dk; dakika, n; sayı, %: Yüzde, p<0,05; istatistiksel olarak anlamlı,

* Mann Whitney U test, ** Pearson Ki-kare, *** Fisher's Exact Test.

ile birlikte duyarlılığı giderek artan tarama testlerinin birlikte değerlendirilmesi çok önemlidir (4). Bizim çalışmamızda toplam 11097 hasta değerlendirildi ve 191 hastada COVID-19 pozitifliği saptandı.

Çalışma süresi boyunca özellikle elektif cerrahiler ciddi oranlarda (%50 ile %70 arası) sınırlandırıldı. Öncelik acil cerrahi endikasyonu olan ve semi-acil olarak nitelendirilen (örn. kanser cerrahisi) cerrahilere verildi. COVID-19 için tarama testinde kullanılan PCR'ın, özellikle virüsün inkübasyon dönemine denk geldiği durumlarda, pozitifliği saptamadaki düşük duyarlılığından dolayı ameliyat öncesi dönemde kendi

kendine izolasyon ve 14 günlük karantina süresinin olası riskleri ortadan kaldırılabileceği öne sürülmüştür (11). Ancak bizim merkezimizde rutin uygulamada operasyon öncesi son 24 saat içerisindeki PCR testi, semptom varlığı, COVID-19 pozitif kişiyle olası temas sorgulanmaktaydı. Böylece bu çalışmanın, çoklu değerlendirme sonrası mevcut çalışmalarda görülen (12) COVID-19 insidansından daha düşük bir insidansa sahip olduğunu gördük.

Daha önce yapılan çalışmalarda, COVID-19 pozitifliğinin postoperatif pulmoner komplikasyon riskini arttırdığı, cerrahi işlemlerle ilgili olarak klinik sonuç-

Tablo 2. Operasyon özellikleri

	COVID negatif	COVID pozitif	p değeri
	(n=10907)	(n=191)	
	n (%)	n (%)	
İşlemin yapıldığı birim			0,112*
Ameliyathane dışı anestezi	44 (%0,4)	0	
Diş hekimliği	143 (%1,3)	1 (%0,5)	
Endoskopi-kolonoskopi ünitesi	1437 (%13,2)	32 (%16,8)	
Girişimsel radyoloji	39 (%0,4)	2 (%1,0)	
Genel cerrahi	1255 (%11,5)	21 (%11,0)	
Göğüs cerrahisi	169 (%1,5)	4 (%2,1)	
Göz hastalıkları	103 (%0,9)	1 (%0,5)	
Anjiyo ünitesi	2 (%0,0)	1 (%0,5)	
Kulak burun boğaz hastalıkları	2114 (%19,4)	28 (%14,7)	
Kadın doğum hastalıkları	1577 (%14,5)	27 (%14,1)	
Kardiyovasküler cerrahi	237 (%2,2)	4 (%2,1)	
Nöroşirurji	428 (%3,9)	10 (%5,2)	
Ortopedi	1533 (%14,1)	38 (%19,9)	
Plastik ve rekonstrüktif cerrahi	374 (%3,4)	5 (%2,6)	
Üroloji	1452 (%13,3)	17 (%8,9)	
Anestezi uygulaması			0,858**
Genel anestezi	7563 (%69,3)	129 (%67,5)	
Rejyonal anestezi	1805 (%16,5)	34 (%17,8)	
Sedasyon-Analjezi	1539 (%14,1)	28 (%14,7)	
Operasyon riski			<0,001**
Düşük	3433 (%31,5)	44 (%23,0)	
Düşük-orta	2869 (%26,3)	52 (%27,2)	
Orta	3225 (%29,6)	46 (%24,1)	
Orta-yüksek	948 (%8,7)	37 (%19,4)	
Yüksek	432 (%4,0)	12 (%6,3)	

Nitel değişkenler Ki-kare analizi (Pearson Ki-kare ve Fisher's Exact testi) ile yapıldı. COVID: Coronavirus Disease, n; sayı, %: Yüzde, p<0,05; istatistiksel olarak anlamlı. *Fisher's Exact Testi ** Pearson Ki-kare.

Tablo 3. Kan grupları

	COVID negatif	COVID pozitif	p değeri
	(n=10907)	(n=191)	
	n (%)	n (%)	
Kan grupları			0,086*
0 Rh (-)	444 (%4,1)	6 (%3,1)	
0 Rh (+)	3221 (%29,5)	43 (%22,5)	
A Rh (-)	561 (%5,1)	17 (%8,9)	
A Rh (+)	4304 (%39,5)	82 (%42,9)	
AB Rh (-)	102 (%0,9)	3 (%1,6)	
AB Rh (+)	667 (%6,1)	8 (%4,2)	
B Rh (-)	176 (%1,6)	2 (%1,0)	
B Rh (+)	1432 (%13,1)	30 (%15,7)	

Nitel değişkenler Ki-kare analizi (Pearson Ki-kare) ile yapıldı. COVID: Coronavirus Disease, n; sayı, %: Yüzde, p<0,05; istatistiksel olarak anlamlı. *Pearson Ki-kare.

ların daha da kötüleştiği ve dolayısı ile mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (13). Hastalarda gelişen komplikasyon riski artışı operasyon risk grubu yüksek olan hastalarla ilişkilidir. Bizim çalışmamızda operasyon riski açısından COVID-19 negatif ve pozitif grupları arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen COVID-19 pozitif hastaların %50'sinden fazlasının orta veya yüksek riske sahip olduğu görüldü. Bu çalışmada postoperatif komplikasyonlar kaydedilmediğinden risk durumu ile ilişkilendirilemedi, ancak risk derecesi fazla olan hastalarda komplikasyonların artacağı açıkça görünmektedir.

Yapılan çalışmalar ABO kan grupları ile COVID-19 riski arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Zhao ve ark. COVID-19 hastalarında daha yüksek oranda A ve daha düşük oranda O kan grubu görüldüğünü bildirmiştir (14). Diğer bir çalışmada Ellinghaus ve ark. benzer sonuçlar elde etmiştir (15). Bizim çalışmamızda da COVID-19 pozitif hastalarda kan grupları arasında en yüksek görülme oranı A Rh (+) kan grubu (%42,9), en az görülme oranı ise B Rh (-) kan grubu idi (%1,0). Bu farklılıkta bölgesel değişikliklerin ve COVID-19 pozitif hasta sayısının etkili olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, COVID-19 insidansının genel popülasyona oranla düşük bulunması, pandemi döneminde elektif ameliyatlarda preoperatif anestezi değerlendirilmesinde anamnez ve PCR taramasının önemini ve etkinliğini göstermektedir.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33.
- World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Web sitesi: URL: <https://covid19.who.int/> Erişim tarihi: 14.08.2022.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'deki Güncel Durum. Web sitesi: URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/> Erişim tarihi: 14.08.2022.
- Ong S, Lim WY, Ong J, Kam P. Anesthesia guidelines for COVID-19 patients: a narrative review and appraisal. *Korean J Anesthesiol.* 2020;73(6):486-502.
- Fiorelli S, Menna C, Piccioni F, et al. Preoperative SARS-CoV-2 Infection Screening before Thoracic Surgery during COVID-19 Pandemic: A Multicenter Retrospective Study. *Int J Clin Pract.* 2023;2023:8993295.
- COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jun 9;]. *Lancet.* 2020;396(10243):27-38.
- COVIDSurg Collaborative. Preoperative nasopharyngeal swab testing and postoperative pulmonary complications in patients undergoing elective surgery during the SARS-CoV-2 pandemic. *British Journal of Surgery.* 2021;101(1):88-96.
- Puylaert CAJ, Scheijmans JCG, Borgstein ABJ, et al. Yield of Screening for COVID-19 in Asymptomatic Patients Before Elective or Emergency Surgery Using Chest CT and RT-PCR (SCOUT): Multicenter Study. *Ann Surg.* 2020;272(6):919-24.
- Batool Z, Durrani SH, Tariq S. Association Of Abo And Rh Blood Group Types To Hepatitis B, Hepatitis C, Hiv And Syphilis Infection, A Five Year Experience In Healthy Blood Donors In A Tertiary Care Hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017;29(1):90-2.
- Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nat Commun.* 2020;11(1):5761.
- Lothar SA. Preoperative SARS-CoV-2 screening: Can it really rule out COVID-19?. *Dépistage préopératoire du SARS-CoV-2 : est-il véritablement possible d'exclure la présence de COVID-19?.* *Can J Anaesth.* 2020;67(10):1321-6.
- Aydogan O, Gozun Saylan E, Guven O, Ayaz A, Yigitbasi T. Preoperative screening for COVID-19: Results from a clinical diagnostic laboratory. *Experimed.* 2022;12(3):130-3.
- Bui N, Coetzer M, Schenning KJ, O'Glasser AY. Preparing previously COVID-19-positive patients for elective surgery: a framework for preoperative evaluation. *Perioper Med (Lond).* 2021;10(1):1.
- Zhao J, Yang Y, Huang H, et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):328-31.
- Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1522-34.

Evaluation of syphilis co-infection and monitoring of rapid plasma reagin (RPR) titer according to syphilis-stage in human immunodeficiency virus-infected patients



İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda sifiliz ko-enfeksiyonunun değerlendirilmesi ve rapid plasma reagin (RPR) titresinin sifiliz evresine göre takibi

Abstract

Aim: Syphilis co-infection in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected patients is associated with a delayed serological response. The aim of this study is to obtain current data on the frequency of HIV/syphilis co-infection, the monitoring of rapid plasma reagin (RPR) titer after treatment, and factors affecting the serologic response.

Methods: Serological tests for syphilis of HIV patients followed between January 2015 and March 2023 were evaluated retrospectively. Demographic data (age, sex), level of HIV ribonucleic acid (RNA), RPR, Treponema pallidum haemagglutination test (TPHA), and syphilis stage were obtained from the hospital electronic database. The serological response was defined according to Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria.

Results: Syphilis co-infection was detected in 36.2% of the patients, all of the co-infected patients were male. Distribution of syphilis stage was primary 2.9%, secondary 9.7%, latent syphilis 44.6%, neurosyphilis 5.8%, and past syphilis 37% respectively. All patients with primary, secondary, and neurosyphilis had ≥ 4 -fold decrease in RPR titer within 12 months after treatment, while two patients with latent syphilis didn't have a decrease in titer within 12-24 months. Overall serologic response was 95.8%. Comparing the time to a 4-fold decrease in the RPR titer in terms of syphilis stage, there was no statistically significant difference ($p=0.878$). Patients with initial RPR titer $>1:32$ achieved faster serologic response than those with initial RPR titer $\leq 1:32$.

Conclusion: HIV/syphilis coinfection rate was notably high in our study. It is promising that most patients had a serologic response within the time frame defined by the CDC. However, It should be considered that treatment response may take longer in patients with an initial RPR titer $\leq 1:32$. Further prospective studies are needed to understand the factors associated with serologic outcomes in HIV/syphilis co-infected patients.

Keywords: Coinfection; human immunodeficiency virus; rapid plasma reagin; serologic response; syphilis

Öz

Amaç: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus: HIV) hastalarındaki sifiliz koenfeksiyonu gecikmiş serolojik yanıt ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, HIV/sifiliz koenfeksiyonunun sıklığı, tedavi sonrası rapid plasma reagin (RPR) titresinin izlenmesi ve serolojik yanıtı etkileyen faktörler hakkında güncel veriler elde etmektir.

Yöntemler: Ocak 2015-Mart 2023 tarihleri arasında takip edilmiş HIV hastalarının sifiliz enfeksiyonuna yönelik serolojik testleri retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik veriler (yaş, cinsiyet), HIV RNA seviyesi, RPR, Treponema pallidum hemagglütinasyon testi (TPHA) ve sifiliz evresi hastane elektronik veri tabanından elde edildi. Serolojik yanıt, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) kriterlerine göre tanımlandı.

Bulgular: Hastaların %36,2'sinde sifiliz koenfeksiyonu olduğu ve koenfekte hastaların tamamının erkek olduğu saptanmıştır. Sifiliz evresine göre dağılım sırasıyla, primer %2,9, sekonder %9,7, latent sifiliz %44,6, nörosifiliz %5,8 ve geçirilmiş sifiliz %37 şeklinde bulunmuştur. Primer, sekonder ve nörosifilizi olan tüm hastalarda tedaviden sonraki 12 ay içinde RPR titresinde ≥ 4 kat azalma olurken, latent sifilizli iki hastada 12-24 ay içinde titrede azalma olmamıştır. Buna göre genel serolojik yanıt %95,8 bulunmuştur. RPR titresindeki 4 kat azalmanın elde edildiği süre, sifiliz evreleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.878$). Başlangıç RPR titresini $>1:32$ olan hastalar, başlangıç RPR titresini $\leq 1:32$ olanlara göre daha hızlı serolojik yanıt elde etmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda, HIV/sifiliz koenfeksiyon oranının oldukça yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların çoğunda CDC'nin tanımladığı zaman aralığında serolojik yanıt alınması umut verici bulunmuştur. Ancak başlangıç RPR titresini $1\leq 32$ olan hastalarda tedavi yanıtının daha uzun sürebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanı sıra, HIV/sifiliz koenfekte hastalarda serolojik yanıtla ilişkili faktörleri araştıran daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: İnsan immün yetmezlik virüsü; koenfeksiyon; rapid plasma reagin; serolojik yanıt; sifiliz

Neslihan Arıcı¹, Handan Ankaralı², Nilgün Kansak¹, Rıza Adaleti¹, Sebahat Aksaray³

¹ Medical Microbiology, Haydarpaşa Numune Research and Training Hospital, University of Health Sciences

² Department of Biostatistic, Faculty of Medicine, İstanbul Medeniyet University

³ Department of Medical Microbiology, Hamidiye Faculty of Medicine, University of Health Sciences

Received/Geliş : 18.08.2023

Accepted/Kabul: 07.09.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1345710

Corresponding author/Yazışma yazarı

Neslihan Arıcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye
E-mail: drnesliharici@gmail.com

ORCID

Neslihan Arıcı: 0000-0003-4788-0044
Handan Ankaralı: 0000-0002-3613-0523
Nilgün Kansak: 0000-0002-1117-3906
Rıza Adaleti: 0000-0001-9576-6794
Sebahat Aksaray: 0000-0002-0552-1337

INTRODUCTION

Syphilis is a systemic infectious disease caused by *Treponema pallidum*. Since the transmission ways of human immunodeficiency virus (HIV) infection and syphilis are common, syphilis co-infection is frequently seen in HIV-infected individuals (1,2). It has been reported that there is a prominent increase in the number of new cases diagnosed with HIV in our country (3-6). In parallel with this, the prevalence of syphilis is gradually rising in HIV-infected patients (7-10). In addition, recent studies have shown that the rate of recurrent infection has reached alarming levels in HIV-infected male patients with a history of syphilis (2,11,12). While HIV/syphilis co-infection scales up the risk of HIV transmission due to the presence of syphilis-related genital/oral lesions, it can also affect the clinical course of syphilis by suppressing the host immune system (9,13). Previous studies described that HIV infection is associated with a higher rate of asymptomatic primary syphilis or more invasive disease manifestations in early syphilis (12,14). Therefore, monitoring of HIV-positive patients for syphilis is vital both to raise awareness of the increasing HIV/syphilis co-infection and to develop new intervention strategies.

Serology is the main tool in the diagnosis and treatment monitoring of syphilis. The reverse algorithm approach is more effective for the screening of syphilis in HIV-infected populations, particularly for early and latent syphilis (12). Some studies have reported that treatment response to syphilis infection in HIV patients is lower and delayed than in HIV-negative patients. (15,16). Initial rapid plasma reagent (RPR) titer and syphilis stage have been found to be associated with the duration of serologic response in HIV/syphilis co-infection. But, data regarding serological response and treatment failure in HIV-infected patients with syphilis are discordant (15-18).

Although there are many studies on the rate and risk factors of HIV/syphilis co-infection in our country (19-21), few data are available on post-treatment RPR follow-up and serological response in HIV-positive patients infected with syphilis (3,10). Therefore, in this study, we aimed to monitor the rate of syphilis co-infection, RPR titer after treatment, time to serologic response, and to establish the factors associated with serologic outcome in HIV-infected patients.

MATERIAL AND METHODS

Study design and patients

This retrospective study was conducted using data from confirmed HIV patients admitted to Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between 1 January 2015 and 1 March 2023. The demographic data (age, sex), level of HIV RNA, syphilis serology including RPR, *Treponema pallidum* haemagglutination test (TPHA), Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) test in cerebrospinal fluid (CSF), and syphilis stage were obtained from electronic medical records. Patients with incomplete or unclear data were excluded from the study.

Serological tests

The reverse algorithm was used in the diagnosis of syphilis (21). The specific IgG+ IgM antibodies to *Treponema pallidum* were performed as the first diagnostic test based on chemiluminescent method with a Syphilis TP kit in ARCHITECT i2000SR (Abbott, Germany) device. According to the manufacturer's instructions, those with a sample/cut-off (S/ CO) value of ≥ 1 were defined as reactive. Secondly, RPR (Omega, UK) test and TPHA (Plasmatec, England) test were carried out in all patients with reactive specific antibodies. For the diagnosis of neurosyphilis, VDRL (Omega, UK), and when needed fluorescent treponemal-antibody absorption tests (FTA-ABS) (Euroimmun, Germany) in CSF were tested, in line with CDC recommendations (22). Serum RPR and TPHA titers at the time of HIV diagnosis, pre and post-treatment RPR titer of the patients treated for syphilis, and time to ≥ 4 -fold reduction in RPR titer after treatment were recorded.

Definitions

The syphilis stage (primary, secondary, latent, neurosyphilis, and past syphilis) was determined in accordance with CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines (22). Primary syphilis was diagnosed in the presence of chancre or chancres; secondary syphilis was diagnosed in the presence of characteristic skin rash and mucocutaneous lesions; latent syphilis was considered in patients with positive non-treponemal and treponemal tests without any clinical signs and symptoms. Neurosyphilis was diagnosed on

a combination of CSF tests (CSF cell count, reactive CSF-VDRL, and/or FTA-ABS) in the presence of reactive serologic test results and neurologic signs and symptoms (22). RPR negative/TPHA positive patients who had previously been treated for syphilis were considered as past syphilis infection.

Serological response after treatment is defined according to the CDC (22). An adequate serologic response was considered as ≥ 4 -fold decrease in RPR titer by 6–12 months for primary and secondary syphilis, and by 12–24 months for latent syphilis and neurosyphilis. Since patients with initial RPR titers with the values of 1:1 or 1:2 had no follow-up RPR titer, they were excluded from all analyses of serological responses.

HIV viral load

HIV RNA levels were assessed using the RT-PCR method (ARTUS QIAGEN HI Virus-1RG, Germany), according to the manufacturer's instructions.

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences version 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Descriptive statistics were computed as mean, standard deviation (SD), count, and percent frequencies according to the types of the variables. One-way ANOVA and Kruskal-Wallis test were used to compare the groups in terms of the data obtained. Correlations between measurements were evaluated by Spearman rank correlation analysis. A p -value of < 0.05 was accepted as statistically significant.

This study was approved by Clinical Research Ethics Committee of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital (date: 08.05.2023, decision no: KK86).

RESULTS

During the study period, a total of 284 HIV infected patients were followed, of whom 268 (94.3%) were male and the mean age was 39.4 (21-77). Syphilis co-infection was detected in 36.2% of the patients ($n=103$), and all of them were male (100%), with a mean age of 40 (25-77). It was determined that the mean age was not significantly different according to the syphilis stage ($p=0.336$). Distribution of the patients by syphilis stage was primary 2.9%, secondary 9.7%, latent syphilis

44.6%, neurosyphilis 5.8%, and past syphilis 37%, respectively. HIV-RNA was found to be negative in 56.1% of all patients. Although the rate of HIV-RNA negativity was lower in the neurosyphilis stage than the others (16.7%), the differences between them were not statistically significant ($p=0.336$, Pearson chi-square test). Demographic, clinical, and serological data of the patients are presented in **Table 1**.

Among a total of 103 patients, there were 46 patients diagnosed with latent syphilis. Of these, 17 patients with no data on RPR follow-up or treatment and an additional 38 patients with past syphilis who had been previously treated for syphilis were excluded from serologic response analyses. A total of 48 patients (3 primary, 10 secondary, 29 latent, 6 neurosyphilis) were treated for syphilis and followed up with RPR. Among these patients, all patients with primary, secondary, and neurosyphilis had ≥ 4 -fold decrease in RPR titer within 12 months, while two patients with latent syphilis did not have a decrease in titer within 12-24 months (**Table 2**). Overall serologic response was 95.8% regardless of the stage.

Among 46 patients with treatment response, the mean time to a ≥ 4 -fold decrease was found to be 6, 4.7, 6.3, and 4.6 months for primary, secondary, latent, and neurosyphilis, respectively. When the time to a 4-fold decrease in the RPR titer was compared in terms of syphilis stages, there was no statistically significant difference ($p=0.878$, Kruskal-Wallis test) (**Table 3**).

The degree of the relationship between the initial RPR titer and the time to a 4-fold decrease was found to be statistically significant ($p=0.043$, Spearman rank correlation analysis). According to this result, it was considered that as the initial RPR titer increases, the time for a 4-fold decrease becomes shorter. The mean time to ≥ 4 -fold decrease in RPR titer was 6.84 months in patients with initial RPR titer ≤ 32 , and 4.5 months in patients with $> 1:32$ titer. These results indicate that the titer decrease takes longer in those with an initial titer of ≤ 32 ($p=0.049$, Kruskal-Wallis test) (**Table 4**).

DISCUSSION

Syphilis co-infection in HIV-infected individuals shows a notable upward trend worldwide (1). Recent studies in Italy, France, Malaysia, Chad, Thai-

Table 1. Demographic, clinical and serological data of the patients with HIV/syphilis co-infection.

Stage	Number of patients n (%)	Age (year) mean (range)	HIV RNA (copies/mL) mean (range)	HIV RNA Negativity* (%)	Initial RPR titer mean (range)	Initial TPHA titer mean (range)
Primary	3 (2.9%)	31 (29-34)	61 (0- 185)	66.7%	1:64 (1:32- 1:128)	1:1280 (1:1280-:2560)
Secondary	10 (9.7%)	37 (25-62)	569883 (0- 4400824)	50%	1:64 (1:8- 1:256)	1:2560 (1:320-1:2560)
Latent syphilis	46 (44.6%)	40 (26-77)	436199 (0- 20768625)	51.8%	1:8 (neg- 1:32)	1:1280 (1:80-1:2560)
Neurosyphilis	6 (5.8%)	43 (26-58)	253365 (0- 918497)	16.7%	1:256 (1:64-1:512)	1:2560 (1:2560-1:2560)
Past syphilis	38 (37%)	40 (28-48)	786112 (0-802770)	66%	neg	1:1280 (1:80-1:2560)

*Pearson chi-square test (p=0.336) RPR: rapid plasma reagin TPHA: Treponema pallidum hemagglutination assay HIV RNA: human immunodeficiency virus ribonucleic acid.

Table 2. Percentage for achieving a 4-fold decrease according to stage (n:48)

Stage	Total, n	Yes, n (%)	No, n (%)
Achieving a 4-fold decrease			
Primary syphilis	3	3 (100)	0 (0)
Secondary syphilis	10	10 (100)	0 (0)
Latent syphilis	29	27 (93.4)	2 (6.6)
Neurosyphilis*	6	6 (100)	0 (0)

* Rapid plasma reagin (RPR) test in serum and VDRL test (Venereal Disease Research Laboratory) in cerebrospinal fluid were performed.

Table 3. Comparison of initial RPR titer, treatment response, and the time to a 4-fold decrease according to syphilis stages in patients with serological response (n:46)

Stages	n	Mean	SD
primary	3	6.3	3.786
secondary	10	4.7	2.438
latent	27 ^e	6.2	4.362
neurosyphilis ^f	6	4.6	1.033

RPR; rapid plasma reagin (serum) *Kruskal-Wallis test (p=0.878) £27 of 29 patients had a serologic response.

#RPR test in serum and VDRL test (Venereal Disease Research Laboratory) in cerebrospinal fluid were performed.

SD: standard deviation.

Table 4. The mean time for a 4-fold decrease compared to the initial RPR titer (n:46)

Initial RPR Titer*	n	Mean (month)	SD	Percentiles		
				25 th	Median	75 th
≤32	25	6.84	4.130	3.00	7.00	10.00
>32	21	4.52	2.732	3.00	4.00	5.00

*Kruskal-Wallis test, Spearman rank correlation analysis (p=0.043)

RPR: Rapid plasma, SD: Standard deviation

land, USA, and Mexico found a high prevalence of HIV/syphilis co-infection ranging from 14 - 25% (2,11,14,17,18,23,24). When studies conducted in our country were analyzed, it was observed that the HIV/syphilis co-infection rate increased from 8% to 30.2% over the years (8,10,21). In these studies, it has been reported that the number of newly diagnosed HIV-positive patients is increasing every year and in parallel with this, the seroprevalence of syphilis is also rising. Similarly, the high rate we found in our study (36.2%) indicates that the increase of syphilis in HIV-infected patients continues.

Risk factors associated with HIV/syphilis co-infection include male sex, being male who has sex with a male (MSM), and controlled HIV infection on antiretroviral therapy (undetectable HIV RNA) (1,2,11,15). The high prevalence of syphilis in MSM is linked with high-risk sexual behaviors and poor condom usage in this population (1,15,19). The CDC reported in 2021 that the prevalence of syphilis is increasing among HIV-infected homosexual and bisexual men (25). In addition, data from various studies conducted both in Türkiye and other countries indicate that the rate of male patients with HIV/syphilis co-infection was found to be between 92.4% and 100% (15,16,19,20). Korkusuz et al. (19) and Öztürk et al. (3) found in their study that the seroprevalence of syphilis in MSM was statistically higher than that of heterosexual men. In a mathematical modeling study conducted by Sayan et al. (5) in 2017, it was stated that the epidemic size of HIV-infected MSM individuals in Istanbul (our study region) was higher than in other cities, and therefore, an extreme increase in HIV/syphilis co-infection especially in Istanbul, can be expected in the near future. Although we do not have precise data on the sexual behavior of the patients due to the retrospective data collection, the fact that all of the patients with HIV/syphilis co-infection were male and the high prevalence of 36.2% that we found five years after their study reveals the accuracy of the prediction of Sayan et al.

It was reported that providing long-term virologic suppression with anti-retroviral therapy creates a false perception of trust in patients; and increases the rate of unprotected sexual intercourse, which leads to an increase in sexually transmitted infections including

syphilis (11,16). In the studies by Lemmet et al. (11) and Lin et al. (16), it was found that 88.7% and 91.8% of syphilis co-infected patients had negative HIV-RNA levels, respectively, and the frequency of syphilis co-infection was statistically higher in patients with negative or undetectable HIV viral load. In our study, although there was no statistically significant difference according to syphilis stage, it was noteworthy that 56.1% of patients co-infected with syphilis had negative HIV-RNA levels. This result may be an indication that syphilis is encountered due to a lack of attention to sexual protection methods due to the thought that the risk of HIV transmission has been reduced, in line with the above-mentioned literature.

Some studies have reported that treatment response to syphilis infection in HIV patients is lower than in HIV-negative patients and that a 4-fold decrease in RPR titer takes longer (15,16). Lin et al. (16) found that serologic responses of primary and secondary syphilis with a rate of 73.4% at 12 months were significantly poorer. On the other hand, there are also studies in which appropriate serologic responses were obtained in HIV-positive patients within the time period determined according to CDC criteria (max. 12 months for primary and secondary syphilis, max. 24 months for latent syphilis and neurosyphilis) (2,26,27). For example, in a recent study by Ren et al. (26), a serologic response was observed in 94% of patients with primary and secondary syphilis, 90.3% of patients with latent syphilis, and 96.7% of patients with neurosyphilis. Similarly, Marchese et al. (2) reported that the majority of HIV-positive patients (90%) infected with syphilis obtained an adequate serologic response. In a study by Öztürk (3), in which no stage classification was made, the rate of achieving a 4-fold reduction after 3/6 months after treatment was found to be 82% in general. In our study, only two of the patients who were followed up after syphilis treatment did not have a 4-fold decrease in RPR titer and the overall treatment response was 95.8% regardless of the stage. We think that achieving a titer decline within an average of six months can be an important prognostic indicator for the clinician. When analyzed according to the stages, it was found that serologic response was achieved in all patients with primary, secondary, and neurosyphilis (100%),

while this rate was 93.4% in patients with latent syphilis infection. Our results are compatible with studies showing a high rate of treatment failure in patients with latent syphilis (15,27).

In HIV-infected patients, the time to a 4-fold decline in RPR titer after treatment may differ in terms of syphilis stage (2,5,18). However, in our study, unlike the literature, we found that the duration of serological response did not show a statistically significant difference between syphilis stages. However, it should be noted that diversity in the categorization of syphilis stages and RPR follow-up frequencies in previous studies make it difficult to compare the data. Therefore, more comprehensive and multicenter studies are needed both for the confirmation of our results and for a clearer understanding of this issue in HIV-infected patients in our region.

The initial RPR titer, one of the predictors of serologic response, in HIV patients infected with syphilis was examined in previous studies, and controversial results were found. Ren et al. (26) found that patients with higher pre-treatment titers were less likely to reach a negative RPR. However, Marchese et al. (2) observed that the time to obtain a serological response was longer in patients with a lower initial RPR titer. Similarly, Lin et al. (16) stated that RPR titer was positively associated with serologic response. The researchers noted that higher RPR titers may be caused by a stronger immunological response, which is associated with a more effective eradication of *T. pallidum*. We also observed that as the initial RPR titer increases, the time for a 4-fold decrease becomes shorter, and patients with first RPR titer >1:32 achieved faster serologic response than those with first RPR titer ≤1:32, which was compatible with results by Spagnu et al. (15).

The impact of HIV viral load on the serologic response to syphilis is uncertain (2,15). In our study, viral load was not associated with serologic response as reported in some previous studies (2,16,26).

Our study has several limitations. First, the study was retrospectively designed and important data such as patients' sexual risk behavior, the rate of reinfection with syphilis, and serofast status could not be obtained. Secondly, the frequency and duration of serological follow-up of some patients included in the study were different according to clinicians. In

addition, since it was a single-center study, our results do not reflect all the data of the region.

Our results showed that the rate of syphilis co-infection continues to increase remarkably in HIV-infected patients in Istanbul, and therefore patients should be effectively informed about safe sexual intercourse. Furthermore, a ≥4-fold reduction in RPR within the CDC-defined time frame in 95.8% of patients after treatment is promising. It should be considered that treatment response may take longer in patients with an initial RPR titer ≤32, regardless of the stage. Determination of syphilis serology at the time of diagnosis in all HIV-infected patients and subsequent RPR follow-up, especially in people with risky sexual behavior, is critical for early diagnosis and treatment. This study provides valuable data regarding the predictors associated with serologic response in HIV/syphilis co-infected patients, which will be helpful for clinicians in managing this co-infection. However, it is essential that further prospective studies be undertaken to understand which other factors are related to this topic.

Acknowledgment

We thank the Infectious Diseases and Clinical Microbiology clinicians of our hospital for their contribution in obtaining the data and determining the disease criteria.

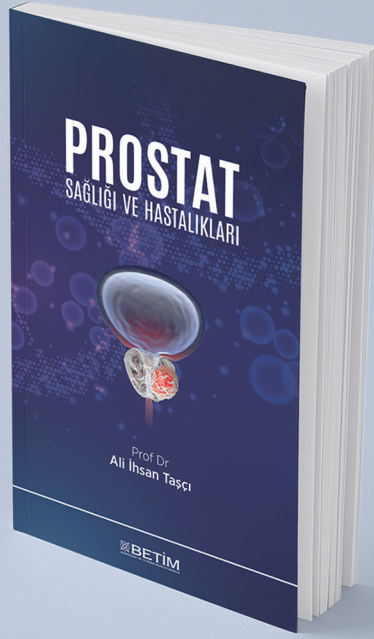
Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Ren M, Dashwood T, Walmsley S. The intersection of HIV and syphilis: Update on the key considerations in testing and management. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2021;18:280-88.
2. Marchese V, Tiecco G, Storti S, et al. Syphilis infections, reinfections and serological response in a large Italian sexually transmitted disease centre: a monocentric retrospective study. *J Clin Med.* 2022;11:7499.
3. Öztürk S. Syphilis co-infection in individuals living with HIV: Data from tertiary hospitals. *Klimik Derg.*

- 2023;36:70-4.
4. Erdinc FS, Dokuzoguz B, Unal S, et al. Multicentric HIV study group. Temporal trends in the epidemiology of HIV in Turkey. *Curr HIV Res.* 2020;18:258-66.
 5. Sayan M. Turkey's HIV dynamics and the patient universe. HIV epidemiological status and prevention strategies in Turkey: KLIMIK HIV Study Group Meeting 2017 Oct 14; Istanbul, Turkey. Access date: 16 February 2023. Available from: <https://www.klimik.org.tr>.
 6. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü HIV/AIDS İstatistik. Access date: 20 April 2023. Available from <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>.
 7. Köksal MO, Beka H, Evlice O, et al. Syphilis seroprevalence among HIV-infected males in Istanbul, Turkey. *Rev Argent Microbiol.* 2020;52:266-71.
 8. Sarıgül F, Sayan M, İnan D, et al. Current status of HIV/AIDS-syphilis co-infections: a retrospective multicentre study. *Cent Eur J Public Health.* 2019;27:223-28.
 9. Sarıgül F, Üser Ü, Öztoprak N. HIV/AIDS Hastalarında sifilis koinfeksiyonu seroprevalansı ve risk faktörleri. *Klimik Derg.* 2019;32:161-4.
 10. Aydın O, Cag Y, Ergen P, Yılmaz Karadağ F, Ankaralı H. Seroprevalence and risk factors of syphilis coinfection in people living with HIV. *EJMI.* 2022;6:346-51.
 11. Lemmet T, Cotte L, Allavena C, Huleux T, Duvivier C, Laroche H, et al. High syphilis prevalence and incidence in people living with HIV and preexposure prophylaxis users: A retrospective review in the French Dat'AIDS cohort. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268670.
 12. Nieuwenburg SA, Sprenger RJ, Schim van der Loeff MF, de Vries HJC. Clinical outcomes of syphilis in HIV-negative and HIV-positive MSM: occurrence of repeat syphilis episodes and non-treponemal serology responses. *Sex Transm Infect.* 2022;98:95-100.
 13. Richardson D, Fitzpatrick C, Devlin J, Buss Z, Parkes L, Williams D. Primary syphilis lesion characteristics, serological response and management in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* 2020;31:1359-63.
 14. Ong SY, Tang MM, Dalawi I, et al. Human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men with syphilis: A 5-year multicentre study in Malaysia. *Med J Malaysia.* 2020;75:349-55.
 15. Spagnuolo V, Poli A, Galli L, Nozza S, Bossolasco S, Cernuschi M, et al. Incidence and predictors of serological treatment response in early and late syphilis among people living with HIV. *Open Forum Infect Dis.* 2018;6(1):ofy324.
 16. Lin KY, Yang CJ, Sun HY, et al. Comparisons of serologic responses of early syphilis to treatment with a single-dose Benzathine Penicillin G between HIV-positive and HIV-negative patients. *Infect Dis Ther.* 2021;10:1287-98.
 17. Adawaye C, Souleymane AO, Fouda AA, et al. Syphilis diagnosis and serological response to Benzathine Penicillin G among patients attending HIV clinics in N'Djaména, Chad. *Int J Infect Dis.* 2021;108:461-4.
 18. Atsawawanunt K, Kittiyaowamarn R, Phonrat B, Kamolratanakul S, Kangvalpornroj T, Dhitavat J. Time to serological cure and associated factors among syphilis patients with and without HIV in a sexually transmitted infections center, Thailand. *Sex Transm Dis.* 2020;47:283-9.
 19. Korkusuz R, Şenoğlu S. Syphilis seroprevalence and associated risk factors in HIV-infected individuals. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2020;9:13.
 20. Dinç HÖ, Alkan S, Özbey D, et al. Evaluation of syphilis coinfection in HIV-infected individuals. *Klimik Derg.* 2020;33:292-6.
 21. Adaleti R, Kansak N, Aslan M, et al. Comparison of syphilis seropositivity between non-immigrant and immigrant populations in the Anatolian side of Istanbul, Türkiye: Results of five-years retrospective study. *North Clin Istanbul.* 2022;9:590-4.
 22. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015; 64:1-137.
 23. Abara WE, Hess KL, Neblett Fanfair R, Bernstein KT, Paz-Bailey G. Syphilis trends among men who have sex with men in the United States and Western Europe: A systematic review of trend studies published between 2004 and 2015. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159309.
 24. Mata-Marin JA, Sandoval-Sánchez JJ, Huerta-García G, et al. Prevalence of antibodies against *Treponema pallidum* among HIV-positive patients in a tertiary care hospital in Mexico. *Int J STD AIDS.* 2015;26:81-5.
 25. CDC. Syphilis Surveillance Supplemental Slides, 2016-2020. Accession date: 23 March 2023. <https://www.cdc.gov/std/statistics/syphilis-supplement/default.htm>.
 26. Ren M, Szadkowski L, Walmsley SL. Deciphering the serological response to syphilis treatment in men living with HIV. *AIDS.* 2020;34:2089-96.
 27. Dionne-Odom J, Karita E, Kilembe W, et al. Syphilis treatment response among HIV-discordant couples in Zambia and Rwanda. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1829-37.



PROSTAT SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

Prof Dr
Ali İhsan Taşçı

Bazen gençlerde, daha sıklıkla da yaşlanma ile birlikte, erkeklerin birçoğunda prostat ve idrar yolları ile ilgili hastalıklar görülebilmektedir. Prostat konusunda doğru bilgiye ulaşmak isteyenler için hazırlanmış bu kitapta; prostatın yapısı, fonksiyonları, hastalıkları, hastalıklardan korunma, alternatif ve tamamlayıcı tıp uygulamaları sade bir dille anlatılmaya çalışılmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

The relationship between the reasons for doing and not doing sports and sports awareness in university students: A cross-sectional study



Üniversite öğrencilerinde spor yapma-yapmama nedenleri ve spor farkındalığı arasındaki ilişki:
Kesitsel bir araştırma

Abstract

Aim: The aim of this study was to determine the level of sports awareness and reasons for university students doing or not doing sports, and to investigate the relationship between these two parameters.

Methods: The study included 479 university students from different provinces of Turkey, who were literate in Turkish. The sports habits of the students were evaluated using the Reasons for Doing and Not Doing Sports Questionnaire, and the level of sports awareness with the Sports Awareness Scale. All the data were collected online using a questionnaire created on Google Forms.

Results: The sport most frequently played by university students was determined to be volleyball (39.45%). The most common reason for not doing sport was physical reasons (1.35±1.23). The mean total score of the Sports Awareness Scale was 107.08±20.70. A statistically significant, weak positive correlation was determined between the subparameters of the Reasons for Doing Sport and all the subparameters of the Sports Awareness Scale, and with the exception of Insufficient Time, a statistically significant, weak negative correlation was determined between the subparameters of the Reasons for Not Doing Sport and the Sports Awareness Scale ($p<0.05$).

Conclusion: The study results demonstrated that the rates of university students doing sports were generally high. There is a need for further studies to develop awareness and increase sporting activities, and remove the limitations that can prevent participation in sports.

Keywords: Awareness; sports; students; universities

Öz

Amaç: Çalışmada üniversitede okuyan genç bireylerin sportif aktiviteleri yapma-yapmama nedenleri, spor farkındalıklarının belirlenmesi ve bu iki parametre arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya farklı illerde üniversite öğrenimi gören, Türkçe okuyup-anlayabilen 479 öğrenci dahil edilmiştir. Bireylerin spor alışkanlıkları Spor Yapma ve Yapmama Nedenleri Ölçeği ile, spor farkındalıkları Spor Farkındalığı Ölçeği ile değerlendirildi. Araştırmanın verileri bir çevrimiçi anket formu (Google Form) ile toplanmıştır.

Bulgular: Üniversite öğrencilerinin en çok yaptığı spor türünün voleybol olduğu görüldü (%39,45). Spor yapmama nedenleri arasında en çok fiziki nedenlerin var olduğu olduğu saptandı (1,35±1,23). Spor Farkındalığı Ölçeği toplam skoru 107,08±20,70'di. Spor Yapma-Yapmama Nedenleri Ölçeğinin alt parametreleri ile Spor Farkındalığı Ölçeği'nin alt parametreleri arasında istatistiksel olarak düşük kuvvette anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Ayrıca spor yapma alt ölçeği ile spor farkındalığı ölçeği arasında tüm parametrelerde pozitif yönde, zaman yetersizliği dışında spor yapmama alt ölçeği ile spor farkındalığı ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde düşük kuvvette ilişkiler olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Üniversitede öğrenim gören öğrencilerin genel olarak spor yapma oranlarının yüksek olduğu görüldü. Sportif faaliyetlerin artırılması ve farkındalığın geliştirilmesine yönelik çalışmalarda, spor yapmaya engel olabilecek limitasyonların kaldırılması gerekliliği ortaya konuldu.

Anahtar Sözcükler: Farkındalık; öğrenciler; spor; üniversiteler

Hanife Abakay¹, Tuğba Dere², Türkan Akbayrak³

¹ Therapy and Rehabilitation, İncesu Ayşe and Saffet Arslan Health Services Vocational School, Kayseri University

² Sankaya School of Physiotherapy and Rehabilitation, Yozgat Bozok University

³ Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Physical Therapy and Rehabilitation, Hacettepe University

Received/Geliş : 18.08.2023
Accepted/Kabul: 07.09.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1345701

Corresponding author/Yazışma yazarı

Hanife Abakay

Kayseri Üniversitesi, İncesu Ayşe ve Saffet Arslan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Terapi ve Rehabilitasyon, Kayseri, Türkiye.
E-mail: fzthanifeabakay@gmail.com

ORCID

Hanife Abakay: 0000-0003-4047-7965
Tuğba Dere: 0000-0002-3048-9113
Türkan Akbayrak: 0000-0001-5840-5252

INTRODUCTION

Universities are institutions that not only provide scientific research and professional education, but as places with a greater young population, they are also institutions where social and sporting activities are commonplace as a means of society gaining healthy individuals.

Sport is defined as “the development of physical and mental health, as a basic component of economic, social, and cultural improvement, which is character-building and will provide development of personal characteristics, to increase the combative strength of the individual while overcoming feelings of excitement in a competition and competing within certain rules” (1). Through the mental and physical development of an individual, sporting activities have been found to contribute to personal development and socialization, thereby increasing working-life productivity. In the establishment of modern societies, it is aimed that every person at every level of society should have access to sports (2). However, as well as external factors such as time and space inadequacy in university students; Internal factors such as not liking physical activity, not knowing the effect of sports, laziness, or indifference are seen as obstacles to doing sports (3).

The increasing importance of sports in the modern world requires people to be informed about sports for the raising of a healthy generation. The negative effects on health, society, and the economy of the rapid spread of sedentary lifestyles throughout the world in recent years have increased the importance of sport. Sports awareness is an important social tool for society to be informed about all aspects of sports and learn desired behaviors through the activation of sports (4). For a healthy sports culture to be established in Turkey, for sports to become widespread in society, for society to be conscious of modern sports, and to be able to raise healthy future generations, there must first be sports awareness in all sections of society. Many studies in literature have emphasized the importance of these points (5,6). Upon reviewing the literature, it has been reported that the level of sports awareness among university students is influenced and could be associated with various parameters. In a study conducted by Eski et al. regarding university students, it was determined that sports awareness is correlated with factors such

as class level, sports experience, and family members' interest in sports (7). On the other hand, Koçyiğit et al. found that while sports awareness is not directly related to academic achievement, it is closely associated with entertainment-social intelligence among students (8).

Physical education and sports activities in secondary and further education are an important complement to academic education and have a very important function in developing the attitudes of individuals to sport (9,10). In recent years, in particular, there has been an intensification of studies to increase awareness by encouraging participation in sports and an active lifestyle (10,11). Sport is of great importance in developing all aspects of the health of young people. There are many different national and international studies in the literature that have focussed on physical activity and sports, predominantly on the attitudes to sports and physical activity while at university (12-14).

Taking the importance of sports and physical activity into consideration, fully understanding the limitations that can be a barrier is also thought to be important. In some studies, the reasons for doing and not doing sports were examined cross-sectionally; As far as we know, there is no study in the literature investigating the relationship between the reasons for not doing sports and sports awareness. The aim of this study was to determine the positive and negative factors in doing sports in university students studying in different departments and different cities, to determine sports awareness levels, and to investigate the relationships between these parameters.

MATERIAL AND METHOD

The study sample comprised 479 students studying in different departments of universities in the 2019-2023 academic years, selected according to the “convenience sampling” method at the beginning of the study (15). In the post hoc power analysis, the effect size was 0.16, α error: 0.05, when 479 people were taken, 95% power was obtained. The study was completed with 479 students.

Approval for the study was granted by the Clinical Research Ethics Committee of Yozgat Bozok University (date: 21.07.2023, decision no: 2017-KAEK-

189_2023.07.21_05). All the study procedures were in compliance with the Helsinki Declaration.

University students aged 18-24 years, not being able to have a cognitive problem were included the study, and have any neurological or orthopedic disease, professional athletes and university graduates were excluded. All the students who met the inclusion criteria and were included in the study provided written informed consent. Our primary output was to determine the items that affect the university students' state of doing and not doing sports. Our secondary output is to determine the relationship between doing and not doing sports and sports awareness.

An online personal information form was created by the researchers to collect demographic data such as age, gender, height, weight, and body mass index (BMI) (kg/m²). Then the Reasons for Doing or Not Doing Sport Questionnaire and the Sports Awareness Scale were completed by all the students.

Reasons for Doing or Not Doing Sport Questionnaire:

This 42-item scale was developed by Gülbahçe et al. The responses to the statements are given as Yes or No, in two independent sub-scales of Reasons for Doing Sport and Reasons for Not Doing Sport.

The Reasons for Doing Sport section has 16 items in 5 sub-dimensions of Belief in the Benefit of Sport, Effect on the Environment, Affected by the Environment, To Acquire a Social Network and the Influence of Those Close to Me. Higher points obtained in the sub-dimensions and the total score explain the reasons for doing sport.

The Reasons for Not Doing Sport section has 12 items in 4 sub-dimensions of Physical Reasons, Insufficient Time, Personal Reasons, and Financial and Social Reasons. Higher points obtained in the sub-dimensions and the total score explain the reasons for not doing sport (16).

Sports Awareness Scale (SAS):

This scale consists of 30 items to determine sports awareness. Validity and reliability studies of the scale in Turkish were conducted by Uyar et al. in 2020 (4). The responses are given as 5-point Likert-type, from 1= I definitely disagree to 5= I definitely agree, to give a total

score in the range of 30-150 points. Higher points indicate a higher level of sports awareness and low points, a low level of awareness. The total scores are evaluated as 30-53 points: not aware at all, 54-77 points: not aware, 78-102 points: moderately aware, 103-126 points: aware, and 127-150 points: completely aware.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using SPSS 26 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0, Chicago, USA). Descriptive statistics were stated as mean \pm standard deviation (SD), minimum and maximum values for quantitative data, and as number (n) and percentage (%) for categorical data. Conformity of the variables to normal distribution was assessed with histogram analysis, variation coefficients, skewness-kurtosis, the Kolmogorov-Smirnov test, Normal Q-Q Plot, and Normal De-trended Q-Q Plot. In the evaluation of the relationships between the reasons for doing and not doing sport and the barriers to physical activity, Spearman's correlation coefficient (ρ) was used. The strength of correlations was interpreted as r value >0.90 : very high, $0.70-0.90$: high, $0.40-0.70$: moderate, $0.20-0.40$: low, and <0.20 : very low/in-significant. A value of $p < 0.05$ was accepted as the level of statistical significance.

RESULTS

The evaluation was made of a total of 479 university students, comprising 364 (74.9%) females and 115 (25.1%) males, with a mean age of 21.00 ± 0.65 years, and mean BMI of 22.32 ± 3.72 kg/m². It was reported by 96.7% of the participants that they had one or more siblings living in the same home. Of the total students, 447 (93.31%) reported sporting activity and the age at starting sports was 14.51 ± 4.40 years.

It was reported that 315 people in Sports Activity at Primary School and Middle School and 225 people in Sporting Activity at University answered 'Yes'. In addition, it was reported that 237 people gave the answer "No" to the question "Do you know the locations of sports halls at the university" and 209 people answered "No" to the question of Knowledge of Sporting Activities at the University. The descriptive information of the university students is shown in Table 1.

Table 1. Descriptive and demographic information of the study participants (n=479).

	n	%	
Paternal education level	Primary school	147	30.7
	Middle school	108	22.5
	High school	131	27.3
	University	87	18.2
	Post-graduate	6	1.3
Maternal education level	Primary school	235	49.1
	Middle school	113	23.6
	High school	89	18.6
	University	34	7.1
	Post-graduate	8	1.7
Family income level	Below minimum wage	47	9.8
	Minimum wage	171	35.7
	10.000-15.000 TL	142	29.6
	≥15000 TL	119	24.8
	500-1000 TL	208	43.4
Individual income level	1000-2000 TL	178	37.2
	2000-3000 TL	39	8.1
	≥3000 TL	54	11.3
	Once a week	69	14.4
	Twice a week	91	19
Frequency of doing sport at university	Three times a week	96	20
	Once a month	28	5.8
	Twice a month	17	3.5
	Three times a month	14	2.9
	Less frequently	164	34.2
Number of family members doing sports	1.00	230	48.0
	2.00	13	2.7
	3.00	29	6.1
	4.00	207	43.2

n: Number, %: percentage, TL: Turkish Lira

According to the Reasons for Doing and Not Doing Sports, the students who stated that they did sports were engaged regularly in primarily volleyball (39.45%) and at least one of aerobic exercise activities such as walking, running, cycling, or sports such as swimming, fitness, basketball, and football. It was determined that 32 (6.68%) students did not do any sport. The types of sports and percentages of students doing those sports are shown in Table 2.

The most common reason for doing sport was stated to be the Belief in the Benefit of Sport (2.38 ± 0.98),

and Physical Reasons (1.35 ± 1.23) were given most often by the students as the reason for not doing sport. From a possible total of 150 points, the mean score on the Sports Awareness Scale was determined to be 107.08 ± 20.70 . The findings obtained from the Reasons for Doing and Not Doing Sports Questionnaire and the Sports Awareness Scale are shown in Table 3.

A significant negative relationship was determined between the age at starting sports and the Sports Awareness Scale ($p=0.001$). A statistically significant positive relationship was determined between the

Table 2. Findings related to the type of sport performed (n=479).

Sport performed by the students	n	%
Volleyball	189	39.45
Fitness	71	14.82
Swimming	115	24.00
Aerobics	136	28.39
Basketball	70	14.61
Badminton	20	4.17
Pilates	34	7.09
Kick boxing	5	1.04
Football	82	17.11
Wrestling	11	2.29
Athletics	15	3.13
Tennis	81	16.91
Tae-kwondo	20	4.17
Not engaged in any sport	32	6.68

n: Number, %: Percentage

Table 3. The findings related to the Reasons for Doing and Not Doing Sports Questionnaire and the Sports Awareness Scale (n=479).

Parameter evaluated	Min-Max	Mean±SD	
Reasons for doing sport	Belief in the benefit of sport	0-4	2.38±0.98
	Effect on the environment	0-2	0.40±0.67
	Affected by the environment	0-4	1.11±1.19
	To acquire a social network	0-2	0.54±0.67
	Affected by close friends	0-4	1.89±1.08
	Total	0-16	6.33±3.29
Reasons for not doing sport	Physical reasons	0-4	1.35±1.23
	Insufficient time	0-2	1.31±0.82
	Personal reasons	0-3	0.34±0.69
	Financial and social reasons	0-3	0.50±0.77
	Total	0-12	3.51±2.49
Sports Awareness Scale (SAS)	30-150	107.08±20.70	

Min: Minimum, Max: Maximum, SD: Standard deviation

Sports Awareness Scale and the place of residence of the family, the number of people doing sport in the family, the status of doing sport at primary school, middle school, university, the frequency of doing sport at university, having knowledge of the sports facilities at university, and knowing the location of the sports halls ($p<0.05$). Significant positive correlations were determined in all the subparameters of the reasons for doing sports, and a negative correlation was determined only in the Personal Reasons of the reasons for not doing sports ($p<0.05$). The correlations between

the Sports Awareness Scale and the Reasons for Doing and Not Doing Sport Questionnaire are shown in Table 4.

DISCUSSION AND CONCLUSION

The results of this study, which examined the relationship between the status of doing and not doing sports and the Sports Awareness Scale in university students showed that there was a significant positive relationship between the Sports Awareness Scale and all the

Table 4. Correlations between the Sports Awareness Scale and the Reasons for Doing and Not Doing Sport Questionnaire (n=479).

Reasons for doing and not doing sport	Sports Awareness Scale		
	r	P	
Age at starting sport	-0.151	0.001**	
Paternal education level	0.001	0.979	
Maternal education level	0.062	0.176	
Family income level	0.057	0.213	
Individual income level	0.019	0.674	
Place of residence of the family	0.093	0.042*	
Number of family members doing sports	0.126	0.006*	
Sports activity status at primary school and middle school	0.275	0.001**	
Sports activity status at university	0.276	0.001**	
Frequency of doing sports at university	-0.163	0.001**	
Having knowledge of the sports facilities at university	-0.208	0.001**	
Knowing the location of sports halls at university	-0.187	0.001**	
Reasons for doing sport	Belief in the benefit of sport	0.222	0.001**
	Effect on the environment	0.186	0.001**
	Affected by the environment	0.273	0.001**
	To acquire a social network	0.175	0.001**
	Affected by close friends	0.316	0.001**
Reasons for not doing sport	Physical reasons	-0.118	0.009*
	Insufficient time	-0.043	0.347
	Personal reasons	-0.217	0.001**
	Financial and social reasons	-0.101	0.028

(*):statistically significant difference ($p < .05$), (**):statistically significant difference ($p < 0.001$)

n: Number, r: Spearman Correlation Coefficient

parameters of Reasons for Doing Sport, and a significant negative relationship between the Personal Reasons parameter of the Reasons for Not Doing Sports and the Sports Awareness Scale. Globally, the level of physical activity has been reported to be low (17).

Of the students included in this research, 53.2% reported that they did sport regularly. In other studies of university students, the rate of doing sports was reported to be 27.4% by Çelik et al., and 29.7% by Özdemir et al. (18,19). The sports performed by the current study students were primarily volleyball (39.45%) followed by aerobics (28.39%), and swimming (24%). In another study of university students, the sports most engaged in were seen to be football, followed by aerobics and step, then handball, volleyball, basketball, and table tennis (20). The results of the current study were found to be consistent with previous findings in the literature.

In literature, different reasons have been given for university students being inactive or not doing sports. A previous study stated the reasons given by university students for not being sufficiently physically active as primarily lack of time, followed by laziness and lack of facilities (20). In another study, lack of time was given as the first reason, negative environmental conditions as the second, and lessons as the third (18). Individuals who did not do sport emphasized in another study that they did not do sport because of an intense working tempo (21). It was also shown in another study that adolescents with a low socioeconomic level participated less in physical activities (22). In the current study, there was no relationship between socioeconomic level and not doing sport; physical reasons and insufficient time were given as the main reasons for not doing sport. Based on the awareness levels of the students in the evaluation of the total Sports Awareness Scale

score, it can be concluded that for the importance of sport and sporting activities to be adopted by university students, factors preventing their participation in sports should be removed and a physical environment should be provided.

Throughout the world, most studies in the literature on the subject of physical health and societal health have shown a negative effect of the inactivity of the young population. Studies of university students have emphasized that obesity has increased and a decrease has been observed in markers such as physical health and development, and the culture of being healthy (23,24). It has been shown to be important in the literature that a sports environment is established and materials are provided to be able to increase sporting awareness in schools (24,25). Demirtürk et al. highlighted that approximately only one in five university students had a sufficient level of physical activity in terms of health (26). In a study by Kasırğa et al. (2021), the physical activity levels were evaluated of 418 university students in health-related departments, and it was seen that the level of physical activity was not sufficient in 75.7% of the students (27). It was determined that the university students included in the study were 'aware' of sports awareness. The level of Sports Awareness in the current study was determined to be in parallel with that study. This may be because students in the 18-24 years age range have newly embarked on university life and although they have accumulated sufficient knowledge about being healthy, there may be other reasons for not doing sport. Taking parameters that constitute barriers to doing sports into consideration, the performing of sports can be encouraged by the referral of individuals to exercise, and by providing information and awareness to students in educational programs.

Sport, which has a positive effect on physical, mental, psychological, spiritual, and social development, makes significant contributions to eliminating stress and maintaining high motivation in healthy individuals. When the relationships between the reasons for doing and not doing sport and the sub-parameters of the Sports Awareness Scale were examined in the current study, there was determined to be a positive relationship between the place of residence of the family, the number of family members doing sport, and

having done sport in the period before university, and a negative correlation was found between the age at starting sport, doing sport at university, the frequency of doing sport at university, and the sports facilities at university. In other studies in literature, Özarslan also found a significant relationship between being physically active and regularly doing sport (28). In the current study, the family income level and the individual income level were not seen to affect Sports Awareness. Whether or not the individual has a good status in an economic sense is not a condition that will affect Sports Awareness. It is thought that individuals of all income levels can participate in sports.

. Keating et al. showed that the living environment of students affected physical activity (29). In another study, there was found to be a statistically significant difference between the activity levels of students who lived in or outside a provincial center (30). Personal characteristics, the place of residence, and sports facilities at the university were found to be important in the current study, in parallel with the findings of other studies in the literature.

The reasons for doing sport at university, including the belief in the benefit of sport, the effect on the environment, being affected by the environment, acquiring a social network, and the effect of close friends were seen to have a positive effect on Sports Awareness. Of the reasons for not doing sport, only personal characteristics were seen to have a negative effect on Sports Awareness. Few studies in the literature have investigated the status of doing and not doing sports, and these have shown that of the reasons for doing sport, most people do sport to stay fit and live healthily (21).

In a study by Var et al. (2018), it was reported that there was a higher rate of females doing sport than not doing sports, and their reasons were to stay fit and have a healthy appearance (31). Mamak et al. (2010) evaluated student-athletes and reported that participation in sports was supported at a high rate by the family associated with the socioeconomic structure and that for most of the student-athletes, somebody doing sport in the family or social environment played an important role in referring the individual to the sport (32). In a study by Tel et al., which examined the aims of faculty members doing sports, "the wish to protect my health" was seen to be at the forefront (33). In the

current study, the main reasons for doing sport were seen to be the belief in the benefit of sport, the effect on their close environment, and being affected by the environment. That the current study population was formed only of university students could explain the difference in the results from other findings in the literature.

The strengths of the study were the inclusion of university students studying in different provinces, the large sample group, and the evaluation of many parameters of sports habits. The limitations of the study were the lack of sub-analysis according to sports branches and the lack of comparison according to students studying in different departments.

It is important to the development of sports awareness, and the acquiring and reinforcing of regular sports habits should be provided with training given by the university. In this way, it will be easier to turn the negative attitudes of university students towards sports and physical activity can become positive or there will be the opportunity to reinforce positive attitudes with participation in sport. Moreover, we suggest that starting from the first years of education, to eliminate negative views of sports and for students to adopt a healthy lifestyle, the establishment of incentivizing, enjoyable activities will increase motivation to engage in sports.

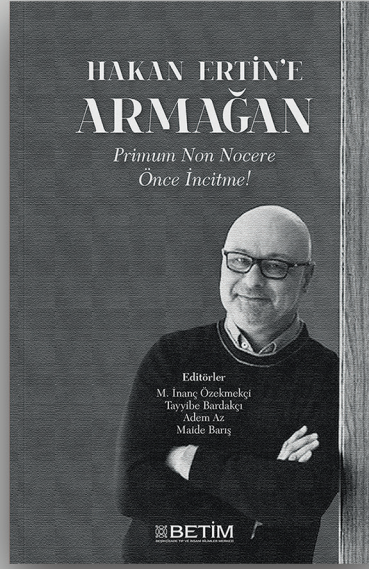
Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- Mutlu TO, Şentürk HE, Zorba E. Empathic tendency of university students in tennis and communication skills. *IntJSCS*. 2014;(Special Issue-1):129-37.
- Tümkiye M. (2011). *Investigation of university students' sportive activity preferences in terms of some psycho-social variables*. (Unpublished Master's Thesis). Hacettepe University. Ankara.
- Gómez-López M, Gallegos AG, Extremera AB. Perceived barriers by university students in the practice of physical activities. *J Sports Sci Med*. 2010;9(3):374-81.
- Uyar Y, Sunay H. Spor development of sports awareness scale: validity and reliability study. *J Phys Educ Sport*. 2020;18(1):46-58.
- Schwamberger B, Curtner-Smith M. Moral development and sporting behavior in sport education: A case study of a preservice teacher with a coaching orientation. *Eur Phys Educ Rev*. 2019;25(2):581596.
- Strandbu A, Bakken A, Stefansen K. The continued importance of family sport culture for sport participation during the teenage years. *Sport Educ Soc*. 2019;25(8):1-15.
- Eski T, Ozbal AF, Yilmaz D. Increasing University Students' Awareness about Winter Sports. *CJES*. 2020;15(1):65-72.
- Koçyiğit B, Üret D. The relationship between academic achievement and recreation awareness levels of sports science students: the example of the Mediterranean region. *Synesis (issn 1984-6754)*. 2022;14(2):162-173.
- Darst PW, Pangrazi RP. *Dynamics physical education for secondary school students* (6.bs.). San Francisco: Pearson Education; 2009.
- Alpullu A, Ak O. The effect of sports tourism and recreation sector perception on student career plans. *TJSE*. 2018;20(2):67-73.
- Demir K. (2020). *Studying of relationship between a person's attitudes towards sport and happiness level: an implementation over academic staff Aydın Adnan Menderes University*. Aydın Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Physical Education and Sports Training Program, (Unpublished Master's Thesis). Aydın.
- Physical activity levels and psychological well-being: A case study of university students. *Procedia Soc Behav Sci*. 2015;186:739-43.
- Karaburçak S, Turhan S, Akalan C. Relationship between academic achievement, physical activity, exercise and sports: bibliography based systematic review from 2015 to the present. *J Int Soc Res*. 2021;14(76):594-601.
- Snedden TR, Scerpella J, Kliethermes SA, et al. Sport and physical activity level impacts health-related quality of life among collegiate students. *Am J of Health Promotion*. 2019;33(5):675-82.
- Aziz A. *Araştırma yöntemleri -teknikleri ve iletişim*. Turhan Kitabevi: Ankara; 1994.
- Gülbağçe Ö. (2011). *Investigation of university students' sportive activity preferences in terms of some psycho-social variables*. (Unpublished Master's Thesis). Atatürk University. Erzurum.
- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Willumsen JF. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary

- behaviour. BJSM. 2020;54(24):1451-62.
18. Celik S. (2017) *Bir tıp fakultesi öğrencilerinde fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi.* (Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi). Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı. İstanbul.
 19. Özdemir G. (2016). *Ondokuz mayıs üniversitesi tıp fakültesi öğrencilerinde internet bağımlılığı ve depresyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.* (Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi). Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi. Ankara.
 20. Adak S, Yüksel MF. Examination of high school academic self efficacy and factors that prevent their participation in physical activities. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi.* 2021;15(3):507-19.
 21. Mavi S, Tuncel S, Tuncel F, Akdemir B. Ankara'da yaşayan insanların spor yapma ve yapmama nedenleri. *USBD.* 2012;3(2):44-52.
 22. Romero AJ. Low-income neighborhood barriers and resources for adolescents' physical activity. *J Adolesc Health.* 2005; 36(3):253-9.
 23. Osipov AY, Kudryavtsev MD, Gruzinky VI, Kramida IE, Iermakov SS. Means of optimal body mass control and obesity prophylaxis among students. *Phys Educ Stud.* 2017;21(1):40-5.
 24. Peshkov M, Sharaykina E. Body mass index in students: the present state of the problem. *Sib Med Rev.* 2014;4(88):49-56.
 25. Nichol M, Pickett W, Janssen I. Associations between school recreational environments and physical activity. *J Sch Health.* 2009;79(6):247-54.
 26. Demirtürk F, Günel A, Alparslan Ö. Determination of physical activity levels of students in health sciences. *J Occup Rehabil.* 2017;5(3):169-78.
 27. Kasırğa Z, Odabaşoğlu ME, Dedeoğlu T. Investigation of physical activity level and perceived exercise benefits/barriers in university students. *J Soc Sci Res.* 2021;(1):83-95.
 28. Özarslan S. (2015). *The examination of the students who educated in gülhane military medical faculty and nursing school physical activity levels with various variables.* *Dumlupınar University Institute of Health Sciences, Program of Physical Education and Sports.* (Unpublished Master's Thesis). Kütahya.
 29. Keating XD, Guan J, Piñero JC, Bridges DM. A meta-analysis of college students' physical activity behaviors. *J Am Coll Health.* 2005;54(2):116-26.
 30. Uzun M, Yurdadön Ü, İmamoğlu O, Musa ÇON, Çavuşoğlu G, Taşmektepligil MY. Ortaokul öğrencilerinin sportif etkinliklere katılma ve fiziksel aktiviteden hoşlanma durumlarının belirlenmesi. *IU-JPESS.* 2017;4(1):38-52.
 31. Var L. Kırşehir'de yaşayan bazı kadınların spor yapma ve yapmama nedenleri. *KEFAD.* 2018;19(3):2320-8.
 32. Mamak H. Zonguldak'ta spora katılımın sosyoekonomik boyutu. Gazi Kitapevi: Ankara; 2020.
 33. Tel M, Köksalan B. Internet, a new leisure activity nowadays: lecturer sample. *J Soc Sci.* 2008;18(1):261-78.



HAKAN ERTİN'E ARMAĞAN

*Primum Non Nocere
Önce İncitme!*

Editörler

M. İnanç Özekmekçi, Tayyibe Bardakçı
Adem Az, Maide Barış

Hakan Ertin, akademide eşine az rastlanır incelikte ve bilgelikte, merhametli, anlayışlı, öğrencisine her zaman vakti olan, yeri geldiğinde yakın bir arkadaş, yeri geldiğinde bir baba, ama her zaman en sevilen hocalardan biri oldu. Türkiye'nin ilk ve halihazırda tek tıpta insan bilimleri merkezi olan Beşikzade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi - BETİM'i kurdu. BETİM'de çok sayıda etkinlik, dersler, çalıştaylar düzenlenmesinde, "tıpta insan bilimleri" ve "biyoetik" alanlarının ülkemizde duyulmasında çok önemli bir rol üstlendi. Öğrencilerine sürekli tıbbın öznesinin olduğu kadar nesnesinin de 'insan' olduğunu vurguladı. Tıbbın ilk kuralı "*primum non nocere*", yani "önce zarar verme" Hakan Hocamızın hem öğrencilerine öğrettiği hem de kendi hayatında titizlikle uyguladığı bir ilkeydi. Ve bu ilkenin maddi boyutu kadar manevi boyutunun da önem taşıdığının bilincindeydi. Hakan Hoca, modern hayatın empoze ettiği kalp kırıp kırmadığını önemsemeyen benmerkezci ve pragmatik tutuma inat, hayatı boyunca, incinse de incitmek için gayret etti. Biz de bu yüzden ona armağan ettiğimiz bu kitapta, hocamızın bu düsturunu bir rehber kabul ederek "önce incitme!" dedik.

BETİM KİTAPLIĞI

Dopa-responsive dystonia masked by biperiden dependence: A case report



Biperiden bağımlılığı ile maskelenen dopa-duyarlı distoni: Bir olgu sunumu

Abstract

Anticholinergic drugs are widely employed for the treatment of various conditions, including extrapyramidal symptoms. However, recent research suggests a potential link between the misuse of anticholinergics and inherited movement disorders, such as dopa-responsive dystonia (DRD). This report presents a case study of a 61-year-old woman who had been experiencing involuntary movements, including dystonia and tremors, for 30 years. Initially, she was prescribed anticholinergic agents like biperiden, which provided partial relief. Nevertheless, her symptoms gradually worsened, and she developed a tolerance to anticholinergics. Subsequently, a diagnosis of DRD was confirmed, and her symptoms exhibited significant improvement following treatment with levodopa. This case underscores the importance of healthcare professionals being aware of the potential association between anticholinergic misuse and inherited movement disorders. Early identification and management of underlying conditions like DRD can aid in preventing unnecessary and potentially harmful utilization of anticholinergics, thereby enhancing patient outcomes and reducing the risks of dependence and abuse.

Keywords: Anticholinergic syndrome; case report; dopa-responsive; dystonia

Öz

Antikolinergik ilaçlar, ekstrapiramidal semptomlar (EPS) da dahil olmak üzere bir dizi durumu tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, ortaya çıkan kanıtlar antikolinergik kötüye kullanımı ile Dopa-Duyarlı Distoni (DDD) gibi kalıtsal hareket bozuklukları arasında olası bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Distoni ve tremor dahil olmak üzere 30 yıllık istemsiz hareket öyküsü olan 61 yaşında bir kadın olguyu sunuyoruz. Başlangıçta kısmi rahatlama sağlayan biperiden başta olmak üzere çeşitli antikolinergik ajanlarla tedavi edildi. Ancak semptomları zamanla kötüleşti ve antikolinergiklere karşı tolerans geliştirdi. Kapsamlı değerlendirmelerden sonra hastaya DDD teşhisi konmuş ve levodopa semptomlarında belirgin bir iyileşme sağlamıştır. Bu makale, özellikle ailesinde hareket bozukluğu öyküsü bulunan hastalarda, antikolinergik kullanımı ile kalıtsal hareket bozuklukları arasındaki potansiyel ilişkinin önemini vurgulamaktadır. DDD gibi altta yatan durumların erken tanınması ve yönetimi, antikolinergiklerin gereksiz ve potansiyel olarak zararlı kullanımını önleyerek hasta sonuçlarının iyileşmesine ve bağımlılık ve kötüye kullanım riskinin azalmasını sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Antikolinergik sendrom; distoni; dopa-responsif; olgu sunumu

Ahmet Uzer¹

¹ Department of Psychiatry,
Faculty of Medicine,
Afyonkarahisar Health Sciences
University

Received/Gelis : 08.07.2022

Accepted/Kabul: 02.07.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1142551

Corresponding author/Yazisma yazarı

Ahmet Uzer

Afyonkarahisar Health Sciences University,
Faculty of Medicine, Department of Psychiatry,
Zafer Sağlık Külliyesi A Blok, Dört Yol Mah. 2078
Sok. No:3, Afyonkarahisar, Turkey
E-mail: uzerahmet@hotmail.com

ORCID

Ahmet Uzer: 0000-0003-2830-931X

INTRODUCTION

Dopa-responsive dystonia (DRD) is a multifaceted movement disorder resulting from genetic mutations that lead to deficits in the synthesis of neurotransmitters, particularly dopamine (1). These deficiencies give rise to the distinctive symptoms of DRD, manifesting in diverse forms such as dystonia-parkinsonism, myoclonus dystonia, and other dystonic disorders (2,3). DRD is a rare genetic disorder, with an estimated prevalence of 1 in 2 million individuals, and it can present at any age (2). Recent research has shown that DRD is often underdiagnosed, leading to delayed or missed diagnosis (2). One study revealed that the median duration from symptom onset to diagnosis was eight years, emphasizing the need for heightened awareness of this condition among healthcare professionals (2). Early diagnosis is essential for effectively managing DRD, typically involving lifelong treatment with L-dopa therapy (1). However, limb dystonia is usually the first sign of DRD and may be accompanied by tremors, gait abnormalities, and other motor symptoms (1,4). The severity and progression of these symptoms can vary greatly among individuals, and some patients may experience non-motor symptoms such as cognitive impairment, psychiatric disorders, and autonomic dysfunction (1).

Several studies have consistently demonstrated a significant association between DRD and psychiatric comorbidities, particularly depression, anxiety, and obsessive-compulsive disorder (OCD) (4). For example, Furukawa et al. found that a considerable proportion of DRD patients (25%) experienced depression, a rate significantly higher than that of the general population (5). López-Laso et al. (2011) also reported a higher prevalence of anxiety in patients with DRD than in healthy controls (4). In addition, some patients with DRD have reported OCD symptoms, suggesting a possible link between the disorder and dysregulation of the serotonergic system (6). This link may be explained by the involvement of serotonergic pathways in the pathogenesis of DRD, as serotonin is a crucial neurotransmitter that regulates mood and emotions (1). DRD patients have been shown to have a higher propensity for developing these comorbidities compared to the general population, and their presence can exacerbate motor symptoms and negatively im-

act the quality of life of affected individuals (4,7). These psychiatric comorbidities can worsen the motor symptoms of DRD and harm the quality of life of affected individuals (4,6). The co-occurrence of depression and DRD is not uncommon, and evidence suggests that depression may exacerbate DRD symptoms (4). Moreover, DRD has been associated with suicide attempts, underscoring the importance of timely and accurate diagnosis, especially in cases where patients exhibit unexplained symptoms or have a family history of movement disorders (1). Management of DRD through L-dopa therapy can be successful if initiated promptly and accurately (1,2).

Anticholinergic medications, such as biperiden and trihexyphenidyl, are commonly used to prevent and treat the dystonia side effects of neuroleptics. However, prolonged use of these medications can lead to dependence and abuse. Furthermore, anticholinergic drug abuse has been linked to DRD, highlighting the need for healthcare professionals to be aware of this association (2,8). Identifying and appropriately managing underlying conditions like DRD can prevent unnecessary and potentially harmful anticholinergic agent usage, leading to better patient outcomes and reduced risks of dependence and abuse (8).

The findings of this study suggest that there is a potential link between DRD and anticholinergic drug abuse. Healthcare professionals should be aware of this link and should evaluate patients with unexplained symptoms or a family history of movement disorders for DRD. Early diagnosis and treatment of DRD can help to prevent the development of serious health problems.

CASE

We presented the case of a 61-year-old female patient with a history of depression and suicide attempt who was referred to our psychiatric clinic to manage biperiden abuse. The patient presented with gait disturbances and lower extremity dystonia since the age of 10. The gait disturbances were characterized by slow, unsteady gait with small, tremulous steps. Initial symptom improvement was observed with scopolamine, an anticholinergic drug, which her brother and aunt had also used for similar complaints. The patient had pre-

viously been hospitalized for depression and a suicide attempt following the birth of her second child at the age of 27. After hospitalization, her depressive symptoms improved, and her level of functioning increased. However, she was readmitted to the hospital due to arm and leg stiffness. Upon evaluation, the patient was diagnosed with drug-induced dystonia and prescribed biperiden. Despite biperiden treatment, the patient's symptoms persisted, although with some functional improvement. Subsequently, the patient resumed using scopolamine, which partially relieved her symptoms and allowed her to maintain her daily routine.

During a hospitalization for depressive symptoms and suicidal ideation, the patient developed stiffness in her extremities, leading to a diagnosis of drug-induced dystonia. Biperiden was prescribed, but dystonic contractions persisted despite the medication, although the severity did not significantly affect her daily activities. Consequently, she took biperiden (10-15 mg/day) for nearly three decades. It is important to note that her depressive symptoms improved after her initial hospitalization, leading to enhanced functioning. However, the prolonged use of biperiden for dystonia management raises concerns regarding the potential development of tolerance, dependence, and adverse effects. Therefore, a comprehensive evaluation of the long-term consequences of biperiden use in the treatment of drug-induced dystonia is essential.

This patient was referred to our university hospital's psychiatric clinic for the management of biperiden abuse. The referral was prompted by the patient's repeated requests for biperiden prescriptions, and the patient had a history of suicide attempts and hospitalizations. Although the patient had a long history of biperiden use, she had stopped taking the medication until recently, when she resumed it. Despite receiving various treatments during previous hospitalizations, the patient had not been prescribed biperiden until her recent request for the drug. Given these circumstances, the patient was admitted to our clinic for diagnostic clarification and the development of an appropriate management plan. The patient's psychiatric history revealed a lack of remission during the illness. On her mental state examination, the patient demonstrated adequate self-care. She was polite and interested in communicating with the interviewer. Her mood

was slightly depressed and she was anxious about the treatment process. She was fully conscious with orientation to time, place and person with adequate attention. There were no problems with immediate, recent or remote memory. The patient showed a coherent and logical thought process, with no signs of thought derailment or flight of ideas. Her speech was articulate and well structured, conveying her thoughts and feelings with clarity. She demonstrated a rich vocabulary and used appropriate grammar and syntax in her communication. In terms of thought content, the patient showed a realistic understanding of her circumstances and acknowledged her concerns about the ongoing treatment process. Her expressions of mild depression and anxiety were accompanied by coherent explanations of the associated emotional experiences. She articulated her worries and anxieties about treatment outcomes, demonstrating insight into her psychological well-being. There were no phobias, obsessions or delusions in her thought content. Additionally, there were no observable perceptual abnormalities, such as hallucinations or illusions. The patient did not report any distortions in sensory experiences or unusual perceptual phenomena during the evaluation.

Overall, the patient's mental state examination revealed a well-organized thought process, coherent speech, and a balanced understanding of her own mental state. Her ability to express herself articulately and reflectively, while providing insight into her emotional experiences, showcased her engagement and capacity for introspection.

During the patient's hospitalization, it was observed that a gradual tapering of biperiden dosage resulted in gait disturbances. A neurological examination was conducted, which revealed bilateral foot dystonia in the absence of any withdrawal symptoms. The patient was referred to the neurology department for further evaluation. The neurology team suspected that the patient's symptoms might be related to dopaminergic pathways, given the presentation of dystonia without any significant abnormalities on magnetic resonance imaging of the brain. As such, the patient was initiated on low-dose levodopa therapy. Notably, the patient demonstrated a significant improvement in symptoms following levodopa administration and completely recovered within a week. The patient reported feeling

better than ever before. Based on these findings, a diagnosis of DRD was confirmed, highlighting the importance of considering DRD as a possible diagnosis in patients presenting with dystonic symptoms, even without a family history.

DISCUSSION AND CONCLUSION

DRD is a relatively uncommon yet clinically significant neurological disorder characterized by childhood or adolescent onset of dystonia that responds to levodopa therapy. Despite its distinctive clinical features and the availability of definitive genetic tests, DRD remains underdiagnosed. Levodopa therapy plays a dual role as both a diagnostic tool and an effective treatment for childhood-onset dystonia, highlighting the importance for clinicians to be knowledgeable about the clinical spectrum of DRD and consider it as a potential differential diagnosis, even in the absence of a family history. Additionally, tetrahydrobiopterin, a co-factor involved in serotonin and norepinephrine synthesis, has been implicated in mood-related effects in DRD. While there are reports of depression in individuals with DRD, the relationship between DRD and mood disorders is not yet fully understood. In our patient's case, dystonia resulting from antidepressant use was initially misdiagnosed as biperiden sensitivity, leading to a delayed diagnosis and treatment (1,2,9).

Moreover, there have been reports of potential misuse of biperiden as an anticholinergic agent, particularly among patients with psychotic disorders who are not using neuroleptics. Biperiden has been found to improve negative psychotic symptoms and inhibit neuroleptic-induced anhedonia, potentially explaining its misuse. Interestingly, biperiden has also shown mood-elevating effects in healthy individuals, although the exact mechanism of its anticholinergic dependence remains unclear (6,8).

This case report presents a patient who had been treated with biperiden for 30 years for undiagnosed symptoms related to dopa-responsive dystonia (DRD), resulting in drug-induced dystonia. The patient did not exhibit signs of addiction, such as craving, withdrawal, seeking behavior, or functional impairment. To our knowledge, this is the first report documenting the long-term use of biperiden for DRD without a de-

finite diagnosis. Initially misdiagnosed with depression, the patient received various antidepressant medications, including fluoxetine and escitalopram, without significant improvement. Following the onset of dystonia, treatment with biperiden resulted in marked symptom improvement. However, the diagnosis of DRD was not established until 30 years later. This case report emphasizes the importance of a comprehensive diagnostic approach in patients presenting with dystonic symptoms, particularly those with a family history of DRD. Genetic testing and personalized medication management can significantly enhance patient outcomes.

Further research is warranted to understand the underlying mechanisms of DRD and to develop effective treatments that address the intricate relationship between mood disorders, dystonia, and pharmacological interventions. The case also raises questions regarding the efficacy and safety of biperiden in managing drug-induced dystonia, necessitating additional research in this area. Current treatments for dystonia have limited effectiveness, underscoring the need for continued investigation into the underlying pathophysiological mechanisms of this condition (6,8).

This case underscores the importance of considering DRD as a potential diagnosis in patients presenting with dystonia, even without a family history. Personalized treatments based on genetic and phenotypic characteristics may offer improved symptom relief and enhance patient outcomes. Furthermore, ongoing research is essential to advance our understanding of the complex relationship between mood disorders, dystonia, and pharmacological interventions.

In conclusion, this case report highlights a situation where the diagnosis of DRD was initially obscured by biperiden dependence. The case emphasizes the broad spectrum of phenotypes associated with DRD, ranging from asymptomatic to severe dystonia and including symptoms of depression and suicidal ideation. Therefore, clinicians must exercise caution when managing patients suspected of having DRD, as early diagnosis and treatment can significantly improve outcomes. Additionally, our findings suggest the need for caution when treating patients with biperiden dependence, as it may mask the underlying diagnosis of DRD and complicate patient management. Further studies are

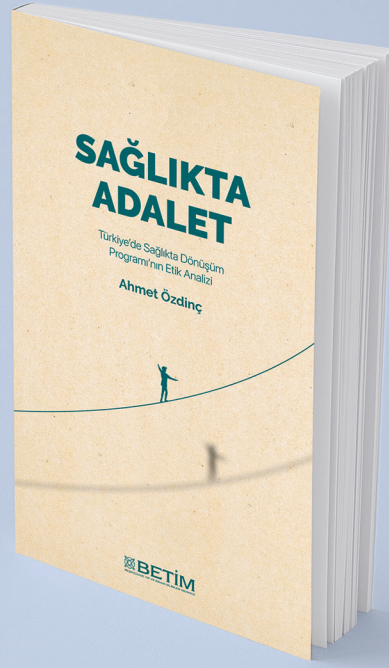
necessary to elucidate the underlying mechanisms of DRD and explore novel therapeutic options that can enhance symptom control and minimize the risks associated with long-term medication use.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The author declares that he has no conflict of interest to disclose. The author also declares that he did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Weissbach A, Pauly MG, Herzog R, et al. Relationship of Genotype, Phenotype, and Treatment in Dopa-Responsive Dystonia: MDSGene Review. *Mov Disord.* 2022;37(2):237-52.
2. Tadic V, Kasten M, Brüggemann N, Stiller S, Hagenah J, Klein C. Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and nonmotor signs. *Arch Neurol.* 2012;69(12):1558-62.
3. Cherian A, Paramasivan NK, Divya KP. Dopa-responsive dystonia, DRD-plus and DRD look-alike: a pragmatic review. *Acta Neurol Belg.* 2021;121(3):613-23.
4. López-Laso E, Sánchez-Raya A, Moriana JA, et al. Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease. *J Neurol.* 2011;258(12):2155-62.
5. Furukawa Y, Kish SJ. Parkinsonism in GTP cyclohydrolase 1-deficient DOPA-responsive dystonia. *Brain.* 2015;138(Pt 5):e351.
6. Kim R, Jeon B, Lee WW. A Systematic Review of Treatment Outcome in Patients with Dopa-responsive Dystonia (DRD) and DRD-Plus. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(5):435-42.
7. Alves Júnior AC, Daker MV, Machado AMC, Luna AS, Valladares Neto DC, Valadares ER. Neuropsychiatric and sleep study in autosomal dominant dopa-responsive dystonia. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;31:100870.
8. Naja WJ, Halaby A. Anticholinergic Use and Misuse in Psychiatry: A Comprehensive and Critical Review. *J Alcohol Drug Depend.* 2017;5(2):1000263.
9. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):839-45.



SAĞLIKTA ADALET

Türkiye'de Sağlıkta Dönüşüm
Programı'nın Etik Analizi

Dr Ahmet Özdiç

Sağlığın sadece bir tıp problemi olarak görülmediği günümüzde, tıp etiği konusu büyük bir önem kazanmıştır. Sosyal güvenlik kapsamında ve devletin kontrolünde yürütülen sağlık hizmetleri, adalet ve etiğin konusu haline gelmiştir. Devlete karşı yükümlülüklerini yerine getiren bireylerin sosyal güvencenin bir parçası olan sağlık taleplerine hukukî bir zemin oluşturulmaktadır. Bu organizasyonda devlet, sağlık hizmetlerini imkânları en iyi şekilde değerlendirip vatandaşlarına dağıtmakla sorumludur. Yine bu zeminde hastalarla hekimlerin hak ve sorumlulukları da devletin güvencesi ve denetimi altındadır. Planlamadan uygulamaya kadar yürütülen bütün faaliyetler, oldukça kapsamlı bir etik tartışmasını da beraberinde getirmiştir.

BETİM KİTAPLIĞI

Physical activity and exercise during pregnancy in Turkey: A narrative review

Türkiye’de gebelik döneminde fiziksel aktivite ve egzersiz: Bir literatür derlemesi



Abstract

It is known that physical activity (PA) in pregnancy is beneficial for both women and fetal health. For the optimal exercise prescription, healthcare professionals interested in obstetrics-gynecology should evaluate women carefully before making any exercise recommendations during pregnancy. If there aren't any contraindications, pregnant women should be encouraged to engage in regular physical activity. This narrative review aimed to determine PA during pregnancy in Turkey. A literature search was performed in the databases. A total of 29 original articles on PA during pregnancy in Turkey were included in this present study. Eighteen studies were chosen from among these articles for analysis. Two studies assessed PA levels in pregnancy with objective/direct methods such as PA monitors and pedometers, and non-objective/indirect methods were used in all 18 studies. Regarding exercise types, the most preferred exercises during pregnancy were walking, breathing exercises, strengthening exercises, and stretching neck muscles. This narrative review revealed that the level of PA participation and the frequency of regular exercise during pregnancy in Turkey is inadequate. More studies are necessary to examine PA participation from various contexts during pregnancy in Turkey to guide interventions for improving maternal health.

Keywords: Exercise; healthy lifestyle; maternal health; pregnancy; pregnant women

Öz

Gebelikte fiziksel aktivitenin (FA) hem kadın hem de fetal sağlık için faydalı olduğu bilinmektedir. Optimal egzersiz reçetesi için kadın doğum-jinekoloji ile ilgilenen sağlık profesyonellerinin gebelikte herhangi bir egzersiz önerisinde bulunmadan önce dikkatli bir değerlendirme yapması gerekir. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa, gebeler düzenli fiziksel aktiviteye teşvik edilmelidir. Bu literatür derlemesinde, Türkiye’de gebelik döneminde FA ve egzersiz düzeyini belirlemek amaçlandı. Çeşitli veri tabanlarında literatür taraması yapıldı. Bu çalışmaya Türkiye’de gebelikte PA ile ilgili toplam 29 orijinal makale dahil edildi. Bu çalışmalardan 18 tanesi analiz edildi. İki çalışmada FA monitörleri ve pedometre gibi objektif/doğrudan yöntemlerle gebelik sırasında FA seviyeleri değerlendirildi ve 18 çalışmanın tümünde objektif olmayan/dolaylı yöntemler kullanıldı. Egzersiz türlerine göre gebelikte en çok tercih edilen egzersizler yürüyüş, nefes egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri ve boyun kaslarını germe egzersizleriydi. Bu derleme, Türkiye’de gebelikte FA katılım düzeyinin ve düzenli egzersiz sıklığının düşük olduğunu ortaya koymuştur. Anne sağlığını iyileştirmeye yönelik müdahalelere rehberlik etmek için Türkiye’de hamilelik sırasında çeşitli bağlamlardan FA katılımını inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Anne sağlığı; egzersiz; gebelik; gebe kadınlar; sağlıklı yaşam tarzı

Dilara Ozen Oruk¹

¹ Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Muğla Sıtkı Koçman University

Received/Geliş : 29.11.2022

Accepted/Kabul: 11.05.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1211698

Corresponding author/Yazışma yazarı

Dilara Özen Oruk

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Muğla, Türkiye,

E-mail: fzt.dilaraozen@gmail.com

ORCID

Dilara Özen Oruk: 0000-0001-8180-2328

INTRODUCTION

Pregnancy is the beginning of a new stage in a woman's life, with all the changes brought. The main reason for the changes in the pregnancy period is to support the pregnant woman to tolerate the changes and adapt to the new situation (1). Pregnancy causes many anatomical and physiological changes in the female body. Blood volume, cardiac output, heart rate, and stroke volume increase in pregnant women. Also, there is a decrease in systemic vascular resistance. Hormonal changes such as increased estrogen and relaxin levels cause an increase in joint laxity (2). Also, the center of gravity of pregnant women moves towards the abdomen. These changes increase lumbar lordosis and posterior tilt of the sacrum, which are often the main causes of low back pain in pregnancy (2, 3). In addition to these changes, progressively increasing fetal pressure causes the risk of urinary incontinence (4).

Pregnancy can be turned into an opportunity to adopt a healthy lifestyle, and exercise is often considered an integral component of it. Exercise is a physical activity (PA) consisting of planned, structured, repetitive body movements and the purpose of improving various components of physical fitness (5). Numerous benefits of regular exercise during pregnancy include higher cardiorespiratory fitness, prevention of urinary incontinence, reduced symptoms of depression and maternal back pain, increased incidence of vaginal birth, and decreased incidence of excessive gestational weight gain, gestational diabetes and hypertension, preeclampsia, premature birth, cesarean birth and, lower birth weight (6-8). Additionally, exercise during pregnancy has potential benefits for fetal health, such as decreased resting fetal heart rate, improvement in the viability of the placenta, and increased amniotic fluid levels (9).

To determine the specific exercise prescription during pregnancy, the PA level should be evaluated most accurately. PA level can be evaluated with objective methods such as accelerometer, pedometer, and PA monitors or non-objective/subjective methods such as exercise diaries and questionnaires. While objective methods give more accurate results, subjective methods are more practical and low-cost. The most used and valid questionnaires in the literature were the Pregnancy Physical Activity Questionnaire (PPAQ)

and the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (10-12).

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Guideline recommends an exercise program that includes moderate-intensity exercise for at least 20–30 minutes per day on most/all days of the week if there is no medical reason to avoid exercise (5). Particularly safe and beneficial types of exercises such as walking, aerobic exercises, dancing, hydrotherapy, stretching exercises, resistance exercises, and stationary cycling are recommended during pregnancy (6).

To the best of our knowledge, a narrative review about PA during pregnancy in Turkey is not available in the literature. The present study aimed to conduct a narrative literature review on the level of PA during pregnancy in Turkey. PA and exercise were used synonymously to meet the same meaning.

MATERIALS AND METHODS

A literature search was conducted in the databases "PubMed", "Google Scholar", "Web of Science" and "Science Direct". The terms 'Physical activity', 'Exercise', 'Pregnancy', 'Pregnant women', and 'Turkey' were used for search in the literature. Also, searches were performed manually for additional references from retrieved articles. Research articles published in other languages (except English and Turkish), systematic reviews, expert opinions, theses, conference abstracts, and studies whose full texts were not open access were excluded. A total of 29 original articles on PA during pregnancy in Turkey were included in this present study. Of these, 18 studies were considered for the analysis (12-29). The search was performed in April 2022. The flow diagram of the procedure is presented in **Figure 1**. The following information about studies was recorded and shown in Table 1: Year and first author of the article, study design, participant, gestational period, a tool for measurement of PA/Exercise level, and main findings.

RESULTS

Of the 29 articles included in the study, 18 were analyzed for the narrative review (Figure 1). Two studies assessed PA levels during pregnancy with objective/

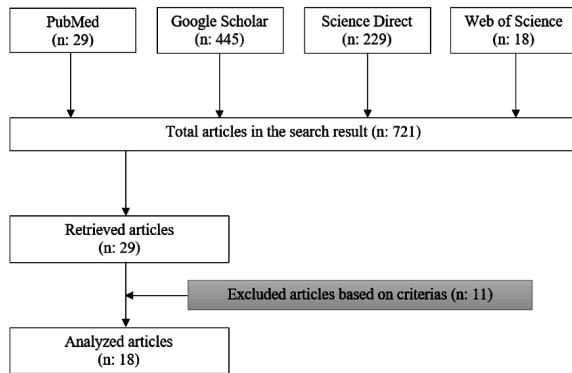


Figure 1. Flow diagram

direct methods such as PA monitors and pedometers (12, 20), and non-objective/indirect methods were used in all 18 studies. Four studies include the PPAQ (12, 13, 20, 21), and 17 studies used surveys or questionnaires (Health-Promoting Lifestyle Profile II (HPLP-II), International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF), Kaiser Physical Activity Survey (KPAS), exercise diaries or interviews) (Table 1) (12-20, 22-29).

Of the analyzed studies, 10 were cross-sectional studies (15, 17-19, 21-23, 27-29), four were validity and reliability studies (12, 13, 20, 25), three were randomized controlled trials (14, 24, 26) and one was a case-control study (16). Most studies focused on all trimesters of pregnancy (12, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 25, 27-29), and the other seven studies involved several gestational weeks of pregnancy (13, 14, 17, 19, 22, 24, 26).

Levels of PA participation during pregnancy were generally low. Başbuğ et al. defined a sufficient PA level as more than three days in a week – at least 30 minutes of exercise. In their study, it was reported that 24.8% of the intervention group had sufficient PA levels. Also, the study showed that the frequency of regular exercise for pregnant women was quite low, and only 20.43% of the pregnant women were exercising (16). Similarly, many studies reported low PA levels in pregnancy (12-15, 17-23, 26, 28).

One study found that moderate (600-3000 metabolic equivalent (MET)-min/week) and severe (>3000 MET-min/week) PA during pregnancy significantly increased the energy levels and quality of life of pregnant women and reduced social isolation. Also, it was reported that pregnant women who performed moderate PA

had a better quality of life than those performing low-level PA (28). Regarding exercise types, it was found that the most preferred exercises during pregnancy of the participants were walking (61.8%), breathing exercises (11.8%), strengthening exercises (23.5%), and stretching neck muscles (2.6%) (15, 17, 27).

Balsak et al. investigated the knowledge and behavior of pregnant women living in the Aegean region. They reported that a significant percentage of the participants (72.1%) had no sufficient information about pregnancy exercises. The people who provided information about exercise were mostly healthcare professionals (45.2%) (15).

Bilgin et al. investigated perceptions of PA in Turkish pregnant women. They found that the first three reasons for preventing exercise during pregnancy were the distance of exercise facilities (60.4%), facilities that were not suitable for pregnant women (56.5%), and the insufficient number of exercise facilities (55.3%), respectively (17).

DISCUSSION AND CONCLUSION

In this narrative review, we determined the level of PA or exercise participation during pregnancy in Turkey, primarily. Besides, types and intensity of PA, factors preventing PA, reasons for low PA levels, and opinions about PA were also mentioned in it. We found that the PA levels of pregnant women were low. In addition, this review showed insufficient knowledge levels about exercise benefits among pregnant women in Turkey.

While PA during pregnancy is beneficial and safe, it also increases the mother's and baby's health. Regular PA contributes positively to the physical and mental health of pregnant women. It is known that as pregnancy progresses, the level of PA usually decreases. Nevertheless, it is essential to keep exercising for both the health of the mother and baby (30).

Most of the studies reported low levels of PA during pregnancy in Turkey (12-15, 17-23, 26, 28). According to guidelines ("ACOG Committee" 2020), it can be said that the PA levels of the participants in Turkey were quite low (5). The participants' regular exercise rate ranged from 6.9% to 40.1 (15, 28). This finding is in line with other studies that use varied methodologies and tools for assessing PA and are conducted

Table 1. Characteristics of reviewed studies.

First author, Year	Design	Participants	Gestational Period	Measurement of PA/ Exercise Level	Main Findings
Aşcı et al., 2016	RCT*	Total 90 participants, 45 in the control group (mean age: 24.28±4.15) and 45 in the intervention group (mean age: 24.31±4.22)	12-15 weeks	Health Promoting Lifestyle Profile II (HPLP-II)	<ul style="list-style-type: none"> Lifestyle interventions including physical activity improve the lifestyle behaviors during pregnancy and increase the appropriate gestational weight gain for pre-pregnancy body mass index, but it has a limited effect in terms of improving dietary habits.
Aydın et al., 2019	Validity-reliability	1st measurement 120, 2nd measurement 74 participants aged 24-44	24-28 weeks	The Pregnancy Physical Activity Questionnaire (PPAQ) International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF)	<ul style="list-style-type: none"> Evaluation of the physical activity in diabetic pregnant women may contribute to gaining a better understanding of the role of physical activity during treatment.
Balsak et al., 2007	Cross-sectional	526 participants aged 15-44	All	A questionnaire form	<ul style="list-style-type: none"> It was determined that 59.9% of pregnant women did not exercise during pregnancy. Most of the pregnant women who exercised were doing walking exercises. The knowledge of pregnant women in the Aegean region about pregnancy exercises should be improved by health care providers.
Başbuğ et al., 2018	Case-control	262 participants	All	A questionnaire form	<ul style="list-style-type: none"> The frequency of regular exercise for pregnant women was quite low and only 20.43% of them were exercising. Most pregnant women believed in the benefit of exercise and agreed that exercise improves muscle strength, reduces stress and tension, and is useful in regulating body functions.
Bilgin et al., 2020	Cross-sectional	331 participants aged 18-45	>20 weeks	A questionnaire form and the Exercise Benefit and Obstacle Scale	<ul style="list-style-type: none"> The first three factors that prevented exercise were the distance of exercise facilities, lack of exercise programs for pregnant women, and the insufficient number of exercise facilities.
Çelenay et al., 2021	Validity-reliability	253 participants aged >18	All	A questionnaire form	<ul style="list-style-type: none"> The Exercise Attitude Scale-Turkish for pregnant women is a valid and reliable measurement tool for evaluating the exercise attitude. Using the scale might help to plan an appropriate exercise program and to maintain exercise adherence for pregnant.
Çelik et al., 2018	Cross-sectional	239 participants (mean age: 30.81±4.59)	All	IPAQ-SF	<ul style="list-style-type: none"> Women should be monitored for their BMI and weight in the postpartum period and during pregnancy. Health professionals should provide education on regular exercise and healthy nutrition prevent to obesity and its consequences.
Çınar et al., 2017	Cross-sectional	211 participants aged >18	>20 weeks	A questionnaire form	<ul style="list-style-type: none"> Pregnant women with positive health behaviors during pregnancy feel less fatigue and positively affect prenatal attachment.
Çırak et al., 2015	Validity-reliability	204 participants aged 18-40	All	PPAQ Pedometer International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)	<ul style="list-style-type: none"> The total activity scores of Turkish pregnant women were higher than those in America, Canada, and Vietnam. The most significant higher activity score was for household/caregiving activities. The translated and cross-culturally adapted form of the Turkish PPAQ may provide an important perspective for preventing pregnancy complications and maintaining a healthy life for both the mother and baby.
Kostanoğlu et al., 2019	Cross-sectional	104 participants (mean age: 30.80±5.36)	All 1st trimester: (17.3%) 2nd trimester (26%) 3rd trimester (56.7%)	PPAQ	<ul style="list-style-type: none"> Physical activity levels didn't change according to trimesters. Quality of sleep decreases and in relation to this the quality of life is negatively affected as pregnancy progresses.

Ölmez et al., 2015	Cross-sectional	100 participants aged 16-42	5-40 weeks	A questionnaire form	<ul style="list-style-type: none"> Regarding sleep quality, there weren't any differences between pregnant women who do regular exercise and who do not. When the patients were compared in terms of sleepiness scale scores, there were no significant differences between the individuals doing regular exercise and not doing regular exercise. 13% of the participants were exercising regularly.
Özcan et al., 2015	Cross-sectional	256 participants aged 17-41	All	A questionnaire form	<ul style="list-style-type: none"> 25.8% of the participants were exercising regularly. The authors suggested that women may view exercise during pregnancy as negative health behavior.
Özdemir et al., 2015	RCT	Total of 96 participants, 48 in the control group (mean age: 30.10±4.26) and 48 in the intervention group (mean age: 29.15±5.39)	20-35 weeks	Exercise diary	<ul style="list-style-type: none"> Regular exercises during pregnancy may promote improved functional status. An effective health counseling and an exercise program easily initiated by a health professional may show rapid effects by motivating pregnant women to exercise.
Uğurlu et al., 2021	RCT	Total of 100 participants aged 18-40, 53 in the control group and 47 in the intervention group	12-20 weeks	HPLP-II	<ul style="list-style-type: none"> Education and counseling about preeclampsia had a statistically significant effect on healthy lifestyle behaviors. A preeclampsia education and counseling program could help to develop healthy lifestyle behaviors in pregnant women at risk of preeclampsia.
Üzelpasacı et al., 2019	Validity-reliability	151 participants (mean age: 29.3±5.0)	All 1st trimester: (11.3%) 2nd trimester (33.7%) 3rd trimester (55%)	Kaiser Physical Activity Survey (KPAS) PPAQ Physical Activity Monitor	<ul style="list-style-type: none"> A physical activity and exercise program specific to each pregnant woman could be recommended to gain benefit from the positive effects of physical activity during pregnancy. The use of the KPAS in Turkish pregnant women will provide an important perspective for clinicians working in this area to prevent complications of pregnancy and maintain a healthy life for both mother and baby.
Yalçın et al., 2013	Cross-sectional	126 participants aged 15-44	All	A questionnaire form	<ul style="list-style-type: none"> It was seen that the pregnant women have knowledge about the exercises performed during pregnancy, but they do not have sufficient and true knowledge about the exercises performed during pregnancy.
Yıldırım et al., 2020	Cross-sectional	347 participants aged 16-43	All 1st trimester: (9.2%) 2nd trimester (30.8%) 3rd trimester (60%)	IPAQ-SF	<ul style="list-style-type: none"> Physical activity at low (<600 MET-min/week) and moderate (600-3000 MET-min/week) levels in pregnant reduce anxiety and activities such as lifting light weights, dancing, cycling at normal speed, and at least 30 minutes of walking per day, on at least 5 days of the week (495 MET-min/week) may be recommended for pregnant women. Moderate (600-3000 MET-min/week) and severe (>3000 MET-min/week) physical activity during pregnancy significantly increased the energy levels of pregnant women as the pregnancy week progressed. Moderate and severe physical activity during pregnancy reduced social isolation significantly as the pregnancy week progressed. Moderate and severe physical activity during pregnancy significantly increased the quality of life of pregnant women. Physicians should tell pregnant women about the benefits of physical activity and recommend physical activity for the mother's and baby's health.
Yuvacı et al., 2019	Cross-sectional	163 participants (mean age: 29.15±6.14)	All 1st trimester: (15.8%) 2nd trimester (35.3%) 3rd trimester (48.9%)	A questionnaire form	<ul style="list-style-type: none"> Women use exercise to cope with psychiatric symptoms during pregnancy and the postpartum period.

RCT: Randomized controlled trial, MET: Metabolic equivalent, IPAQ-SF: International Physical Activity Questionnaire-Short Form, PPAQ: The Pregnancy Physical Activity Questionnaire, HPLP-II: Health Promoting Lifestyle Profile II

in different countries (31-33). The reason for the low exercise rate for pregnant women may be due to social and cultural reasons, education level, and religious beliefs in Turkey (15).

There are different opinions in the literature regarding the PA level across trimesters. Most studies reported that the PA level decreases with the progression of pregnancy, especially due to physical impediments in the third trimester (34-36). In contrast to these, Kostanoğlu et al. reported that PA levels did not change according to trimesters. This difference may be caused by the socio-cultural levels of pregnant women, whether PA is recommended by health professionals during pregnancy, whether women are physically active before pregnancy, and cultural behavior differences (21). On the other hand, Yildirim et al. found that pregnant women performed very low PA during the first trimester compared to the other trimesters. They emphasized that the PA level may be low due to pregnancy-related discomforts such as malaise, fatigue, nausea, vomiting, and the desire to protect the fetus safely. Also, this study found that the PA level was the highest in the second trimester. This may be caused by the reduction of symptoms of pregnancy and adapting to the pregnancy (28).

Walking has been reported as the most preferred exercise among pregnant women in many studies in the literature (8, 37, 38). Also, in the reviewed studies, the exercise preference of the participants was mostly walking. Otherwise, the most preferred exercises by Turkish pregnant women during pregnancy were breathing exercises, strengthening exercises, and stretching the neck muscles (15, 17, 27). The types of PA participation in pregnancy showed variety across studies and the majority of pregnant women in Turkey participated in Household/caregiving activities (13, 20, 21).

To effectively promote pregnant women to exercise, it is crucial to identify exercise barriers and facilitators. The findings of this research indicate that pregnant women in Turkey mainly do not participate in PA because of the distance and/or the small number of exercise facilities, and facilities were not suitable for pregnant women (17). Many studies reported that the most common barriers of exercise in pregnancy were lack of motivation-energy, lack of time, financial insufficiency, pregnancy symptoms, and fatigue (39, 40). Other studies found that factors such as education, in-

come level, age, and the number of children influence this situation (41, 42). Also, lack of knowledge about exercise was one of the most important barriers. Consistent with the literature, some of the studies reported low maternal knowledge of the benefits of PA during pregnancy (15, 17, 27). While the people who provided information about exercise were mostly healthcare professionals; also books, written and visual media, the internet, and close circle were the sources for pregnant women to get information about exercise (27). Pregnant women should be informed about how to exercise safely and PA recommendations during pregnancy. It is known that pregnant women with higher education levels had higher levels of knowledge about exercise (15, 27). Interventions to educate women with lower education are important to encourage women to participate in prenatal activities.

Lifestyle interventions may be effective in maintaining the PA levels of pregnant women, even in late pregnancy (43). Aşçı et al. indicated that lifestyle interventions that focused on a healthy lifestyle, nutrition, PA, and weight follow-up improve lifestyle behaviors during pregnancy and increase the appropriate gestational weight gain for pre-pregnancy body mass index. However, it has a limited effect in terms of improving dietary habits (14). Health professionals play a key role in managing optimal weight gain during pregnancy by promoting the maintenance of a healthy lifestyle, and they should provide education on regular exercise and healthy nutrition to prevent obesity etc. (18).

Limitations - Strengths

Several limitations of this study should be considered when interpreting the findings. Firstly, only studies published in English and Turkish languages are included in the research. Secondly, it was performed a literature search in only four databases. Another limitation is that during this narrative, methodologies used to evaluate PA in reviewed articles are heterogeneous, and findings differ between studies due to reported PA results. Lastly, most of the studies used indirect measures of PA rather than objective ones. Therefore, the results should be interpreted cautiously and should not be generalized. Despite these limitations, this narrative review has its strengths. To the best of our knowledge, this is the first narrative review to comprehensively

assess PA participation from various contexts during pregnancy in Turkey. This review provides quantitative and qualitative information on the level of PA and its types, intensity, prevention factors, and opinions.

Although pregnancy is seen as a challenging period, it is in the hands of pregnant women to turn this period into an opportunity. Pregnancy can also serve as a motivation to start exercising for those who are not used to it. Regular exercise can help to cope with the physical changes of pregnancy and build resilience for the challenges ahead. Women in our country may have the misconception that: I am pregnant, I should not move a lot. The way to break this prejudice is through education and awareness-raising. One of the best ways to achieve this is for health professionals to address this issue. By raising awareness about the benefits of exercise for maternal and fetal health, and supporting and motivating the expectant mother, the first steps can be taken towards an exercise habit. It is important to provide an education program that includes these components to expectant mothers within the scope of general health services.

This narrative review revealed that the level of PA participation and the frequency of regular exercise during pregnancy in Turkey is inadequate. Regular PA contributes positively to the mental and physical health of pregnant women. Nevertheless, it is important to exercise for the health of both mother and baby. Further research is required to understand better the factors contributing to low PA participation rates during pregnancy in Turkey and to develop effective interventions to promote physical activity among pregnant women.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The author declares that she has no conflict of interest to disclose. The author also declares that she did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Sızlan A, Kurt E. Gebelik Fizyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci.* 2007;3(32):1-7.
2. Kader M, Naim-Shuchana S. Physical activity and exercise during pregnancy. *Eur J Physiother.* 2014;16(1):2-9.
3. Wu W-H, Meijer OG, Uegaki K, et al. Pregnancy-related pelvic girdle pain (PPP), I: Terminology, clinical presen-

4. Hunskaar S, Burgio K, Clark A, et al. Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) incontinence and pelvic organ prolapse (POP). *Incontinence.* 2005;1:255-312.
5. ACOG Committee. Opinion no. 804: exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol.* 2020;135:178-88.
6. Berghella V, Saccone G. Exercise in pregnancy! *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):335-7.
7. Gregg VH, Ferguson JE. Exercise in pregnancy. *Clin Sports Med.* 2017;36(4):741-52.
8. Nascimento SL, Surita FG, Cecatti JG. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(6):387-94.
9. Prather H, Spitznagle T, Hunt D. Benefits of exercise during pregnancy. *PM R.* 2012;4(11):845-50.
10. Evenson KR, Chasan-Taber L, Symons Downs D, Pearce EE. Review of self-reported physical activity assessments for pregnancy: summary of the evidence for validity and reliability. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(5):479-94.
11. Lee J-H, Park JH, Kim Y-J. Sensitivity of the accelerometer as a measurement tool for upper extremity movement by stroke patients: a comparison with the action research arm test. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(4):1053-4.
12. Uzelpasaci E, Akbayrak T, Özgül S, et al. The Reliability and Validity of the Turkish Kaiser Physical Activity Survey for Pregnant Women. *J Phys Act Health.* 2019;16(11):962-7.
13. Adanaş Aydın G, Taşan HA, Tarhan N, et al. Reliability and validity of Turkish version of pregnancy physical activity questionnaire (PPAQ) in patients with gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(2):176-181.
14. Aşçı Ö, Rathfisch G. Effect of lifestyle interventions of pregnant women on their dietary habits, lifestyle behaviors, and weight gain: a randomized controlled trial. *J Health Popul Nutr.* 2016;35(1):1-9.
15. Balsak D, Yildirim Y, Avcı ME, et al. Ege bölgesinde yaşayan gebe kadınların gebelik egzersizleri hakkındaki bilgi ve davranışlarının incelenmesi. *Balkan Med J.* 2007;2007(3):200-4.
16. Başbuğ A, Sönmez Cİ, Kaya AE, Yildirim E. Gestasyonel diyabet taramasında karşılaşılan önemli bir problem: Gebeler neden oral glukoz tolerans testi yaptırmak istemiyor? *Konuralp Med J.* 2018;10(2):144-8.
17. Bilgin Z, Yılmaz Esencan T. Perception of physical exercise in Turkish pregnant women and affecting factors. *Eur J Physiother.* 2022;24(2):97-103.
18. Celik N, Atan SU. Investigation of factors affecting post-

- partum maternal weight retention: A cross-sectional study. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(11):1578-83.
19. Cinar N, Caka SY, Topal S, Yuvaci HU, Erkorkmaz U. The relation of health-related practices of pregnant women, fatigue and prenatal attachment. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017;27:693-8.
 20. Çırak Y, Yılmaz GD, Demir YP, Dalkılıç M, Yaman S. Pregnancy physical activity questionnaire (PPAQ): reliability and validity of Turkish version. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(12):3703-9.
 21. Kostanoğlu A, Manzak A, Sahin A. The Effect of Physical Activity Level and Sleep Quality on Quality of Life in Pregnant Women. *J Turk Sleep Med.* 2019;6:80-7.
 22. Ölmez S, Ketten HS, Kardaş S, et al. Factors affecting general sleep pattern and quality of sleep in pregnant women. *Turk J Obstet Gynecol.* 2015;12(1):1-5.
 23. Özcan S, Duyan V. Fetal health locus of control in a sample of pregnant Turkish women. *Turk J Med Sci.* 2015;45(3):714-22.
 24. Ozdemir S, Bebis H, Ortabag T, Acikel C. Evaluation of the efficacy of an exercise program for pregnant women with low back and pelvic pain: a prospective randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2015;71(8):1926-39.
 25. Toprak Celenay S, Calik Var E, Ozer Kaya D. Development of an exercise attitude scale in Turkish for pregnant women: validity and reliability. *Women Health.* 2021;61(9):854-66.
 26. Ugurlu M, Yavan T, Karasahin KE. The Effect of an Education and Counseling Program on Maternal/Neonatal Outcomes in Pregnant Women at Risk of Preeclampsia. *P R Health Sci J.* 2021;40(3):127-35.
 27. Yalçın H, Tekin M. Assessing the knowledge level of pregnant women in Karaman about the exercises during pregnancy. *J Hum Sci.* 2013;10(1):24-33.
 28. Yıldırım Dİ, Balcı Ş, Güneç O, Eryılmaz MA. Effect of physical activity on health-related quality of life and depression anxiety in pregnancy. *Cukurova Med J.* 2020;45(2):547-55.
 29. Yuvaci HU, Yazici E, Yazici AB, Cevrioglu S. How often do women use non-drug treatment methods for psychiatric symptoms during pregnancy and postpartum periods?. *Ment Illn.* 2019;11(1):7988.
 30. Szumilewicz A. Who and how should prescribe and conduct exercise programs for pregnant women? Recommendation based on the European educational standards for pregnancy and postnatal exercise specialists. *Dev Period Med.* 2018;22(2):107-112.
 31. Gaston A, Cramp A. Exercise during pregnancy: a review of patterns and determinants. *J Sci Med Sport.* 2011;14(4):299-305.
 32. Okafor UB, Goon DT. Physical activity and exercise during pregnancy in Africa: a review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):732.
 33. Zhang Y, Dong S, Zuo J, Hu X, Zhang H, Zhao Y. Physical activity level of urban pregnant women in Tianjin, China: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2014;9(10):e109624.
 34. Guelinckx I, Devlieger R, Mullie P, Vansant G. Effect of lifestyle intervention on dietary habits, physical activity, and gestational weight gain in obese pregnant women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(2):373-80.
 35. Lawan A, Awotidebe AW, Oyeyemi AL, Rufa'i AA, Oyeyemi AY. Relationship between Physical Activity and Health Related Quality of Life among Pregnant Women. *Afr J Reprod Health.* 2018;22(3):80-9.
 36. Santos PC, Abreu S, Moreira C, et al. Physical Activity Patterns During Pregnancy in a Sample of Portuguese Women: A Longitudinal Prospective Study. *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18(3):e22455.
 37. Evenson KR, Moos MK, Carrier K, Siega-Riz AM. Perceived barriers to physical activity among pregnant women. *Matern Child Health J.* 2009;13(3):364-75.
 38. Guelfi KJ, Wang C, Dimmock JA, Jackson B, Newnham JP, Yang H. A comparison of beliefs about exercise during pregnancy between Chinese and Australian pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:345.
 39. Marquez DX, Bustamante EE, Bock BC, Markenson G, Tovar A, Chasan-Taber L. Perspectives of Latina and non-Latina white women on barriers and facilitators to exercise in pregnancy. *Women Health.* 2009;49(6):505-21.
 40. Connelly M, Brown H, van der Pligt P, Teychenne M. Modifiable barriers to leisure-time physical activity during pregnancy: a qualitative study investigating first time mother's views and experiences. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:100.
 41. Foxcroft KE, Rowlands IJ, Byrne NM, McIntyre HD, Callaway LK; BAMBINO group. Exercise in obese pregnant women: the role of social factors, lifestyle and pregnancy symptoms. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:4.
 42. Jukic A MZ, Evenson KR, Herring AH, Wilcox AJ, Hartmann KE, Daniels JL. Correlates of physical activity at two time points during pregnancy. *J Phys Act Health.* 2012;9(3):325-35.
 43. Sanda B, Vistad I, Sagedal LR, Haakstad LAH, Lohne-Seiler H, Torstveit MK. Effect of a prenatal lifestyle intervention on physical activity level in late pregnancy and the first year postpartum. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188102.

Çocukluk ve ergenlikte cinsiyet disforisi: Güncel yaklaşımlar ve etik sorunlar



Gender dysphoria in childhood and adolescence:
Current approaches and ethical issues

Öz

Cinsiyet disforisi, bir bireyin cinsiyet kimliği ile doğumda kendisine atanan cinsiyet arasındaki tutarsızlıktan kaynaklanan önemli bir rahatsızlığı ifade eder. Çocukluk ve ergenlik çağı cinsiyet disforisi, bu durumu yaşayan gençlerin ihtiyaçlarına nasıl yanıt vermemiz gerektiğine dair önemli etik soruları gündeme getiren karmaşık ve zorlu bir konudur. Şu anda tıp uzmanları arasında cinsiyet disforik çocukları ve ergenleri tedavi etmek için en uygun yaklaşım konusunda bir fikir birliği yoktur. Cinsiyet disforisine yönelik daha önceki yaklaşımlar, cinsiyet ifadesindeki farklılıkları psikososyal nedenlere atfetme eğilimindeyken, son araştırmalar, cinsiyet disforisinin gelişimsel seyrinin, biyolojik faktörlerle etkileşime giren çok sayıda psikososyal faktörden etkilendiğini savunmaktadır. Bu şekilde, bazı profesyoneller ve Hollanda modeli, cinsiyetin onaylanmasını teşvik etmek ve psikolojik sıkıntı riskini azaltmak için erken müdahaleyi savunurken, diğerleri tıbbi müdahale yerine cinsiyet kimliğinin keşfedilmesine öncelik veren daha temkinli bir yaklaşım önermektedir. Güncel tedavi önerileri ve Hollanda modeli, cinsiyet disforisi ile ilgili etik sorunlara çözümler üretmediği gibi çocuğun üstün yararı, yararlı olma ve zarar vermeme ilkeleri ile çelişen yeni problemler ortaya çıkarmaktadır. Bu makalede, cinsiyet disforik çocuk ve ergenlerin tedavisini çevreleyen klinik ve etik hususları eleştirel bir şekilde inceleyeceğiz ve farklı yaklaşımların potansiyel risklerini ve faydalarını tartışacağız.

Anahtar Sözcükler: Cinsiyet disforisi; çocukluk; ergenlik; etik; tedavi

Abstract

Gender dysphoria refers to a significant discomfort that results from a discrepancy between an individual's gender identity and the gender assigned to them at birth. Gender dysphoria in childhood and adolescence is a complex and challenging issue, which raises important ethical questions about how we should respond to the needs of young people experiencing this condition. There is currently no consensus among medical professionals on the optimal approach for treating gender dysphoric children and adolescents. While earlier approaches to gender dysphoria tended to attribute differences in gender expression to psychosocial causes, recent studies suggest that the developmental course of gender dysphoria is influenced by multiple psychosocial factors that interact with biological factors. In this way, some professionals and the Dutch model advocate for early intervention to promote gender affirmation and reduce the risk of psychological distress, while others recommend a more cautious approach that prioritizes the discovery of gender identity over medical intervention. However, both current treatment recommendations and the Dutch model raise ethical concerns related to gender dysphoria, as they may conflict with the principles of the best interest of the child, being beneficial and not causing harm. In this article, we will critically examine the clinical and ethical considerations surrounding the treatment of gender dysphoric children and adolescents, and discuss the potential risks and benefits of different approaches.

Keywords: Adolescence; gender dysphoria; childhood; ethics; treatment

Adem Az¹,
Muhammet İhsan Karaman²

¹ İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Tıp Tarihi ve Etik Doktora Programı

² İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

Geliş/Received : 09.04.2023
Kabul/Accepted: 01.06.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1279878

Corresponding author/Yazışma yazarı

Adem Az

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul
E-posta: adem.aaz@gmail.com

ORCID

Adem Az: 0000-0002-7204-6185
M. İhsan Karaman: 0000-0001-5700-0835

GİRİŞ

Geleneksel cinsiyet (*sex*) kavramı kadın ve erkek arasındaki genotipik ve fenotipik farklılıkları temel almaktadır. Bu kavram, doğumda hekim veya ebe tarafından dış genital organlara dayalı olarak cinsiyet tayinini ifade etmekte ve bebeğin cinsiyetini başka bir derecelendirme yapmadan erkek veya kadın olarak tanımlamaktadır. Biyolojik cinsiyet (*sex*) esnek olmayan bir sınıflandırma olup, bu kavramda “biraz erkek” veya “biraz kadın” gibi alt başlıklar yoktur (1). Türkçeye “toplumsal cinsiyet” olarak çevrilen “gender” kavramı ise 1955 yılında John Money tarafından cinsiyet (*sex*) davranışının üzerindeki sosyal etkiyi belirtmek için kullanılmıştır (2). Cinsiyete atıfta bulunmak için “gender” kelimesinin kullanımı, son yıllarda daha da yaygınlaşmış ve biyolojik cinsiyet terimi büyük ölçüde bir kenara itilmiştir (3). *Gender*, belirli bir toplumda kadın veya erkek olmakla ilişkilendirilen sosyal ve kültürel rolleri, davranışları ve beklentileri tanımlar (4). Toplumsal cinsiyet teorisine göre *gender* mutlaka biyolojik cinsiyetten etkilenmek zorunda değildir (5). Biyolojik cinsiyet tipik olarak ikili (kadın ve erkek) bir tanımlı içerirken; *gender* daha akışkandır ve geleneksel cinsiyet rollerine veya beklentilerine uymayabilecek çok çeşitli kimlik ifadelerini kapsamaktadır (6).

Cinsiyet disforisi, kişinin cinsiyet kimliği (*gender*) ile doğumda atanan cinsiyeti (*sex*) arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanan önemli bir rahatsızlık deneyimidir (7). Çocukluk ve ergenlik çağı cinsiyet disforisi, bu durumu yaşayan gençlerin ihtiyaçlarına nasıl yanıt vermemiz gerektiğine dair önemli etik soruları gündeme getiren karmaşık ve zorlu bir konudur. Şu anda tıp uzmanları arasında cinsiyet disforik çocuklar ve ergenler için en iyi yaklaşım şekli konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı profesyoneller, cinsiyetin onaylanmasını desteklemek ve psikolojik sıkıntı riskini azaltmak için erken müdahaleyi savunurken (8), diğerleri tıbbi müdahaleden ziyade cinsiyet kimliğinin keşfedilmesine öncelik veren daha temkinli bir yaklaşımı önermektedir (9). Bu makalede, cinsiyet disforik çocuk ve ergenlerin tedavisini çevreleyen klinik ve etik hususları eleştirel bir şekilde inceleyerek, farklı yaklaşımların potansiyel risklerini ve faydalarını tartışmayı amaçlamaktayız.

CİNSİYET DİSFORİSİ KAVRAMININ DOĞUŞU

Disfori, mutsuz, huzursuz veya tatminsiz hissetme durumunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Üzüntü, kaygı, depresyon ve sinirlilik gibi bir dizi duyguya atıfta bulunabilir. Bununla birlikte kişinin kendi bedeni veya kimliği üzerinde duyduğu rahatsızlık duygusunu da içerebilir. Cinsiyet disforisi ise, bir kişinin, doğumda tayin edilen cinsiyetle uyumlu olmayan; cinsiyet kimliğiyle ilgili önemli sıkıntı veya rahatsızlık yaşadığı bir durumu ifade eder (9). DSM-V (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*)’ten önce, cinsiyet disforisi ile ifade edilen durumlar, “cinsiyet kimliği bozukluğu” başlığı altında tanımlanıyordu. DSM-IV, cinsiyet kimliği bozukluğunu, kişinin kendisine atanan cinsiyet hakkında kalıcı ve yoğun bir sıkıntıya eşlik eden, karşı cins olarak muamele görme arzusuyla karakterize edilen ruhsal bozukluk olarak tanımlamıştır (10). Bu tanım, transseksüalizmi açık şekilde patolojik bir durum olarak ifade etmektedir. Aynı paralellikte ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems / Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması*)’da bu durum, “transseksüalizm” ya da “çocukların cinsiyet kimliği bozukluğu” başlığı altında sınıflandırılmakta idi. Daha sonraları, DSM-IV cinsiyet kimliğini patolojikleştirmek ve trans bireylere yönelik damgalamayı sürdürmekle eleştirilmiştir (11). Bunun üzerine DSM-V yeni bir cinsiyet hoşnutsuzluğu tanımı getirir. DSM-V’in cinsiyet disforisi tanımı, cinsiyet hoşnutsuzluğunun bireyin cinsiyet kimliğinin bir bozukluğu olmadığını, daha çok cinsiyet kimliği ile doğumda atanan cinsiyet arasındaki uyumsuzlukla ilgili bir sıkıntı olduğunu kabul etmektedir (6). DSM-V’in cinsiyet hoşnutsuzluğu tanımı, trans bireylerin daha fazla kabul görmesi ve anlaşılmasına yönelik daha geniş bir toplumsal değişime işaret etmektedir.

Tanımlar arasındaki bu değişim tedavi tarafında ve klinik yaklaşımda da ciddi bir paradigma değişimine neden olmuştur. ICD-11, ICD-10’un “transseksüalizm” ve “çocukların cinsiyet kimliği bozukluğu” kategorilerini sırasıyla “ergenlik ve yetişkinliğin cinsiyet uyumsuzluğu” ve “çocukluğun cinsiyet uyumsuzluğu” kategorileri ile değiştirerek cinsiyet kimliğiyle ilgili

sağlığı yeniden tanımlamıştır (12, 13). Ayrıca, cinsiyet uyumsuzluğu tanısı “zihinsel ve davranışsal bozukluklar” bölümünden “cinsel sağlıkla ilgili durumlar” bölümüne taşınmıştır (12, 13). Bu, trans-ilişkili kimliklerin akıl sağlığının bozuk olduğu durumlar olmadığını ve onları bu şekilde sınıflandırmanın damgalamaya neden olabileceğine dair güncel yaklaşımı yansıtmaktadır. DSM-V ve ICD-11 uluslararası tanı ve tedavi kılavuzlarıdır ve ülkemiz de dahil dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kılavuzlar, hastalıkların tanımlarını ve sınıflandırmalarını belirlediği için, Türkiye dahil pek çok ülkede sağlık hukuku ve mevzuatı bu kılavuzlara uygun olarak düzenlenmektedir. Bu nedenle her iki rehberi içeren bu köklü değişiklik rehberleri kendi sağlık sistemi içerisinde uygulayan tüm ülkelerde bir paradigma ve yaklaşım değişikliğine neden olmaktadır.

KLİNİK DURUM VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

DSM-V öncesinde *cinsiyet disforisi* zihinsel rahatsızlıklar kategorisi altında yer alıyordu. Haliyle geçmişte cinsiyet disforisi ile ilgili tıbbi müdahaleler; zihni, bedenle hizalamaya odaklanmakta idi. Günümüzde ise ideoloji, artık zihnin doğru olduğunu ve beden oryantasyonunun sağlanması gerektiğini savunmaktadır (14). Doğal olarak tedavi modaliteleri de bu yönde değişti. Güncel yaklaşımda tanı ve tedavi algoritmalarındaki genel akım *transseksüel* olmanın normal bir değişken olduğunu kabul ettiğinden, tedavi algoritmalarında, cinsiyet disforisini onaylayıcı terapiler önerilirken; zihin oryantasyonunu sağlamaya yönelik onarıcı tedaviler ise yasaklanmaktadır (15–18).

Çocuk ve ergenlikte cinsiyet disforisi tedavileri temelde iki alt başlıkta ele alınmaktadır: Psikolojik müdahaleler ve fenotipik müdahaleler. Çocuklarda ve ergenlerde cinsiyet disforisi tedavisi için en sık kullanılan protokol Endokrin Topluluğu ve Dünya Transseksüel Sağlık Profesyonele Birliği (*World Professional Association for Transgender Health*)'nin Bakım Standardı kılavuzlarına dayanan *Hollanda modelidir* (19). Bu kılavuzlarda genel kabul gören psikolojik müdahale; *onaylayıcı terapidir*. Onaylayıcı terapi cinsiyet kimliği ve vücut uyumuna odaklanır ve çocuğun kendisini tanımasını sağlayarak cinsiyet disforisini aktif olarak teşvik eder (17–20). Bu yaklaşımın temel dayanağı,

cinsiyet çeşitliliğinin düzeltilmesi gereken bir ruhsal ve zihinsel bir hastalık olmadığıdır.

Steensma ve ark.'a göre cinsiyet disforili çoğu çocuk için disforinin ilerleyen yaşlarda kalıcı olup olmayacağı 10-13 yaşları arasında belirlenmektedir (21). Ek olarak, 10 farklı prospektif takip çalışmasından elde edilen kanıtlar, cinsiyet disforili çocukların yaklaşık %80'inde disforinin ergenlikle birlikte gerilediğini göstermektedir (22). Bu bağlamda *bekle ve gör* terapisi çocuk büyüdükçe cinsiyet kimliğinin değişip değişmeyeceğini görmek için beklemeyi önerir (20). *Onarıcı terapi* ise; transseksüel kimliği iyileştirebileceğini ve zihni, bedene göre oryante edebileceğini iddia eder (23). Bekle ve gör yaklaşımı ile onarıcı terapiler, cinsiyetin ikili (kadın ve erkek) olduğunu varsayar; cinsiyet çeşitliliğini ve akışkanlığını hastalıklı hale getirir (18). Bu nedenle, bekle ve gör yaklaşımı ile onarıcı terapiler Hollanda modelinde önerilmeyen veya potansiyel olarak zararlı yaklaşımlar arasında sayılmaktadır (18, 19).

Fenotipik müdahaleler; hormonal terapi ve cerrahi müdahaleler olarak iki alt başlıkta incelenir. Cinsiyet disforisinin çocuklarda kendine zarar verme, anksiyete, depresyon ve intihar eğilimlerini arttırdığını savunan hormonal terapi; ergenliği geciktirmek ve ergenlik ile ortaya çıkan ikincil cinsiyet karakterlerini baskılamak için GnRH (*Gonadotropin Salıcı Hormon*) analoglarının kullanımını içerir (8). Sınırlı sayıda çalışma, hormon tedavisi verilen çocukların çoğunda cinsiyet disforisinin kalıcı olduğunu ve daha sonra cinsiyet onaylayan hormon tedavisi aldığını göstermektedir (24, 25). Cerrahi müdahaleler ise cinsiyet disforili çocuk ve ergenlerde tedavinin son halkasını oluşturmakta ve beden oryantasyonunu tamamlamaya yönelik; göğüs rekonstrüksiyonu ya da genital organlara yönelik operasyonları içermektedir (26). Özellikle genital organlara yönelik ameliyatların, bireyler reşit olduktan sonra ertelenmesi genel kabuldür (26).

ÇOCUK VE ERGENLERDE CİNSİYET DİSFORİSİ İÇİN TIBBİ MÜDAHALELERİN SONUÇLARI VE ETİK TARTIŞMALAR

Çocuğun üstün yararı ilkesi

Çocuk ve ergenlerin sağlığı ve refahıyla ilgili karar verirken uluslararası hukukta, iç hukukta ve politikalarda yaygın olarak kabul gören ilke; çocuğun üstün ya-

rarı prensibidir. Cinsiyet disforik ergenlerde hormon terapilerinin ruh sağlığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğine işaret eden çalışmalara rağmen bu müdahalelerin çocuğun üstün yararına olup olmadığı tartışmalıdır (27). Ergenlerde ve çocuklarda ergenliği baskılamak tedavisinin kısa dönem ve uzun dönem etkilerini ortaya koyan raporlar son derece sınırlıdır (14, 28). Ek olarak, ergenlikte cinsiyet disforisi için hormon tedavileri; tromboza eğilim, osteoporoz, hepatotoksisite ve kardiyovasküler hastalık gibi çeşitli riskler taşır (8). Hiçbir müdahale yapılmaması durumunda %80 (22) ihtimalle gerilemesi beklenen bir disforinin psikoterapi ve çeşitli riskler içeren ilaçlar ile desteklenmesini ve kalıcı hale çevrilmesini çocuğun üstün yararı olarak kabul etmek zordur.

DSM-V ve ICD-11'in cinsiyet disforik çocuklar özelindeki temel dayanağı cinsiyet çeşitliliğinin ve akışkanlığının patolojikleştirilmemesi gerektiğidir (18). Ruhun bedene oryantasyonunu esas alan *onarıcı terapilerin* cinsiyet disforisini hastalıklı hale getirdiğini savunan yaklaşımın; ortada bir hastalık yokken onaylayıcı terapiler ile birlikte hormon tedavilerini önermesi tezat oluşturmaktadır. Cinsiyet disforisini hastalık olarak kabul etmeden verilecek hormon tedavilerinin ve onaylayıcı terapilerin çocuğun üstün yararı veya endikasyon çerçevesinde kabul görmesi mümkün değildir. Burada ortaya çıkan bir başka etik tartışma da rıza yaşı ve aydınlatılmış onam meselesidir. Bazı biyoetik uzmanları, yargı yetkisine göre değişen reşit olma yaşına gelene kadar ergenlerin tıbbi müdahalelere maruz kalmasına izin verilmemesi gerektiğini savunmaktadır (29). Muhakeme yeteneği tam olarak gelişmemiş bir çocuğun yetişkinlerle aynı düzeyde karar verme kapasitesine ve olgunluğa sahip olması ve tıbbi tedavilerin risklerini ve faydalarını tam olarak anlaması bunun neticesinde aydınlatılmış ve özerk bir karar ve rıza göstermesi beklenemez. Ek olarak, çocuklar; aileleri, akranları ve sağlık hizmeti sağlayıcılarından gelebilecek baskılara karşı özerk bir tavır sergileyemeyebilir (30). Bu durumda yapılacak her türlü terapi öncesi alınması gereken aydınlatılmış rızanın olmazsa olmaz şartlarından zihinsel yeterlilik, anlayabilme ve karar alabilme yetkinliği, ailevi ve çevresel baskı altında kalmadan verilecek özgür irade gibi koşullar eksik veya kusurlu olacaktır. Olası medikal ve cerrahi tedavilerin, çocuğun bu tedavilerin fayda ve zararlarını anlayabile-

cek ve muhakeme ile karar verebilecek rıza yaşına kadar ertelenmesi; ek olarak ergenlik sürecinin cinsiyet disforisi üzerine etkisinin beklenmesi, bu süreç içinde de olası psikolojik ve sosyal etkileri bertaraf edecek ve çocuğun kendisini doğru ifade etmesini sağlayacak tarafsız bir psikolojik yönlendirmenin yapılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Yararlı olma ilkesi

Cinsiyet hoşnutsuzluğuna yaklaşımımıza rehberlik etmesi gereken temel etik ilkelere biri, bireyin çıkarları ve iyilik halini desteklememizi gerektiren yararlılık ilkesidir. Avrupa ve Kuzey Amerika merkezli çalışmalar, cinsiyet kimliği hizmetlerine yönlendirilen çocuk ve ergenlerin yaklaşık %40-45'inin klinik olarak anlamlı psikopatolojiye sahip olduğunu öne sürmektedir (19, 28, 31). Cinsiyet disforik ergenlerde en sık bildirilen psikolojik sorunlar depresyon ve anksiyete bozukluklarıdır. Ek olarak farklı çalışmalar kendine zarar verme ve intihar düşüncesi/davranışının da bu grupta yaygın olduğunu ifade etmektedir (28). Farklı çalışmalar, kendisini transgender olarak tanımlayan gençlerin, cisgender ergenlerle karşılaştırıldığında dört ila altı kat daha sık depresyon ve üç ila dört kat daha sık kendine zarar verme veya intihar davranışı gösterdiğini belirtmektedir (32, 33). Sınırlı sayıda klinik çalışma ergenliğin başlangıcında GnRH agonistleri ile pubertal baskılamanın ergenlerde anksiyete, depresyon ve kendine zarar verme eylemlerini azalttığını göstermiştir (19). Burada ergenliğin bastırılmasının amacı, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişiminin neden olduğu psikolojik acıyı hafifletmek, ergene gerçek tıbbi cinsiyet onaylayıcı tedavi (cinsiyetler arası hormonlar ve ameliyatla) yapılıp yapılmayacağına dair dengeli bir karar vermesi için zaman sağlamaktır (19).

Fakat de Vries ve ark.'ın Toronto, Ontario ve Amsterdam'daki kliniklerle yaptıkları karşılaştırmalı analizler cinsiyet kimliği sorunları olan çocuk ve ergenlerin, kliniklere farklı psikolojik sorunlar ile yönlendirilen çocuklar ile benzer duygusal ve davranışsal sorunlara sahip olduğunu göstermektedir (34). Benzer şekilde Zucker ve ark. da cinsiyet disforili gençler ile diğer psikolojik sorunlar nedeniyle değerlendirilen çocuklar ve ergenlerin benzer duygusal ve davranışsal sorunlara sahip olduğunu göstermektedir (31). Erken psikodinamik teorilere göre, cinsiyet kimliğinin erken

çocukluk deneyimleri ve bakıcılar ile, özellikle de anneye olan etkileşimlerle şekillendiği düşünülmektedir (35). Bu teoriler, çocukların değerlerini, tutumlarını ve davranışlarını içselleştirmeyi içeren aynı cinsiyetten ebeveynlerle özdeşleşme süreci yoluyla çocukların kendi cinsiyet kimliklerini geliştirdiklerini varsaymıştır (35). Bununla birlikte, bu ilk teoriler ampirik destekten yoksun olmaları ve cinsiyet kimliği ve cinsiyet değişkenliği konusundaki sınırlı anlayışları nedeniyle eleştirilmektedir (36). Hormon terapiler ile ergenliğin baskılanması yerine öncelikle altta yatan nedenler psikiyatrist eşliğinde tekrar değerlendirilmeli ve diğer psikolojik sorunlar nedeniyle değerlendirilen çocuklar ve ergenlere benzer şekilde anksiyete ya da depresyona yönelik tedaviler ön plana alınmalıdır.

Ergenliği bloke eden tedavilerin tamamen geri döndürülebilir olduğu iddiası, onları daha az şiddetli göstermektedir. Fakat sentetik hormonların ömür boyu kullanılmasını gerektiren ve transgender kimliğinin kaçınılmaz bir sonucunu harekete geçiren bir pubertal bastırma protokolü ne tam olarak geri döndürülebilir ne de zararsızdır (14). Ek olarak, ergenlik baskılanmasının geri çekilmesi durumunda, çocukların normal üreme işlevlerini geliştirip geliştiremeyecekleri de açık değildir (14). Çalışmalar, pubertal baskılanmanın depresyon ve anksiyetede azalma ile ilişkili olduğunu gösterse de hormon terapilerin potansiyel riskleri ve zararları bu tedavileri tartışmalı hale getirmektedir.

Zarar vermeme ilkesi

Güncel klinik uygulama kılavuzları ve Hollanda modeline göre, cinsiyet disforili gençler, ergenliğin başlangıcında GnRH agonistleri ile pubertal baskılama için uygun adaylardır (8). Bununla birlikte, GnRH agonistlerinin kullanılmasının çeşitli zararları ve potansiyel riskleri mevcuttur. Erken ergenliğin (*puberte prekoks*) terapötik tedavisinde 30 yıldan uzun süredir kullanılmasına ve bu hasta popülasyonunda etkinlik ve yan etki profilinin çalışılmasına rağmen, puberte baskılayıcı tedavilerin cinsiyet disforili gençlerde uzun dönem kullanım sonuçlarının incelendiği veriler yetersizdir (8, 37). Spesifik belirsizlik alanları, ergen beyininin geliştiği ve kemik yoğunluğunun arttığı bu kritik zaman aralığında ergenlik baskılanmasının etkilerini içerir (37). Rew ve ark. puberte baskılayıcı tedavilerin

olumsuz etkileri arasında vücut formundaki değişiklikler, yavaş büyüme, boy uzamasındaki yavaşlama ve kemik yoğunluğundaki azalmayı saymıştır (38). Hembree ve ark. ise endojen seks steroidlerini baskılamak için yüksek doz hormon terapi gerektiğinde; sentetik hormonların, tromboza eğilim, osteoporoz, hepatotoksisite ve kardiyovasküler hastalık gibi çeşitli riskler ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (8). Ek olarak, ergenliğin ertelenmesi, akranları ergenlik döneminden geçerken fiziksel olarak ergenlik öncesi dönemde kalacakları için trans gençleri ek psikososyal sorunlar için risk altına sokabilir (39).

Farklı klinik çalışmalar cinsiyet disforik çocukların %80'inde disforinin ergenlikle birlikte gerilediğini göstermektedir (22). Fakat hormon tedavisi verilen çocukların %90'ında cinsiyet disforisinin kalıcı olduğu ve tamama yakınının takip eden süreçte cinsiyet onaylayan hormon tedavisi aldığı belirtilmektedir (24, 25). Kendi haline bırakılması durumunda büyük ihtimalle düzelmesi beklenen bir durumun, çeşitli riskler içeren ve uzun dönem etkileri klinik çalışmalar ile sınanmamış sentetik preparatlar ile kalıcı hale getirilmesi çocuk ve ergene açık zarar olarak belirtilebilir.

Adalet ilkesi ve damgalama

Biyolojik cinsiyete (*sex*) uygun olmayan davranış ve görünüş, akran gruplarında zorbalık ve tacize uğrama olasılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (40). Cinsiyet disforik gençler, çeşitli sosyoekonomik ve coğrafi engellerle karşı karşıya kalmakta, bu da kaynaklara eşit erişim ve adil dağıtım sorunlarını gündeme getirmektedir. Trans gençlerin maruz kaldığı damgalanma, akran grupları ya da toplumda uğradıkları zorbalık, onların uygun bakımı aramalarını ve almalarını engellemektedir (40). Bu nedenle kendi akranları ile aralarında ciddi eşitsizlikler söz konusu olmaktadır. McGuire ve ark. cinsiyet disforik gençlerin okullarda sadece akranları tarafından değil, öğretmenler ve idareciler tarafından dahi zorbalık ve ayrımcılığa maruz kalabildiklerini bildirmiştir (40). Şiddet ve damgalama nedeniyle gençler okulları güvensiz ortamlar olarak görebilir ve devamsızlık gösterebilir. Okulu terk etme davranışı, sosyal dışlanma, zorbalık ve damgalama ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (41).

Bununla birlikte, cinsiyet disforik ergenlerin akran ilişkilerinde, okulda ve sosyal hayatlarında karşılaştık-

ları tüm zorluklar, cinsiyet ifadesine bağlı mağduriyet veya ayrımcılıkla açıklanamaz. Finlandiya'daki klinik örneklemede, okulda ciddi zorbalığa maruz kalmış cinsiyet disforik ergenlerin, dörtte üçü zorbalığın cinsiyet ifadesi veya cinsel kimlikle ilgili olmadığını, ancak zayıf olmama, okulda başarılı olma veya modası geçmiş hobi ve ilgi alanlarına sahip olma gibi diğer faktörlerle ilgili olduğunu belirtmiştir (28). Zorbalık ve damgalama, nedenleri ne olursa olsun ciddi bir sorundur ve kişinin kendine güvenini, özsaygısını ve psikolojik sağlığını olumsuz etkileyebilir ve hatta mağdur ergenlerde intihara yol açabilir. Zorbalık ve damgalama hem mağdur hem de toplum için ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, bu davranışların önlenmesi ve ortadan kaldırılması için herkesin sorumluluk alması gerekmektedir.

Adalet başlığı altında ele alınması gereken diğer tartışmalı bir nokta ise; herhangi bir müdahale yapılmaması durumunda disforinin büyük bir ihtimalle gerilemesi beklenirken (22); çocuğa pahalı hormon terapiler ve ağır cerrahi operasyonlar uygulanması sınırlı kaynakların adil olmayacak şekilde yanlış organize edilmesi anlamına gelecektir. Ek olarak DSM-V ve ICD-11'e göre ortada bir hastalık olmadığı halde (18) ve bu nedenle planlanan tedaviler endikasyon açısından tartışmalı iken, mutlak bir endikasyonu olmayan yüksek maliyetli ve ıstırap içeren bu tedaviler adalet başlığı altında ciddi tartışmalara yol açacaktır. Özellikle, tıbbi endikasyonlar ve etik değerler göz önünde bulundurulurken, kaynakların adil bir şekilde dağıtılması ve bireylerin haklarına saygı gösterilmesi önemlidir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

DSM-V ile birlikte cinsiyet disforisi ile ilgili sağlık alanındaki yaklaşım ve tedavi algoritmaları tamamen değişmiş durumdadır. Erken yaklaşımlar cinsiyet ifadesindeki farklılıkları psikososyal nedenlere bağlama eğiliminde iken, güncel çalışmalar cinsiyet disforisinin gelişim seyrininin, muhtemelen biyolojik faktörlerle sürekli etkileşim halinde olan çok sayıda psikososyal faktörden etkilendiğini öne sürmektedir (42, 43). Biyolojik ve genetik eğilimlere işaret eden çok sayıda çalışmaya rağmen cinsiyet disforisinin etiyojisi hala belirsizliğini korumaktadır. Yine de bu alandaki tip paradigması tamamen değişmiş olup, disforiyi ona-

ricı terapiler yasaklanırken; kendi haline bırakılması durumunda büyük ihtimalle düzelmesi beklenen disfori için onaylayıcı terapiler ve hormon replasmanı ile destekleyici tedaviler tavsiye edilmektedir. Ortada somut tıbbi ve bilimsel deliller olmadığı halde bu tür yaklaşım ve uygulamalar kanıta dayalı tıbbin temel dinamikleri ile uyumsuzdur. Tıbbi olarak kabul edilebilir ve sağlam bir gerekçe olmadan çeşitli zararlar ve olası riskler barındıran tedavilerin uygulanması ahlaki olarak yanlıştır. Bir bireyin, tedavinin ikincil bir sonucu olarak bile, tam, özgür ve bilgilendirilmiş onamdan yoksun olarak fiziksel ve ruhsal zarara uğraması uluslararası hukukun da ihlalidir.

Öte yandan; cinsiyet gelişimi ve ergenlik süreçleri, insanlık tarihi boyunca değişmeden sürüp giden evrensel bir gerçeklik olmasına rağmen, bilim insanları tarafından kanıta dayalı tıp çerçevesinde ortaya konulan DSM-IV disforiyi bir "hastalık/bozukluk" olarak tanımlamakta iken; insanın biyolojisinde ve insanoğlunun ergenlik süreçlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı halde, aradan geçen birkaç yıldan sonra DSM-V'i hazırlayan diğer bazı bilim insanlarının bu olguyu "normalleştirme"si, bilimsel ve kanıta dayalı yaklaşımla açıklanamaz. Burada, tıp ve sağlığı yönlendiren güç ve otoritelerin bilinçli, planlı ve politik/ideolojik bir tercihinin söz konusu olduğu bariz şekilde görülmektedir. Çocuk ve ergenlerde cinsiyet disforisini kanıta dayalı tıp ve evrensel etik ilkeleri açısından değerlendirirken bu hususun da gözden uzak tutulmaması gerektiği kanaatindeyiz.

Çocukluk ve ergenlik çağı cinsiyet disforisi, bu durumu yaşayan gençlerin psikolojik ve fiziksel ihtiyaçlarına nasıl yanıt vermemiz gerektiğine dair önemli tıbbi ve etik sorunlar gündeme getirmektedir. Güncel tedavi önerileri ve Hollanda modeli bu etik sorunlara çözümler üretmediği gibi çocuğun üstün yararı, yararlı olma ve zarar vermeme ilkeleri ile çelişen yeni problemler ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle cinsiyet disforik çocuk ve ergenlerde aşağıda örnekleri verilen belli ilkelere dikkat edilmesi gerektiğini düşünüyoruz:

1. Çocukluk çağı disforisinin ergenlik ile birlikte gerileme ihtimali nedeniyle ergenlik sürecinin cinsiyet disforisi üzerine etkisinin beklenmesi gerekir.
2. Puberte baskılayıcı hormon tedavilerinden ya da fenotipik cerrahi işlemlerden çocuk rıza yaşına gelene ve özerk bir karar verene kadar kaçınılmalıdır.

3. Disforinin eşlik ettiği anksiyete, depresyon, kendine zarar verme ya da intihar düşüncesi gibi psikolojik bozukluklar uygun terapiler eşliğinde tedavi edilmelidir.
4. Çocuğun kendisini doğru ifade etmesini sağlayacak tarafsız bir psikolojik yönlendirme yapılmalıdır.
5. Damgalama ve dışlamanın önlenmesi ve ortadan kaldırılması için tüm toplumun sorumluluk alması ve bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Reale C, Invernizzi F, Panteghini C, Garavaglia B. Genetics, sex, and gender. *J Neurosci Res.* 2023;101(5):553–62.
2. Money J. Hermaphroditism, gender and precocity in hyperadrenocorticism: Psychologic findings. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1955;96:253–64.
3. Haig D. The inexorable rise of gender and the decline of sex: social change in academic titles, 1945–2001. *Arch Sex Behav.* 2004;33:87–96.
4. Vaidakis N. Conceptual controversies regarding the terms Gender and Sex. *Psichiatriki.* 2020;31(3):271–4.
5. Eagly AH, Wood W. The nature-nurture debates: 25 years of challenges in understanding the Psychology of gender. *Perspect Psychol Sci.* 2013;8(3):340–57.
6. Garg G, Elshimy G, Marwaha R. (2023), Gender dysphoria. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Erişim tarihi: 09 Nisan 2023. Erişim linki: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335346/>
7. American Psychiatric Association. (2013), Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.
8. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: An Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):3869–903.
9. Zucker KJ. Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. *Sex Health.* 2017;14(5):404–11.
10. van de Grift TC, Cohen-Kettenis PT, Steensma TD, et al. Body satisfaction and physical appearance in gender dysphoria. *Arch Sex Behav.* 2016;45(3):575–85.
11. Drescher J, Pula J. Ethical issues raised by the treatment of gender-variant prepubescent children. *Hastings Cent Rep.* 2014;44 Suppl 4:S17–22.
12. Byne W, Karasic DH, Coleman E, et al. Gender dysphoria in adults: An overview and primer for Psychiatrists. *Transgend Health.* 2018;3(1):57–70.
13. Reed GM, Drescher J, Krueger RB, et al. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry.* 2016;15(3):205–21.
14. Hayes K. Ethical implications of treatment for gender dysphoria in youth. *Journal of Health Ethics.* 2018;14(2). Erişim tarihi: 09 Nisan 2023. Erişim linki: <http://dx.doi.org/10.18785/ojhe.1402.03>
15. Hembree WC. Management of juvenile gender dysphoria. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(6):559–64.
16. Streed CG Jr, Anderson JS, Babits C, Ferguson MA. Changing medical practice, not patients - putting an end to conversion therapy. *N Engl J Med.* 2019;381(6):500–2.
17. Ryan C, Toomey RB, Diaz RM, Russell ST. Parent-initiated sexual orientation change efforts with LGBT adolescents: Implications for young adult mental health and adjustment. *J Homosex.* 2020;67(2):159–73.
18. Rafferty J; Comiittee on psychosocial aspects of child and family health; committee on adolescence; section on lesbian, gay, bisexual, and transgender health and wellness. Ensuring comprehensive care and support for Transgender and gender-diverse children and adolescents. *Pediatrics.* 2018;142(4):e20182162.
19. de Vries AL, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender dysphoria in children and adolescents: the Dutch approach. *J Homosex.* 2012;59(3):301–20.
20. Olson J, Forbes C, Belzer M. Management of the transgender adolescent. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(2):171–6.
21. Steensma TD, Biemond R, de Boer F, Cohen-Kettenis PT. Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: a qualitative followup study. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2011;16(4):499–516.
22. Ristori J, Steensma TD. Gender dysphoria in childhood. *Int Rev Psychiatry.* 2016;28(1):13–20.
23. Rekers GA, Lovaas OI. Behavioral treatment of deviant sex-role behaviors in a male child. *J Appl Behav Anal.* 1974;7(2):173–90.
24. Brik T, Vrouenraets LJJ, de Vries MC, Hannema SE.

- Trajectories of adolescents treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for gender dysphoria. *Arch Sex Behav.* 2020;49(7):2611–8.
25. Wiepjes CM, Nota NM, de Blok CJM, et al. The Amsterdam cohort of gender dysphoria study (1972-2015): Trends in prevalence, treatment, and regrets. *J Sex Med.* 2018;15(4):582–90.
 26. Olson-Kennedy J, Warus J, Okonta V, et al. Chest reconstruction and chest dysphoria in transmasculine minors and young adults: Comparisons of nonsurgical and post-surgical cohorts. *JAMA Pediatr.* 2018;172(5):431–6.
 27. De Cuyper G, T'Sjoen G, Beerten R, et al. Sexual and physical health after sex reassignment surgery. *Arch Sex Behav.* 2005;34(6):679–90.
 28. Kaltiala-Heino R, Bergman H, Työläjärvi M, Frisén L. Gender dysphoria in adolescence: current perspectives. *Adolesc Health Med Ther.* 2018;9:31–41.
 29. Rodriguez-Wallberg K, Obedin-Maliver J, Taylor B, et al. Reproductive health in transgender and gender diverse individuals: A narrative review to guide clinical care and international guidelines. *Int J Transgend Health.* 2022;24(1):7–25.
 30. Steinberg L. A dual systems model of adolescent risk-taking. *Dev Psychobiol.* 2010;52(3):216–24.
 31. Zucker KJ, Bradley SJ, Owen-Anderson A, et al. Demographics, behavior problems, and psychosexual characteristics of adolescents with gender identity disorder or transvestic fetishism. *J Sex Marital Ther.* 2012;38:151–89.
 32. Connolly MD, Zervos MJ, Barone CJ, Johnson CC, Joseph CL. The mental health of transgender youth: advances in understanding. *J Adolesc Health.* 2016;59(5):489–95.
 33. Clark TC, Lucassen MF, Bullen P, et al. The health and well-being of transgender high school students: results from the New Zealand adolescent health survey (Youth'12). *J Adolesc Health.* 2014;55(1):93–9.
 34. de Vries AL, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, VanderLaan DP, Zucker KJ. Poor peer relations predict parent and self-reported behavioral and emotional problems of adolescents with gender dysphoria: a cross-national, cross-clinic comparative analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25(6):579–88.
 35. Freud S. Some psychical consequences of the anatomical distinction between the sexes. *International Journal of Psychoanalysis.* 1925;6:21–6
 36. Money J, Ehrhardt AA. (1972), *Man and woman, boy and girl: Differentiation and dimorphism of gender identity from conception to maturity.* Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
 37. Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, et al. Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. *Bone.* 2017;95:11–9.
 38. Rew L, Young CC, Monge M, Bogucka R. Review: Puberty blockers for transgender and gender diverse youth—a critical review of the literature. *Child Adolesc Ment Health.* 2021;26(1):3–14.
 39. Kimberly LL, Folkers KM, Friesen P, et al. Ethical issues in gender-affirming care for youth. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20181537.
 40. McGuire JK, Anderson CR, Toomey RB, Russell ST. School climate for transgender youth: a mixed method investigation of student experiences and school responses. *J Youth Adolesc.* 2010;39(10):1175–88.
 41. Theunissen MJ, de Man I, Verdonk P, Bosma H, Feron F. Are barbie and ken too cool for school? A case-control study on the relation between gender and dropout. *Eur J Public Health.* 2015;25(1):57–62.
 42. Fausto-Sterling A, Crews D, Sung J, Garcia-Coll C, Seifer R. Multi-modal sex-related differences in infant and in infant-directed maternal behaviors during months three through twelve of development. *Dev Psychol.* 2015;51(10):1351–66.
 43. Zucker KJ. Persistence and desistence in children and adolescents with gender variance: a comparative-developmental perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(10):S80.

Vanadyum bileşiklerinin kanserdeki terapötik uygulamaları

Therapeutic applications of Vanadium compounds in cancer



Öz

Vanadyum (V), çoğu memeli dokusunun endojen bir bileşenidir. Vanadyumun önemi insanlarda ve hayvanlarda hala net olmasa da, daha düşük konsantrasyonlarda mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar için gereklidir ve canlı organizmalardaki eksikliği birçok yan etkiyle ilişkilidir. Hücrelerde, vanadat ve fosfatın kısmen benzerliğinden dolayı, vanadyum bileşikleri çok sayıda sinyal yolunu ve transkripsiyon faktörünü aktive etmiştir. Bu da vanadyum bazlı terapötiklerin uygulanmasını güçlendirmiştir. Ancak, bu spesifik olmayan biyo-aktivitenin çeşitli yan etkileri de görülmektedir. Reaktif oksijen türleri oluşturarak oksidatif strese neden olabilir. Vanadyumun insülini taklit etme etkisinden dolayı diyabeti tedavi etmek ve gücü artırmak için çok sayıda hapin ve diğer diyet takviyelerinin bir bileşeni haline gelmiştir. Kan hemoglobini, V eksikliğinden etkilenmez, ancak V eksikliği olan diyetler amino asit metabolizmasını değiştirmeden kreatinin, trigliseritler, β -lipoprotein ve enzim benzeri glutamil transferaz ve sitrat asit döngüsünün aktivitelerini artırır. Kolesterol düzeylerini, kalp hastalığını, sifilizi, tüberkülozu, anemiyi ve ödemi azalttığı, hemoglobin ve miyoglobinin oksijen afinitesinin artırılmasında rol oynadığı, iyot metabolizması ve tiroid fonksiyonu için gerekli olduğu bildirilmektedir. Kemiklerde kalsiyum birikimini kolaylaştırıp kemik kolajen sentezi ile, osteojenik ve osteoblastik aktivite için gereklidir, diyabetik koşullarda potansiyel bir antioksidan ajan olarak hareket eder. Vanadyum bileşikleri birçok alanda olduğu gibi kanseri tedavi etmede de rol oynar. 20. yüzyılın ortalarında, çeşitli çalışmalar, vanadyum bileşiklerinin kanser hücrelerinin apoptozunu, proliferasyonunu ve dönüşümünü düzenleyen potansiyel ajanlar olarak tanımlamışlardır. Vanadyum bileşikleri, bileşiminin dozuna ve tipine bağlı olarak hem pro- hem de anti-tümör özellikler sergilemişlerdir. Düşük konsantrasyonlarda vanadyum tümör hücrelerinin çoğalmasını uyarırken, yüksek konsantrasyonlar inhibe edebilmektedirler. Bu derleme makalede, farklı kanser türleri için sentezlenen vanadyum bileşikleri ve bunların terapötik etkilerine değinilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kanser; oksidatif stres; vanadyum

Abstract

Vanadium (V) is an endogenous component of most mammalian tissues. Although the importance of vanadium is still unclear in humans and animals, lower concentrations are required for microorganisms, plants and animals, and its deficiency in living organisms is associated with many adverse effects. In cells, due to the partial similarity of vanadate and phosphate, vanadium compounds have activated numerous signaling pathways and transcription factors. This has strengthened the application of vanadium-based therapeutics. However, various side effects of this non-specific bioactivity are also observed. It can cause oxidative stress by generating reactive oxygen species. Due to the insulin-mimicking effect of vanadium, it has become an ingredient in many pills and other dietary supplements to treat diabetes and increase potency. Blood hemoglobin is not affected by V deficiency, but diets with V deficiency increase the activities of creatinine, triglycerides, β -lipoprotein and the enzyme-like glutamyl transferase and citrate acid cycle without altering amino acid metabolism. It is reported that it reduces cholesterol levels, heart disease, syphilis, tuberculosis, anemia and edema, plays a role in increasing the oxygen affinity of hemoglobin and myoglobin and it is reported that it is necessary for iodine metabolism and thyroid function. It facilitates calcium deposition in bones and is required for bone collagen synthesis, osteogenic and osteoblastic activity, and acts as a potential antioxidant agent in diabetic conditions. Vanadium compounds play a role in treating cancer, as in many areas. In the mid-20th century, several studies identified vanadium compounds as potential agents that regulate apoptosis, proliferation, and transformation of cancer cells. Vanadium compounds exhibited both pro- and antitumor properties depending on the dose and type of compound. While low concentrations of vanadium stimulate the proliferation of tumor cells, high concentrations can inhibit it. In this review article, the synthesized vanadium compounds for different cancer types and their therapeutic effects are discussed.

Keywords: Cancer; oxidative stress; vanadium

Fazilet Gök¹, Suat Ekin¹

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi,
Fen Fakültesi, Kimya
Bölümü, Biyokimya
Anabilim Dalı

Geliş/Received : 07.10.2022
Kabul/Accepted: 19.06.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1185780

Corresponding author/Yazışma yazarı

Fazilet Gök

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya
Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye
E-posta: faziletgok@gmail.com

ORCID

Fazilet Gök: 0000-0001-6328-6905
Suat Ekin: 0000-0002-6502-5028

GİRİŞ

Vanadyum, 1801'de Meksika'da Andrés Manuel del Río tarafından keşfedilmiştir. Atom numarası 23, moleküler ağırlığı 50,9415 g/mol, erime noktası 1890° C ve kaynama noktası 3380° C olan, periyodik tablonun 5-B grubunda bulunan bir geçiş elementi olarak sınıflandırılır (1). Yer kabuğundaki elementler düşünüldüğünde vanadyum, (%0,019) 18. sıradaki elementtir. Toprakta, fosillerde (özellikle ham petrolde), suda, havada ve canlı organizmalarda bulunur. Deniz suyunda, H_2VO^{4-} şeklinde bulunur ve demirden yaklaşık iki kat daha fazla olan 2. en bol geçiş elementidir (2). 1, 0, 2+, 3+, 4+ ve 5+ şeklinde çeşitli oksidasyon durumlarında bulunur. 5+ oksidasyon durumu, fizyolojik koşullar altında baskındır. Beş değerlikli (VO^{3-}) form, hücre dışı vücut sıvılarında baskınken, dört değerlikli (VO^{+2}) formu ise en yaygın hücre içi biçimdir (1).

Son yıllarda vanadyum bileşiklerinin antikanser özellikleri fark edilmiş, ancak mekanizmaları net olarak anlaşılmamıştır. Vanadyumun antitümör etkilerinin ana hedefleri, lizozomlar, mitokondri gibi hücresel organeller, aktin ve tübülün gibi iğ proteinleri, bazı sinyal iletim yolları, hücre döngüsü tutuklanmasında ve apoptozda rol oynayan siklinler ve kaspazlardır. Farklı kanser hücre hatlarında, bazı vanadyum bileşikleri, test edilen tüm konsantrasyonlar aralığında hücre proliferasyonunu inhibe etme işlevi görür. Bu vanadyum bileşikleri daha sonra potansiyel antitümör ajanlar olarak değerlendirilmiştir. Tümör anjiyogenez inhibitörlerinin *in vivo* ve *in vitro* klinik öncesi testi için uygun modellerin belirlenmesi ve ilerlemesi, antikanser terapötiklerinin başarılı bir şekilde geliştirilmesi için hayati önem taşımaktadır (2).

In vitro çalışmalar, lenfomalar, T hücreli lösemi, eritrolösemi, bazofilik lösemi, karaciğer kanseri hücreleri, yumurtalık kanseri, testis kanseri, nazofarengeal tümörler, farens ve kemik tümörleri ve nöroblastomlar üzerindeki en güçlü antitümör etkisinin sodyum metavanadat (4^+) tarafından sergilendiğini göstermiştir. Dahası, ortovanadat (5^+), insan rabdomyosarkom (RMS), insan akciğer kanseri ve prostat hücre dizilerinde ve ayrıca neoplastik olarak değişmemiş bronşiyal epitel hücrelerinde dolaylı bir baskılayıcı etki sergilemiştir. Vanadyum, etkisi tümör tipine bağlı olarak değişebilen kanserojen metallerden farklı olarak gen ekspresyonunu düzenlemiştir. Vanadyumun anti-tümör özellikleri, tirozin fosfataz üze-

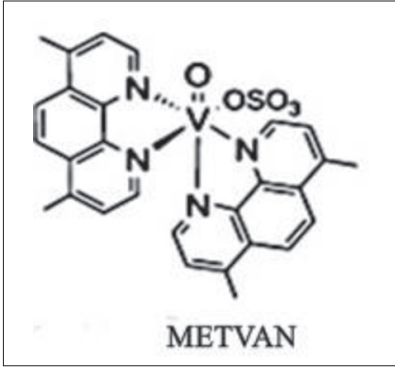
rindeki inhibe edici etkisine ve tirozin fosforilazın aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür (3).

Bu derleme makalemizde, farklı kanser türleri için uygulanan tedavi yöntemlerini iyileştirmek ve yan etkisi daha da azaltılmış yöntemler geliştirmek için farklı çalışmalarda araştırılmış vanadyum bileşiklerini ayrıntılı incelemek, bu bileşiklerin kanser tedavisindeki etkilerini belirlemek ve tüm sonuçları derleyip sunmak amaçlanmıştır.

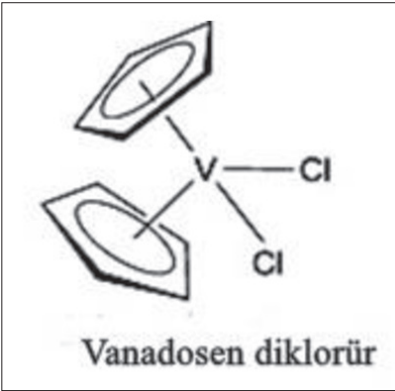
Çalışılan vanadyum bileşikleri ve etkileri

Kanser tedavisinde potansiyel uygulaması olan birkaç vanadyum bileşiği sentezlenmiştir. V^{IV} türleri arasında Metvan (Şekil 1), apoptoz indükleyici aktiviteye sahip en umut verici ve çok hedefli antikanser vanadyum bileşiklerinden biri olarak tanımlanmıştır. Nanomolar ve düşük mikromolar konsantrasyonlarda Metvan, lösemi hücreleri, multipl-miyelom hücreleri ve glioblastoma, meme kanseri, yumurtalık, prostat ve testis kanseri hastalarından türetilen tümör hücreleri gibi insan kaynaklı farklı tümör hücre hatlarında apoptozu indükler. Metvan'ın bir diğer avantajı ise yumurtalık kanseri ve cisplatine (klinik olarak kullanılan bir antitümör metal ilacı) dirençli testis kanseri hücre hatlarına karşı oldukça etkili olmasıdır. Etkisi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ve glutatyonun tükenmesi ile birlikte mitokondriyal transmembran potansiyelinin kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsan malignant glioblastoma ve meme kanseri gibi bazı tümör hücrelerinin metastatik özellikleri de Metvan tarafından yüksek oranda inhibe edilmiş veya bozulmuştur. Ayrıca, insan malignant glioblastom ve meme kanserinin kombine immün yetmezliği olan sıçan ksenograft modellerinde önemli antitümör aktivitesi, tümör ilerlemesinin geciktirilmesi ve hayatta kalma süresinin uzaması gibi avantajlar göstermiştir (2). Metvan'ın geniş spektrumlu antikanser aktivitesi, olumlu farmakodinamik özellikler ve toksisite eksikliği ile birlikte, bu V^{IV} bileşiğinin platin bazlı kemoterapiye alternatif olarak ilk vanadyum kompleksi olma potansiyeline sahip olduğu vurgulanmaktadır (3).

Antitümöral özelliklere sahip başka bir ilginç bileşik grubu, üç vanadosen türüdür (Şekil 2). Bunlar, henüz bilinmeyen bir mekanizma ile insan kanser hücrelerinde apoptozu indüklemiştir. Öte yandan vanadosenler, insan testis hücre hatlarına karşı etkili ajanlardır (4).



Şekil 1. Metvan'ın yapısı (2)



Şekil 2. Vanadosen diklorürün yapısı (2)

Biyomolekülleri serbest radikallerin saldırısına karşı korumak ve sonuçta meydana gelen yaralanmayı bastır- mak için çok sayıda doğal serbest radikal temizleyici ve antioksidan vardır. Antiradikaller arasında flavonoidler, ağırlıklı olarak daha yüksek bitkiler tarafından sentezle- nen doğal olarak oluşan bir polifenol grubudur. Metal şelasyon, flavonoidlerin hem antioksidan özellikleri- nin hem de antitümöral davranışının iyileştirilmesinde önemli rollere sahip olup, bu bağlanma, flavonoidlerin antioksidan ve antitümöral özelliklerini etkiler. Bir dizi flavonoidin (kuersetin, hesperidin, morin, silibinin, kri- zin) ve bunların oksidovanadyum (IV) ile kompleksleri- nin antioksidan ve antitümöral özellikleri araştırılmıştır. Kuersetin, normal osteoblast hücresinde (MC3T3-E1) herhangi bir zararlı etki göstermezken, tümör hücresi UMR195'te hücre proliferasyonunun inhibisyonuna neden olduğu için antitümör özellikler sergilemiştir (5).

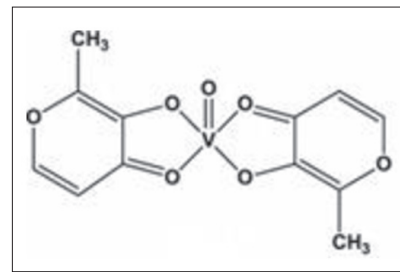
Hesperidin ile V^{IV} kompleksi, osteosarkom hücre hattı UMR106 ve ayrıca Caco-2 insan kolon adenokar- sinomu üzerinde test edildiğinde, ümit verici antika- rinojenik özellikler göstermiştir (6).

Morin, göğüs kanseri hücrelerinde önemli bir du- yarlılık varyasyonu sergilemiştir. Silibinin veya sil- bin, antioksidan, hepatoprotektif ve anti-kanser özel- likleri nedeniyle kapsamlı olarak araştırılan popüler diyet takviyelerinden biridir. Silibinin ayrıca çeşitli malign hücre dizilerine karşı güçlü antiproliferatif et- kiler göstermiştir (7,8).

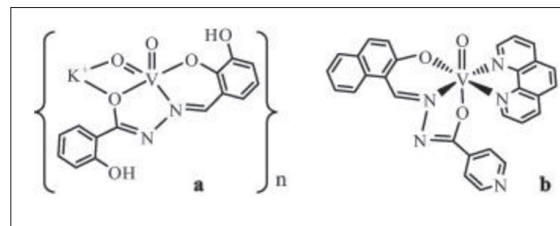
Potansiyel antitümör özelliklere sahip bir başka flavonoid kompleksi ise, Krizin [$V^{IV}O$ (krizin) $_2EtOH$] $_2$ (VOKriz)'dir (9).

Vanadyum koordinasyon bileşikleri ayrıca miyo- kardiyal reperfüzyon hasarında ve bunların karsinom hücrelerine karşı antiproliferatif potansiyelleri için de çalışılmıştır. BMOV (Şekil 3) miyokard enfarktüslerin- den sonra dokulara kan akışını eski haline getirir. Anti- kanser tedavisi için, Şekil 4'teki a ve b gibi azin ligandlı kompleksler çalışılmıştır. Bileşik a, özellikle kolorektal karsinom hücrelerine karşı etkiliyken, bileşik b ise, nö- roplastoma ve göğüs kanseri hücrelerine karşı oldukça aktiftir. Ayrıca, bileşik b, $\cdot OH$ radikallerinin temizleyici- si olarak hareket eder ve bu nedenle, kanser metastazla- rının bastırılmasında da rol oynayabilir (11).

Malign melanom (MM), insanları etkileyen en ag- resif cilt kanseridir. Yeni terapötik tedavilere (molekül- ler hedefli tedaviler ve immünoterapi) rağmen, edinil- miş bir ilaç direncinin gelişimi uzun süreli remisyon- ları sınırlamaktadır. İlaç direncinin üstesinden gelebi- len ve geleneksel terapötik maddelerle kombinasyon



Şekil 3. bis(maltolato) oksovanadyum (IV) (BMOV)'nin yapısı (12)



Şekil 4. Azin bazlı Vanadyum kompleksleri (11)

halinde kullanılacak yeni bileşiklerin araştırılması bu nedenle çok önemlidir. Literatürde çeşitli vanadyum bileşiklerinin antitümör etkileri farklı tümörlere karşı tanımlanmıştır, ancak bunların MM'ye karşı antikanser etkilerini incelemek amacıyla Rozzo ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan çalışmada, dört farklı vanadyum bileşiği seçilmiştir. İnorganik anyon vanadat (V) (fizyolojik pH'da $H_2V^{VO^{4-}}$)(VN); üç oksidovanadyum (IV) kompleksi, $[V^{IV}O(dhp)_2]$ (dhp:1,2-dimetil-3-hidroksi-4(1H)-piridinonat) (VS2); $[V^{IV}O(mpp)_2]$, (mpp: 1-metil-3-hidroksi-4(1H)-piridinonat) (VS3); $[V^{IV}O(ppp)_2]$, (ppp, 1-fenil-2-metil-3-hidroksi-4(1H)-piridinonat) (VS4). 1,2-dimetil-3-hidroksi-4(1H)-piridinon (Hdhp) ligandı, deferipron olarak da bilinir ve talasemide aşırı demir yükünün tedavisi için ilaçlarda demir şelatör olarak kullanılır. Bu bileşiklerin, iki farklı MM hücre çizgisine (A375 ve CN-mel) ve normal bir fibroblast hücre çizgisine (BJ) karşı antitümör etkileri analiz edilmiştir. Vanadyum bileşikleri ile yapılan tedavinin, normal fibroblastlar da dahil tüm hücre hatları üzerinde bir sitotoksik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. VN'nin ve tüm $[V^{IV}O]^{2+}$ komplekslerinin, test edilen tüm hücre hatlarında hücre büyümesinin inhibisyonuna neden olduğunu ve A375 MM hücreleri için özellikle belirgin olduğunu göstermiştir. Piridinon türevleri VS2, VS3, VS4 ve VN tarafından oluşturulan birkaç $[V^{IV}O]^{2+}$ kompleksinin antitümör aktivitesi incelenmiş ve bunların MM hücrelerinde apoptoza ve hücre döngüsü durmasına neden olan *in vitro* tümör büyümesini inhibe etme yetenekleri belirlenmiştir. Elde edilen bulguların çoğunlukla literatürde bildirilen verilerle tutarlı olduğu ve ayrıca vanadyumun pleiotropik etki mekanizması ile karsinogenezi inhibe edebilen umut verici bir unsur olarak hareket edebileceğini düşündürmüştür. MM'de vanadyumun antitümör kapasitesi ve aynı zamanda daha önce diyabet tedavisinde insülin-mimetik olarak önerilen VS2 $[V^{IV}O(dhp)_2]$ 'nin çok yönlülüğü doğrulanmıştır. İki farklı vanadyum türünün (VN ve VS2) hücreleri apoptoza yönlendirmesi, ancak farklı aşamalarda hücre bölünmesini bloke etmesi, biyolojik sistemlerdeki vanadyumun çok yönlülüğünü de göstermiştir (13).

Nöroblastoma bebeklerde en sık görülen ve lösemi ile beyin kanserinden sonra çocuklarda üçüncü sırada karşılaşılan kanserdir (14). Çocuklarda kanser ölümlerinin yaklaşık %15'i nöroblastoma ile ilişkilidir.

Yüksek doz cisplatin ilaçları (cisplatin, karboplatin) kullanılan kemoterapi, doksorubisinin gibi, nöroblastomaya karşı etkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, cisplatin ilaçları, nöroblastoma hücrelerine ve normal nöral hücrelere karşı oldukça yakın sitotoksosite sergilemiştir (15). Periferik nörotoksiste cisplatin ilaçları için doz sınırlayıcı, ana yan etki olmuştur. Bir yaşın üzerindeki çocuklarda ileri nöroblastoma çok kötü prognoza sahiptir ve standart kemoterapiye dirençlidir. Bu nedenle, agresifliği inhibe etmek ve nöroblastomun antikanser ajanlara duyarlılığını artırmak için yeni yaklaşımlara gereksinim söz konusudur (16). Zhang ve ark.'ın (2018) yaptıkları çalışmada, klasik bir vanadil kompleksi olan bis (asetilasetonato) oksovanadyum (IV) ($[VO(acac)_2]$)'un pro-apoptotik etkisini ve altında yatan mekanizmayı, SH-SY5Y nöroblastoma hücreleri üzerinde ve sıçan primer korteks nöronları ile karşılaştırılmıştır. $[VO(acac)_2]$, biyolojik hedeflere etkili ve seçici bir şekilde iletilmesi için mükemmel membran geçirgenliğinin olması ve iyi tanımlanmış çözelti kimyası nedeniyle, çalışılacak vanadyum bileşiği olarak seçilmiştir. Deneysel sonuçlar, $[VO(acac)_2]$ 'nin nöroblastoma hücreleri ve primer nöronlar arasında iyi bir ayırım yapabildiğini göstermiştir, çünkü vanadil kompleksleri iki hücrede çoğunlukla farklı apoptotik yolları indüklemiştir. $[VO(acac)_2]$, nöroblastoma hücreleri üzerinde primer nöronlara göre çok daha yüksek bir sitotoksosite sergilemiştir. SH-SY5Y nöroblastoma hücrelerinde yapılan analizde, 48 saatlik tedavi, konsantrasyon artışı ile önemli hücre apoptozuna neden olduğu görülmüştür. Herhangi bir antikanser ajanı için, kanserli ve normal hücreler arasında ayırım yapmak en çok istenen özelliktir. Daha önce yapılmış çalışmalarda vanadil komplekslerinin tümör hücrelerinde normal hücrelere göre daha yüksek sitotoksosite gösterdiği bildirilmiştir. Zhang ve ark.'ın yaptığı çalışmada, çeşitli vanadil komplekslerinin nöroblastoma hücrelerinin büyümesini engellediği (IC_{50} yaklaşık 5-30 μM) ve cisplatin ilaçları kadar etkili (IC_{50} yaklaşık 0.6-40 μM) olduğu bulunmuştur, ayrıca nörotoksik cisplatinin aksine, vanadyum kompleksleri, primer nöronlar ($IC_{50} > 250 \mu M$) üzerinde oldukça düşük sitotoksosite sergilemiştir. Nöroblastoma hücreleri ve primer nöronlar arasındaki ayırımın olması da, nöroblastomun terapötik tedavisinde vanadil komplekslerinin potansiyel uygulamasının önerilebi-

leceği ve ayrıca p53 mutasyonuna bağlı kemorezistan-
sın üstesinden gelmek için p53'ten bağımsız apoptotik
yolları hedefleyen yeni antikanser ajanlarının bulun-
masında fayda sağlayacağı belirlenmiştir (10,17).

Kurkumin, kanser tedavisi için mükemmel bir
doğal üründür, ancak sudaki düşük çözünürlüğü ile
birlikte hızlı metabolize edilmesi, zayıf emilimi ve sis-
temik eliminasyonu biyoyararlanımını sınırlar. Kurku-
min bazı metal kompleksleri, sadece kurkuminin sı-
nırlı biyoyararlanımının üstesinden gelmeye yardımcı
olmakla kalmaz, aynı zamanda birçok durumda geli-
miş antitümör potansiyeli gösteren önemli biyolojik
aktivite sergiler (18). Son yıllarda, çeşitli çalışmalar,
kurkuminin lipozomlara dahil edilmesinin, suda çö-
zünürlüğünü önemli ölçüde artırdığını, farmakoki-
netik ve biyoyararlanım sınırlamalarını iyileştirdiğini
göstermiştir. Lipozomal kurkumin ile fosfat tamponlu
salin (PBS), insan kanı, plazma ve hücre kültürü or-
tamında serbest kurkuminden daha yüksek stabilite
sergilediği bildirilmiştir. Ayrıca, kurkumin yüklü lipo-
zomların apoptozu indüklediği ve çeşitli kanser hücre-
lerinin tümör proliferasyonunu ve anjiyogenezini bas-
kılacağı gösterilmiştir (19,20). Halevas ve ark.'ın (2019)
yaptıkları çalışmada, potansiyel antikanser maddeler
olarak kanıtlanmış biyoaktiviteye sahip, kristalografik
olarak tanımlanmış üçlü V(IV)-kurkumin-bipiridin
(VCur) kompleksinin kapsüllenmesi için yeni manye-
tik katyonik lipozomal nanoformülasyonlar sentezlen-
miştir. Ortaya çıkan lipozomal nano formülasyonların
biyoyoumlu ve biyoyararlanılabilir olması, manyetik
hedefleme potansiyelleri ve DNA ile olumlu etkileşim-
e girme kapasiteleri, lipozomların biyoaktif metal
komplekslerinin verimli nano taşıyıcıları olarak işlev
görme ve onları daha ilerisi için kansere karşı tedavi
edici uygulamalara yönelik araştırmalarda ideal nano
platformlar haline getirme olanağı sunar (21).

Vanadyum bazı bileşiklerin sitotoksik aktivitesi-
nin bir mekanizması olarak, oksidatif stres de belirlen-
miştir. Son yapılan çalışmalardan birinde, vanadyum
tuzları, sodyum metavanadat NaVO_3 (Şekil 5;1) ve
vanadyum (IV) sülfat oksit VOSO_4 (Şekil 5;2), insan
akciğer kanseri hücrelerinde ROS seviyesini önemli
ölçüde artırmıştır. Ayrıca, daha yüksek ROS seviyesi,
koordinasyon merkezinde vanadyum (+IV) içeren
kompleksler tarafından indüklenmiştir. Bu sonuçlar,
vanadyum bileşiklerinin indüklediği ROS oluşumu

etkinliğinin, kompleksin koordinasyon alanında su-
nulan vanadyum katyonunun oksidasyon durumuna
bağlı olduğunu göstermektedir (22). Peroksovanadat
kompleksleri için bu durum belirlenmiştir. Perokso-
vanadatin poliakrilat türevi (Şekil 5;3), oksidatif strese
yol açan Rac1-NADPH oksidaz eksenini aktive ederek
akciğer kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe etmiş-
tir. N-(2-hidroksiasetofenon) glisinat ile vanadyum
kompleksinin (Şekil 5;4), hücrel redoks durumunu
değiştirdiği düşünülerek, insan kolorektal karsinom
hücrelerinde mitokondriyal dış membran geçirgenliği
yoluyla apoptozu tetiklediği belirtilmiştir. İnsan pank-
reas kanseri hücreleri varlığında, bis (asetilasetonato)-
oksidovanadyum (IV) kompleksinin (Şekil 5;5) ve
sodyum metavanadatin (Şekil 5;1) ROS oluşumunu
arttırdığı gösterilmiştir. Sonuçlar, bir hücre içi ge-
ribildirim döngüsünün yüksek ROS düzeyine karşı
olabileceğini göstermiş, bunun da artan GSH içeriği
ve antioksidan enzim ekspresyonunun değişmemiş se-
viyesiyle ilgili olduğunu kanıtlamıştır. Oksidatif stres
ayrıca osteosarkom hücrelerinde glukoz ve naproksen
ile oksidovanadyum (IV) kompleksleri (Şekil 5;6-7)
tarafından indüklenmiştir (23).

Başka bir çalışmada, galaktomannan türevi (poli-
sakkaritler) içeren bir oksovanadyum (IV/V) komp-
leksi (Şekil 5;13-14), mitokondriyal membran potansi-
yelini azaltarak ve ROS seviyelerini artırarak bir insan
karaciğer kanseri hücre hattına karşı sitotoksitate gös-
termiştir (24).

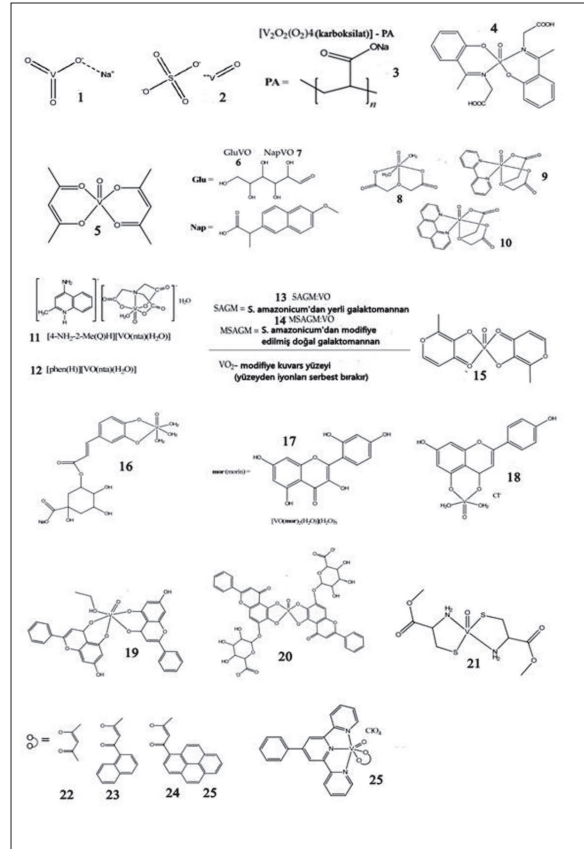
Leon ve ark. (2014), aynı tip kanser hücrelerini
kullanarak üç oksidovanadyum (IV) kompleksinin
(Şekil 5;8-10) sitotoksitesini araştırmışlardır. Fe-
nantrolin içeren kompleks (Şekil 5;10), en güçlü ROS
artışı ile ilişkili olan en yüksek sitotoksik aktiviteyi
göstermiştir (26). Farklı çalışmalarda, aynı vanadyum
kompleksinin (Şekil 5;10-12) ayrıca bir insan pankreas
kanseri hücre hattında ROS oluşumunu indüklediği
görülmüştür.

Wang ve ark. (2010) tarafından gerçekleştirilen ilgi
çekici bir çalışma, antioksidanlarla vanadyum komp-
lekslerinin (Şekil 5;5-15), kanser hücrelerinde anti-
tümör aktivitelerini etkilemeden (seçici sitotoksitate)
insan normal hücrelerindeki toksisitesini azalttığını
öne sürmektedir (27). Bu düşüncenin, antioksidan
aktivite ve ROS seviyesinde artış olmaksızın bir insan
meme kanseri hücre hattına karşı seçici sitotoksisi-

te sergileyen 3-(3,4 Dihidroksisinaoil) kinik asit ile bir oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;16) için tutarlı olduğu görülmüştür. Naso ve ark. (2013), flavonol morin ile oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;17) üzerinde bir çalışma yürütmüştür. Yeni kompleks, hücrelerde reaktif oksijen türleri ve DNA hasarı oluşturmadan meme kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. Dahası kompleks, meme epitelyal hücrelerinin normal proliferasyonunu etkilememiştir (28). Bu önemli sonuçlar, vanadyum bileşiklerinin sitotoksikite mekanizmasının ROS'a bağımlı olmak zorunda olmadığını açıkça göstermektedir. Öte yandan, diğer birçok flavonoid bazlı kompleks, zıt mekanizmayı göstermiştir. Apigenin ile bir oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;18), eş zamanlı hafif ROS seviyeleri ve GSH/GSSG (indirgenmiş/oksidlenmiş glutatyon) oranında azalma ile akciğer ve serviks kanseri hücre dizilerine karşı orta derecede sitotoksikite göstermiştir. Ayrıca bu sitotoksik aktivitenin, doğal antioksidanlar kompleksi ile inkübe edildiğinde geri döndüğü görülmüştür (29,30).

Flavonoid krizin ile bir oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;19), hücre insan osteosarkom hücrelerinin ve ROS oluşumunun konsantrasyona bağlı bir inhibisyonuna neden olmuştur. Ayrıca, flavonoid baicalin içeren bir oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;20) de bir insan akciğer kanseri hücre hattına karşı ROS'a bağlı sitotoksikite göstermiştir. L-sistein bazlı bir oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;21), cisplatin tarafından indüklenen oksidatif stres ve nefrotoksikiteye karşı umut verici bir kemoprotektan olarak önerilmiştir. Bu *in vivo* çalışmada, vanadyum kompleksi, antioksidan savunma mekanizmalarını eski haline getirerek güçlü nefroprotektif etkinlik sergilemiştir. Fotodinamik terapi (PDT) durumunda, oksidatif stresin indüksiyonu belirlenmiştir. Ferrosenil-terpiridin oksidovanadyum (IV) kompleksleri (Şekil 5;22-25), ROS üretimi yoluyla meme ve servikal kanser hücrelerine karşı fotositotoksik aktivite sergilemiştir (23).

Vanadyum bazlı bileşikler tarafından apoptotik hücre ölümünün indüklenmesi iyi bilinmektedir. Sodyum ortovanadat (Na_3VO_4) (Şekil 6;1), oral skuamöz hücreli karsinom hücre hattında ve insan anaplastik tiroid karsinom hücrelerinde apoptozu indüklediği görülmüştür. Dahası, ortovanadat (Şekil 6;1), RET/



Şekil 5. ROS indükleyen Vanadyum bileşiklerinin yapıları (23)

PTC1 (onkojenik kromozomal yeniden düzenlemeler) barındıran tiroid kanseri hücrelerinde DNA fragmantasyonu, mitokondriyal membran potansiyeli kaybı ve kaspaz-3 aktivasyonu gibi tipik apoptoz özelliklerini indüklemiştir (25). Vanadyum bazlı kompleksin (Şekil 6;4), intrinsik apoptotik yol (Bax, PARP ve kaspaz-3/9'un yukarı regülasyonu) aracılığıyla mide kanseri hatlarında apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Flavonoid kuersetin ile vanadyum kompleksi (Şekil 6;5), insan meme kanseri hücre dizilerindeki Akt, mTOR ve VEGF ekspresyonlarının aynı anda aşağı regülasyonu ile p53 ve kaspaz 3 ve 9 ekspresyonlarını yukarı regüle etmiştir. Ek olarak bu kompleks, meme kanserli bir hayvan modelinde apoptozu indüklemiştir (31). Aksine, fenantrolin içeren bir vanadyum kompleksi (Şekil 6;6), insan T-lösemik hücrelerinde kaspaz 3'ün aktivasyonuna yol açan hem hücre dışı (kaspaz 8 yoluyla) hem de hücre içi (kaspaz 9 yoluyla) apoptozu indükleyen yolların aktivasyonu ile apoptozu tetiklemiştir. Modifiye edilmiş bir fenol grubuna sahip bir vanadyum kompleksi (Şekil 6;7), p53-p21 yolağına bağlı

yolu kullanarak karaciğer hepatoselüler karsinom hücrelerinde apoptozu indüklemiştir (23). Nikotinoil hidrazinin vanadyum kompleksleri (Şekil 6;2-3) tarafından indüklenen p53'e bağlı bir apoptotik mekanizma da servikal kanser hücrelerinde belirlenmiştir (32).

İnsan osteosarkom hücreleri üzerinde fonksiyonel proteomik analizi kullanan bir çalışma yapılmıştır. Sonuçlar, kliokinol ile bir oksidovanadyum (IV) kompleksinin (Şekil 6;8), kaspaz 3, kaspaz 6, kaspaz 7, kaspaz 10, kaspaz 11, Bcl-x ve DAPK gibi proteinlerin yukarı regülasyonunu ve PKB/AKT ve DIABLO gibi bu tür proteinlerin aşağı regülasyonunu indüklediğini göstermiştir (33).

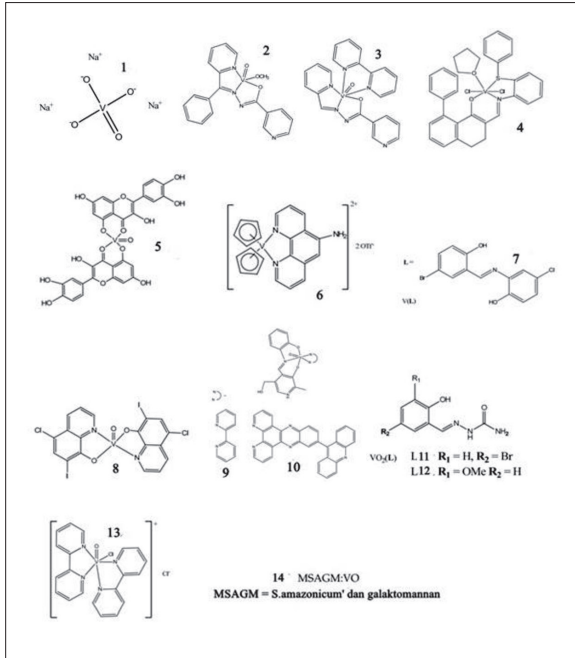
Fotodinamik terapi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, oksidovanadyum (IV) vitamin B6 Schiff baz kompleksleri (Şekil 6;9-10), yumurtalık ve meme kanseri hücrelerinde görünür ışıkta ve endoplazmik retikulum (ER) spesifik lokalizasyonda dikkate değer bir apoptotik fotositotoksosite göstermiştir (34).

Oksidatif stresin indüksiyonu, apoptotik hücre ölümüne yol açabilir. Vanadyumun inorganik tuzları, yani NaVO_3 ve VOSO_4 , eş zamanlı ROS düzeyinde artışla birlikte akciğer karsinom hücrelerine karşı apoptotik indükleyici sitotoksosite sergilemiştir. Pisano ve ark. (2019), hem inorganik anyon vanadat (V) hem de

piridinonat içeren vanadyum kompleksinin, malign melanom hücrelerinde ROS oluşumu yoluyla apoptozu indüklediğini göstermiştir (35).

Programlanmış hücre ölümünden kaçınmak, kanserin ayırt edici özelliklerinden biridir. Bu nedenle, programlanmış hücre ölümünün alternatif bir apoptotik olmayan formunun araştırılmasına ihtiyaç vardır. Salisilaldehit türevleri ile diokzovanadyum komplekslerinin (Şekil 6;11-12), RIPK3 aktivasyonu ve nekroptoz yoluyla kolon kanseri hücrelerinde hücre ölümünü indüklediği bulunmuştur. Dahası, fenantrolin içeren vanadyum komplekslerinin (Şekil 5;10-12) bir insan pankreas duktal adenokarsinom hücre hatında nekroptoz yolunu da tetiklediği belirlenmiştir (36). Kinolinyum katyonu içeren bir oksidovanadyum kompleksinin, RAGE protein seviyesinde eş zamanlı artışla pankreas kanseri hücrelerinde otofajik süreci indüklediği bulunmuştur. Otofaji ayrıca vanadyumla tedavi edilen (Şekil 6;13) meme kanseri hücrelerinde de tespit edilmiştir. Hipoksik koşullarda yapılan bir çalışmada, oksidovanadyum (IV) ile galaktomannan hidrolizatının bir kompleksi (Şekil 6;14), normoksik koşullar altında hepatoselüler karsinoma hücre hatlarına karşı güçlü apoptotik aktivite sergilemiştir ancak bu, hipoksik koşullar altında tamamen kaybolmuştur. Bu, hipoksik koşullar altında tamamen kaybolmuştur. Bu, hipoksik koşullar altında tamamen kaybolmuştur. Bu, hipoksik koşullar altında tamamen kaybolmuştur. Bu, hipoksik koşullar altında tamamen kaybolmuştur.

Baicalin, (baic, (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-6-(5,6-dihidroksi-4-okso-2-fenilokromen-7-il)oksi-3,4,5-trihidroksi-tetrahidropiran-2-karboxilik asit), geleneksel Çin formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan *Scutellariae Radix*'in ana biyoaktif bileşenlerinden biridir. Anti-alerjik, anti-inflamatuvar ve antioksidan aktiviteye sahiptir (38). Martínez Medina ve ark.'ın (2017) yapmış oldukları çalışmada, flavonoidlerin bilinen antioksidan etkisine dayanarak, *Scutellaria*'nın köklerinde bulunan baicalin (baic) ve oksidovanadyum (IV) katyonu, $\text{Na}_4[\text{VO}(\text{baic})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{baic})$) ile koordinasyon kompleksi sentezlenmiştir. Baicalin, akut lenfositik lösemi (ALL), prostat kanseri hücre dizileri, insan (KU-1 ve EJ-1), murin (MBT-2) mesane kanseri hücre dizileri ve A549 insan akciğer kanseri hücreleri gibi farklı kanser hücre dizilerinin büyüme-



Şekil 6. Hücre ölümüne neden olan Vanadyum bileşiklerinin yapıları (23)

sini inhibe etmiştir. Baicalin, V^{IV}O (baic) ve oksidovanadyum (IV) katyonunun A549 hücre hattı üzerindeki sitotoksitesi belirlenmiş, oksidovanadyum (IV) katyonunun, test edilen konsantrasyonlarda insan akciğer kanseri hücrelerine hiçbir sitotoksite indüklediği görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre, oksidovanadyum (IV) katyonu hücrel ROS seviyelerini arttırmamış ve V^{IV}O(baic), tüm konsantrasyon aralığında istatistiksel farklılıklar ile doza bağlı bir şekilde ROS seviyelerinde bir artış göstermiştir. Çalışmada yer alan bileşiklerin konsantrasyonu ile ROS seviyesinin artması, flavonoid ve kompleks tarafından bir doz tepkisi tarzında üretilen hücre canlılığının daha yüksek inhibisyonu ile tutarlı olduğu sonucuna varılmıştır. Baicalinin, canlı insan akciğer kanseri hücrelerinin sayısını hafifçe düşürdüğünü ve oksidovanadyum (IV) ile koordinasyonun etkisini, özellikle 72 saatlik inkübasyon sürelerinde fark edilir şekilde iyileştirdiği bulunmuştur (39).

Kanser araştırmalarındaki diğer önemli bir konu ise, metal ilaçlarının kanserdeki başarısıdır. Bu başarı göz önüne alındığında, kanser teranostiği için metal ilaçlarının aktif olarak araştırılmasına yoğunlaşılmıştır. Li ve ark.'ın (2021) çalışmasında, moleküler vanadyum komplekslerinde sıklıkla karşılaşılan düşük hidrolitik stabiliteyi, sınırlı hücre alım kabiliyetini ve terapötik etkinliği aşmak için, nano ölçekli vanadyum metal ilaçlarını (vanadyum nano ilaçlar, VND'ler) tasarlayarak etkili bir yöntem belirlemişlerdir (40). Gelişmiş hidrolitik stabilite ile kolaylaştırılan VND'ler, normal hücrelerde belirgin yan etkilere neden olmadan tümör mikro ortamlarını hedefleyerek kanser hücrelerinde yüksek bir hücre alımı ve üstün anti-tümör etkinliği gösterir. VND'lerin sitotoksitesi ilk olarak insan meme kanseri hücreleri (MCF-7) ile 24 saat inkübe edilerek değerlendirilmiştir. VND'lerin MCF-7 hücrelerinin canlılığını doza bağımlı olarak etkili bir şekilde azalttığı ve 2,1±0,2 µM'lik yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) değeri gösterdiği gözlenmiştir. Belirgin bir şekilde, VND'ler ayrıca IC₅₀ değerinde uzun süreli azalma ile cisplatinden daha güçlü bir tedavi etkinliğine sahiptir. Daha da önemli olarak, bu tür güçlü sitotoksik etkiler çeşitli kanser hücrelerinde (örneğin, hepatik karsinom HepG2 hücreleri, servikal kanser HeLa hücreleri) gözlenirken, kanser dışı normal hepatik L02 hücreleri ve meme MCF-10A hü-

creleri üzerinde hiçbir önemli sitotoksik etki görülmemiştir. Ayrıca, VND'lerin terapötik etkisini anlamak için ilk olarak, VND'lerin hücre alım davranışı MCF-7 hücrelerinde incelenmiş ve sonuçta etkili bir hücre alım yeteneği göstermiştir. Konfokal lazer tarama mikroskobu (CLSM), VND'lerin konsantrasyonunu artırarak, MCF-7 hücrelerinin hücre canlılığının azaltıldığını ortaya çıkarmış ve kanser hücreleri üzerindeki yüksek verimli sitotoksik etkileri doğrulanmıştır. Ek olarak, Annexin V-FITC / PI (propidium iodid) boyama sonuçları, VND'lerle tedavi edilen MCF-7 hücrelerinin doza bağımlı bir şekilde apoptozunu ortaya çıkarmıştır. VND'lerin montaj yapısından yararlanarak, Cy5.5 boya ile modifiye edilmiş sığır serum albümini (BSA-Cy5.5) proteinini, VND'lerde kolayca kapsülleyebilir, böylece Cy5.5-işlevselleştirilmiş VND'ler (VND @ Cy5.5) elde edilebilir. VND @ Cy5.5'in bir intratümör enjeksiyonuna sahip fare tümörleri, tümör boyutunda ihmal edilebilir bir büyüme göstermiş ve bir ay içinde hiçbir belirgin tümör nüksü gözlenmemiştir. Bu tür bulgular, histolojik analiz sonuçları ile doğrulanan VND @ Cy5.5'in etkili tümör tedavisini ortaya çıkarmıştır (41).

SONUÇ

Artan kanser vakalarının olması, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların pahalılığı ve bazı kullanılan ilaçların vücuda olan yan etkilerinden dolayı, ilaç direncinin üstesinden gelebilen ve geleneksel tedavi maddeleriyle kombinasyon halinde kullanılacak yeni bileşiklerin araştırılması her geçen gün önem kazanmaktadır.

Vanadyumun organik türevlerle komplekslerinin çoğu, klinikte şu anda hiçbir bileşik kullanılmamasına rağmen, çeşitli hastalık türlerinin tedavisi için önerilmiştir ve bunun için birçok vanadyum bileşiği çalışılmıştır. Terapötik etkilerin çoğu, vanadat ve fosfatın benzerliğiyle, dolayısıyla fosfatazların aktif bölgelerinin ve bunlardan kaynaklanan ilgili enzimlerin inhibisyonu ile ilgilidir, kinaz aktivasyonunun yanı sıra ROS üretme durumu ile de ilgili olduğu da düşünülebilir. Pek çok yayında tartışıldığı gibi, vanadyum bileşikleri çok sayıda sinyal yollarını ve transkripsiyon faktörlerini aktive eder, bu aynı anda vanadyum bileşiklerinin terapötiklerde uygulanmasını güçlendirir, ancak aynı zamanda farklı hücre yapıları üzerinde spe-

sifik olmayan zıt etkiler de uygulayabilir. Terapötik etkilerin artırılması için vanadyum bileşiklerinin diğer ilaçlarla kombinasyonu da çok önemli bir konu ve ilgi gören bir alandır. Vanadyum bileşiklerinin uyguladığı terapötik etki ile olumsuz etkiler arasındaki mevcut dengenin üstesinden gelme yeteneği, vanadyum bileşiklerinin tıpta gelecekteki kullanımı için çok önemli bir konudur. Güvenli vanadyum dozu hala tartışmalıdır ve bahsedilen elementin çok yüksek konsantrasyonu, hücre içi enzim sistemlerinin aktivitelerini etkileyebileceği ve sindirim, solunum vb. gibi fizyolojik süreçleri değiştirebileceği için organizma içinde birçok çeşitli patolojik değişikliğe yol açabilir.

Bu makalede, birçok çalışmada yer almış farklı vanadyum bileşiklerinin, hangi kanser türlerine ne tür etki ettiği ve elde edilen sonuçlar derlenmiş, bu elementin kanserdeki terapötik etkileri tek bir kaynaktan literatüre katkıda bulunmak istenmiştir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Tripathi D, Mani V, Pal RP. Vanadium in Biosphere and Its Role in Biological Processes. *Biol Trace Elem Res.* 2018;186(1):52-67.
2. Pessoa JC, Etcheverry S, Gambino D. Vanadium compounds in medicine. *Coord Chem Rev.* 2015;301:24-48.
3. D'Cruz OJ, Uckun FM. Metvan: a novel oxovanadium(IV) complex with broad spectrum anticancer activity. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(12):1829-36.
4. Ghosh P, D'Cruz OJ, Narla RK, Uckun FM. Apoptosis-inducing vanadocene compounds against human testicular cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6(4):1536-45.
5. Ferrer EG, Salinas MV, Correa MJ, et al. Synthesis, characterization, antitumoral and osteogenic activities of quercetin vanadyl(IV) complexes. *J Biol Inorg Chem.* 2006;11(6):791-801.
6. Etcheverry SB, Ferrer EG, Naso L, Rivadeneira J, Salinas V, Williams PA. Antioxidant effects of the VO(IV) hesperidin complex and its role in cancer chemoprevention. *J Biol Inorg Chem.* 2008;13(3):435-47.
7. Ge Y, Zhang Y, Chen Y, et al. Silibinin causes apoptosis and cell cycle arrest in some human pancreatic cancer cells. *Int J Mol Sci.* 2011;12(8):4861-71.
8. Mokhtari MJ, Motamed N, Shokrgozar MA. Evaluation of silibinin on the viability, migration and adhesion of the human prostate adenocarcinoma (PC-3) cell line. *Cell Biol Int.* 2008;32(8):888-92.
9. León IE, Cadavid-Vargas JF, Tiscornia I, et al. Oxidovanadium(IV) complexes with chrysin and silibinin: anticancer activity and mechanisms of action in a human colon adenocarcinoma model. *J Biol Inorg Chem.* 2015;20(7):1175-91.
10. Gruzewska K, Michno A, Pawelczyk T, Bielarczyk H. Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65(5):603-11.
11. Rehder D. Implications of vanadium in technical applications and pharmaceutical issues. *Inorganica Chimica Acta.* 2017;455(Part 2):378-89.
12. Panchal SK, Wanyonyi S, Brown L. Selenium, Vanadium, and Chromium as Micronutrients to Improve Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(3):10.
13. Rozzo C, Sanna D, Garribba E, et al. Antitumoral effect of vanadium compounds in malignant melanoma cell lines. *J Inorg Biochem.* 2017;174:14-24.
14. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(3):203-16.
15. Wick A, Wick W, Hirrlinger J, et al. Chemotherapy-induced cell death in primary cerebellar granule neurons but not in astrocytes: in vitro paradigm of differential neurotoxicity. *J Neurochem.* 2004;91(5):1067-74.
16. Screnci D, McKeage MJ. Platinum neurotoxicity: clinical profiles, experimental models and neuroprotective approaches. *J Inorg Biochem.* 1999;77(1-2):105-10.
17. Zhang Y, Wang L, Zeng K, Wang K, Yang X. Vanadyl complexes discriminate between neuroblastoma cells and primary neurons by inducing cell-specific apoptotic pathways. *J Inorg Biochem.* 2018;188:76-87.
18. Bansal SS, Goel M, Aqil F, Vadhanam MV, Gupta RC. Advanced drug delivery systems of curcumin for cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(8):1158-71.
19. Mahmud M, Piwoni A, Filipczak N, Janicka M, Gubernator J. Long-Circulating Curcumin-Loaded Liposome Formulations with High Incorporation Efficiency, Stability and Anticancer Activity towards Pancreatic Adenocarcinoma Cell Lines In Vitro [published correction appears in *PLoS One.* 2017 Mar 8;12 (3):e0173728]. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167787. .
20. Panda AK, Chakraborty D, Sarkar I, Khan T, Sa G. New insights into therapeutic activity and anticancer properties of curcumin. *J Exp Pharmacol.* 2017;9:31-45.
21. Halevas E, Mavroidi B, Swanson CH, et al. Magnetic

- cationic liposomal nanocarriers for the efficient drug delivery of a curcumin-based vanadium complex with anticancer potential. *J Inorg Biochem.* 2019;199:110778.
22. Guerrero-Palomo G, Rendón-Huerta EP, Montañó LF, Fortoul TI. Vanadium compounds and cellular death mechanisms in the A549 cell line: The relevance of the compound valence. *J Appl Toxicol.* 2019;39(3):540-552.
 23. Kowalski S, Wyrzykowski D, Inkielewicz-Stępnia I. Molecular and Cellular Mechanisms of Cytotoxic Activity of Vanadium Compounds against Cancer Cells. *Molecules.* 2020;25(7):1757.
 24. Cunha-de Padua MM, Suter Correia Cadena SM, de Oliveira Petkowicz CL, et al. Toxicity of native and oxovanadium (IV/V) galactomannan complexes on HepG2 cells is related to impairment of mitochondrial functions. *Carbohydr Polym.* 2017;173:665-75.
 25. Gonçalves AP, Videira A, Soares P, Máximo V. Orthovanadate-induced cell death in RET/PTC1-harboring cancer cells involves the activation of caspases and altered signaling through PI3K/Akt/mTOR. *Life Sci.* 2011;89(11-12):371-7.
 26. León IE, Butenko N, Di Virgilio AL, et al. Vanadium and cancer treatment: antitumoral mechanisms of three oxidovanadium(IV) complexes on a human osteosarcoma cell line. *J Inorg Biochem.* 2014;134:106-17.
 27. Wang Q, Liu TT, Fu Y, Wang K, Yang XG. Vanadium compounds discriminate hepatoma and normal hepatic cells by differential regulation of reactive oxygen species. *J Biol Inorg Chem.* 2010;15(7):1087-97.
 28. Naso LG, Lezama L, Rojo T, et al. Biological evaluation of morin and its new oxovanadium(IV) complex as antioxidant and specific anti-cancer agents. *Chem Biol Interact.* 2013;206(2):289-301.
 29. Martínez Medina JJ, Naso LG, Pérez AL, et al. Apigenin oxidovanadium(IV) cation interactions. Synthesis, spectral, bovine serum albumin binding, antioxidant and anticancer studies. *Journal Of Photochemistry And Photobiology A-Chemistry.* 2017;344:84-100.
 30. León IE, Di Virgilio AL, Porro V, et al. Antitumor properties of a vanadyl(IV) complex with the flavonoid chrysin [VO(chrysin)₂EtOH]₂ in a human osteosarcoma model: the role of oxidative stress and apoptosis. *Dalton Trans.* 2013;42(33):11868-80.
 31. Roy S, Banerjee S, Chakraborty T. Vanadium quercetin complex attenuates mammary cancer by regulating the P53, Akt/mTOR pathway and downregulates cellular proliferation correlated with increased apoptotic events. *Biometals.* 2018;31(4):647-71.
 32. Nair RS, Kuriakose M, Somasundaram V, Shenoi V, Kurup MR, Srinivas P. The molecular response of vanadium complexes of nicotinoyl hydrazone in cervical cancers--a possible interference with HPV oncogenic markers. *Life Sci.* 2014;116(2):90-7.
 33. León IE, Díez P, Baran EJ, Etcheverry SB, Fuentes M. Decoding the anticancer activity of VO-clioquinol compound: the mechanism of action and cell death pathways in human osteosarcoma cells. *Metallomics.* 2017;9(7):891-901.
 34. Banerjee S, Dixit A, Shridharan RN, Karande AA, Chakravarty AR. Endoplasmic reticulum targeted chemotherapeutics: the remarkable photo-cytotoxicity of an oxovanadium(IV) vitamin-B6 complex in visible light [published correction appears in *Chem Commun (Camb)*. 2019 Nov 4;55(85):12877-12878]. *Chem Commun (Camb)*. 2014;50(42):5590-2.
 35. Pisano M, Arru C, Serra M, et al. Antiproliferative activity of vanadium compounds: effects on the major malignant melanoma molecular pathways. *Metallomics.* 2019;11(10):1687-99.
 36. Kowalski S, Hać S, Wyrzykowski D, Zauszkiewicz-Pawlak A, Inkielewicz-Stępnia I. Selective cytotoxicity of vanadium complexes on human pancreatic ductal adenocarcinoma cell line by inducing necroptosis, apoptosis and mitotic catastrophe process. *Oncotarget.* 2017;8(36):60324-41.
 37. Meyenberg Cunha-de Padua M, Noletto GR, de Oliveira Petkowicz CL, et al. Hypoxia protects against the cell death triggered by oxovanadium-galactomannan complexes in HepG2 cells. *Cell Mol Biol Lett.* 2019;24:18.
 38. Lai MY, Hsiu SL, Tsai SY, Hou YC, Chao PD. Comparison of metabolic pharmacokinetics of baicalin and baicalein in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2003;55(2):205-9.
 39. Martínez Medina JJ, Naso LG, Pérez AL, Rizzi A, Ferrer EG, Williams PAM. Antioxidant and anticancer effects and bioavailability studies of the flavonoid baicalin and its oxidovanadium(IV) complex. *J Inorg Biochem.* 2017;166:150-61.
 40. Li J, Jiang M, Zhou H, et al. Vanadium Dioxide Nano-coating Induces Tumor Cell Death through Mitochondrial Electron Transport Chain Interruption. *Glob Chall.* 2018;3(3):1800058.
 41. Li S, Chen Y, Zhu W, et al. Engineered nanoscale vanadium metallodrugs for robust tumor-specific imaging and therapy. *Adv Funct Mater.* 2021;31:2010337.

1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkelere belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
 - Yayımlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya başka bir yere yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
 - Makale daha önce yayımlanmışsa ve(ya) alıntı yazı, tablo, fotoğraf gibi öğeler içeriyorsa evvelki yayın hakkı sahibinden ve(ya) bu öğelerin telif hakkı sahiplerinden yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir.
 - Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, bu sunumun dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
 - Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun güncel ve bilimsel sözlüklerinde geçen yazımlar esas alınmalıdır. İngilizce yazılar Amerikan İngilizcesi ile yazılmalıdır.

2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar (yazışma yazarı), tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

3. ETİK SORUMLULUK

- "İnsan" ögesi içeren tüm orijinal araştırmalarda Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygunluk şarttır. Bu tip araştırmalarda yazarların, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında bu prensiplere uyduklarını ve ayrıca kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- "Hayvan" ögesi içeren orijinal araştırmalarda ise yazarlar, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Vaka sunumlarında sunulan kişi ya da kişilerin kimliğinin açığa çıkıp çıkmadığına bakılmaksızın "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) alınmalıdır.
- Çalışmaları ile ilgili direkt-endirekt bir ticari bağlantıları veya çalışmalarına maddi destek veren bir destekçileri varsa, yazarlar bunları ve bu ilişkilerinin doğasını (konsültan, diğer anlaşmalar) Editöre Sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Makalede "etik kurul onayı" alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını "Gereç ve Yöntemler" bölümünde ".....etik kurulundantarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır" şeklinde beyan etmelidir. "Söz-lü etik onay alınmıştır" ifadesi kullanılmamalıdır.

4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

- Her tür bilimsel yazı için, *Word* dosyası halinde ayrı ayrı "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı birer dosya halinde gönderilmelidir. Dergimiz İnternet sitesinden "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası"na dair örnek şablonlar indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe şablonun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce şablonun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Her makale için yazarlar "TELİF HAKKI DEVİR FORMU" nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalayarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Türkçe ve İngilizce form İnternet sayfamızdan indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe formun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce formun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Bilimsel yazı kabul edildikten sonra baskı öncesi kopyanın her sayfasının ve Telif Hakkı Devir Formu'nun tüm yazarlar tarafından ıslak imza ile imzalanması ve tüm bu evrakın BETİM Hasekisultan Mah., Topçu Emin Bey Çıkamazı, no. 4, 34096 İstanbul adresine posta yoluyla gönderilmesi gerekmektedir (tel. 0212 632 0369; faks 0212 632 0328). İlk başvuruda bunların elektronik olarak yüklenmesi yeterlidir.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALESİ

- Yazılar *Microsoft Word*® belgesi olarak hazırlanmalı ve 1,5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve *Times New Roman* karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir.
- Kör hakemlik ilkesi gereğince, "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" sisteme ayrı birer dosya halinde yüklenmelidir. Editöre sunum sayfasında olması gereken bilgiler, yazının türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu veya varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu özel ve tüzel kişilerin yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir. Kapak sayfasında ise Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgileri ve önerilen hakem bilgileri yer alır. İnternet sitemizdeki örnek şablonlarda bu bilgilerin nerede ve nasıl verileceğine dair yönlendirmeler mevcuttur. Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlara ait bilgiler yazının ana metninde yer almamalıdır. GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfasında çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harflerle yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.
- Daha sonra önce "ÖZ" (çalışmanın yazım dili İngilizce ise *ABSTRACT*) bölümü yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 300 kelimedden oluşmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Bu sayfa da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar sözcüklerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- Yazının ana metni Türkçe ise önce ilk sayfaya Türkçe ÖZ, ikinci sayfaya İngilizce *ABSTRACT* yazılmalıdır. Yazının ana metni İngilizce ise önce ilk sayfaya İngilizce *ABSTRACT*, ikinci sayfaya Türkçe ÖZ yazılmalıdır.
- ÖZ veya *ABSTRACT* yapılandırılmış olmalıdır. Yapılandırılmış ÖZ (*ABSTRACT*) bölümünde

- “Amaç (*Aim*),”
 - “Gereç ve Yöntemler (*Materials and Methods*),”
 - “Bulgular (*Results*),”
 - “Tartışma ve Sonuç (*Discussion and Conclusion*)”
- olmak üzere dört alt başlık yer almalıdır. ÖZ’de paragraflar içeriden başlamamalıdır.
- Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer alacak olan anahtar sözcüklerin sayısı en az iki, en fazla altı olmalıdır. Bunlar birbirinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalı ve alfabetik sıraya göre sıralanmalıdır. Örneğin: **Anahtar Sözcükler:** insan denekler; klinik araştırmalar; kontrollü deney; randomize kontrollü deney. İngilizce anahtar sözcükler *Medical Subject Headings (MeSH)* doğrultusunda verilmelidir. Anahtar sözcük seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya dair uygun sözcük girilerek anahtar sözcüklere ulaşılabilir: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html. Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri (TBT) doğrultusunda verilmelidir: www.bilimterimleri.com.
 - ÖZ ve *ABSTRACT* bölümlerinden sonra ana metne yeni bir sayfada GİRİŞ bölümü ile başlanmalıdır. Yazıda GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve **kalın** olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
 - GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
 - Kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla, metin içinde geçtiği sıraya göre verilmelidir. Örneğin; (1). veya (1,2). veya (3-5).
 - Ana metinde paragraflar *Word* programında yer alan cetvel yardımıyla 1 cm içeriden başlamalıdır.
 - Yazıda yer alan tüm alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalıdır. Yalnızca alt bölümler içindeki alt bölümlerin (alt-alt bölümlerin) başlıkları *italik* yazılmalıdır.
 - GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümü ile BULGULAR bölümünde verilmesi düşünülen Tablo ve Görsel yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve **kalın** yazılmalıdır. Örneğin **Tablo 1.**, **Görsel 1.** Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, görsel yazıları ise ilgili görselin altında yer almalıdır.
 - Tablo ve şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlelerin sonuna parantez içinde **Tablo 1.** veya **Görsel 1.** gibi yazılmalı, ancak ilgili tablo ve görseller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her biri bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı verilmelidir. Görsel ve tablo üzerinde kısaltma ve/veya sembol kullanılmış ise tablo/görsel altında 8 punto ile yazılarak açıklanmalıdır.
 - Görseller (örneğin fotoğraflar) metne eklenmemeli, ayrı bir dosya olarak (görüntü kalitesi 300 dpi olacak şekilde ve .jpeg, .bmp, .tif vb. formatta) sisteme yüklenmelidir. Görsel alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla, ilk harfleri büyük olacak biçimde (**Görsel 1.** Açıklayıcı metin) yazılmalıdır.
 - Daha önce basılmış görsel, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak görsel, tablo ve grafik açıklamasında parantez içinde belirtilmelidir.
 - Çalışmada veri analizi yapılmış ise GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı olarak “İstatistiksel analiz” başlığı tanımlanmalı ve bu bölümde hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
 - BULGULAR bölümünde yöntem adları verilmemelidir.

- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları derleme türü yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Derleme türü yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 250 kelimedenden oluşmalıdır.

5.3. VAKA SUNUMU / VAKA SERİLERİ VE DİĞER TÜRDEN YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları vaka sunumu veya vaka serileri türünde hazırlanan yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Vaka sunumu türündeki yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 150 kelimedenden oluşmalıdır.
- Bu tür yazılarda kaynak sayısı 15’i aşmamalıdır.

Bu üç ana yazı türünden başka;

- Editöryel Yorum/Tartışma türünde (yayımlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesi) veya
- Editöre Mektup türünde (son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren, en fazla 500 kelimedenden oluşan yazı türü) yazılar da gönderilebilir. Bu yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerlidir. Bu yazı türlerinde,
 - Başlık ve özet bölümleri yoktur.
 - Kaynak sayısı beş ile sınırlıdır.
 - Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye atıf yapıldığı belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar) ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atıf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılması doğrudan ilişkilidir. Dergimizde Vancouver kaynak yazım stiline bir varyantı kullanılmaktadır.
- Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atıflar açısından büyük önem taşımaktadır. Bu ayrıştırmanın sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için kaynakların Vancouver kaynak yazım stiline göre yazılması büyük önem arz etmektedir. Dergimiz kaynak yazım kuralları, kaynak yazımın türüne göre aşağıda tanımlanmıştır.

Dergi Makaleleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Makalenin başlığı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. Derginin adı [italik, kısaltılmış ve her harf öbeğinin ilk harfi büyük olarak]. Yıl;cilt(sayı):başlangıç sayfa numarası-bitiş sf. no. [mükerrer rakamlar çıkarılmış olarak].

Örnek:

Abaraogu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As acupressure decreases pain, acupuncture may improve some aspects of quality of life for women with primary dysmenorrhea: a systematic review with meta-analyst. J Acupunct Meridian Stud. 2015;8(5):220-8.

Kitaplar İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın Adı [bağlaç, soru eki vb. hariç, tüm sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], [varsa] ed. [her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, [ya da varsa] çev. çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i, X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:göstermek istenirse kaynak gösterilen sayfa[lar].

Örnek:

Ankaralı H, Cangür Ş, Sungur MA. Formülsüz Biyoistatistik. İstanbul: BETİM; 2015.

Beauchamp TL, Childress JF. Biyomedikal Etik Prensipleri, çev. Temel MK, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:263.

Kitaplar Bölümleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın bölümünün adı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. In: [varsa, her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, (ed.), [ya da varsa] çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i (çev.), Kitabın Adı [tüm esas sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:bölümün başladığı-bittiği sayfa.

Örnek:

Beauchamp TL, Childress JF. Özerkliğe saygı. In: Temel MK (çev.), Biyomedikal Etik Prensipleri, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:153-226.

İnternet Kaynakları İçin Yazım Kuralları

İnternet girişini giren kişinin soyadı, adının baş harf[ler]i, ya da kurumun tam ve açık adı (varsa giri tarihi). Giri başlığı [özel isim olmadığı sürece sadece ilk kelimenin ilk harfi büyük olarak]. Erişim: adresi (erişildi: son erişildiği tarih).

Örnek:

T.C. Resmî Gazete (29.6.2019). Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Erişim: www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/06/20190629-8.htm (erişildi: 12.9.2020).

Türk Dil Kurumu. Kesme işareti (°). Erişim: www.tdk.gov.tr/icerik/yazim-kurallari/kesme-isareti (erişildi: 8.8.2020).

Yayımlanmamış Yüksek Lisans/Doktora Tezleri İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Tezin adı [kitap adı gibi yazılmış şekilde] (yayımlanmamış yüksek lisans/doktora tezi). Yükseköğretim kurumunun kenti: kurumun ismi; yıl [kitapların yayımlandığı yer, yayınevi ve tarih bilgileri gibi].

Örnek:

Barış M. Down Sendromu Bağlamında Seçici Kürtaj Hakkındaki Etik Argümanların Normatif Analizi (yayımlanmamış yüksek lisans tezi). İstanbul: T.C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı; 2017.

6. GENEL AÇIKLAMALAR

Medical Subject Headings (MeSH) nedir?

- Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Türkiye Bilim Terimleri (TBT) nedir?

Ulusal düzeyde tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 186.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Anahtar Sözcükler Neden *MeSH* ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

- *MeSH* ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır.
- Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dahil edilir.
- Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az veriyle, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

KISALTMA VE AKRONİMLER

Kısaltılacak sözcüğün ya da sözcük öbeğinin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidirler. Aynı sözcük(ler) için tüm metin boyunca aynı kısaltma/akronim kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (*Scientific Style and Format: the CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers*) kaynağına başvurulabilir.

7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

- Sorumlu yazar, "TELİF HAKKI DEVİR FORMU"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidir.
- Yazarlar, makaleyi değerlendirmek üzere potansiyel iki hakemin ismini ve güncel iletişim bilgilerini (e-posta, telefon, faks) Editöre Sunum sayfasında bildirmelidirler. Bununla birlikte editörlerin hakemleri bizzat seçme hakkı mahfuzdur.
- Gönderiler, yazılar TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark sistemine (<http://dergipark.gov.tr/anoloklin>) yüklenerek gerçekleştirilmelidir.
- Gönderi sırasında Editöre Sunum sayfası, kapak sayfası, yazının ana metni, Telif Hakkı Devir Formu ve varsa görseller ayrı dosyalar halinde yüklenmelidir.
- Yazarlar İnternet sitemizdeki hakem değerlendirme formlarını inceleyerek hakemlerin incelediği konulara özellikle dikkat ederlerse yazımdaki eksikliklerini hakem sürecinden dönmeye gidirmiş olurlar. Yine de hakemler her türlü eleştiriyi yapma hakkına sahiptir.

MÜŞAHEDE VE TAHLİLLER.

Dahil verit İyot Mahlûlü zerkile Şarbon tedavisi

Dr. Nimet Nedim

Zonguldak Memleket Hastanesi Dahiliye Mütihazası.

Şarbonun tedavi usulleri mevzii müdavat, Kimyevi tedavi, ve has tedavi olmak üzere üç kısım olduğu malumdur. Şarbon serumunun keşfinden evvel bilmeceburiye tatbik olunan kimyevi tedavi Şarbon serumunun keşfinden sonra yerini heman kâmil serum tedavisine terk etmiş gibidir. Bütün tedavi kitaplarında şarbon da serum tedavisinin en iyi bir usul olduğu yazılı bulunduğu görüyoruz. Şarbon serumunun bakterisit hassası şimdiye kadar isbat edilememiştir. Besredka'nın tetkikatale anlaşılmıştır ki şarbon muafiyeti cildde tahassül ettiği için serum dahilinde hususî şarbon antikorları bulunmamaktadır. (Emrazi intaniye ve Epidemiyoloji cilt 1 Hüsamettin Şerif).

Şarbon tedavisinde kullanılan serumla elde edilen neticenin adı beygir Serumı zerkile de elde edilebileceği iddia edilmiş ve hakikaten şarbonlu hastalara adı beygir serumı zerkile aynı netice elde edilmiştir. (Krouss. Beltroni. Penna. Posse'ında).

Şarbon serumile tedavinin bir Proteinoterapi olduğu iddia olunuyor, ve yüzde beş tuzlu suda pepton halledilerek elde edilen mahlûlün zerkile yapılan şarbon tedavisinden de hemen aynı neticeye varıldığı zikredilmektedir. (Mouveau Traité De medecine. Maladie Infectieuse Fascicule II.)

Bununla beraber şarbon serumile tedavinin has bir tedavi olduğunu iddia edenlerde vardır. Serumla tedavi sayesinde şarbonun mortalitenin çok azaldığı hemen mütefakan kabul olunuyor.

Basil Piyosiyonik ile yapılan tedaviyi de has bir tedavi gibi telekki mümkündür, ve bu tedaviyi metheden müelliflerde vardır. Botineau Florent.

Tedavi kitaplarında serum tedavisine çok ehemmiyet veriliyor ve bu tedavi hakkında mufassal malûmat veriliyor. Kimyevi tedavi hakkında da kısaca birer kayıt görülmüyor. Salvarsan ve neosalvarsan tedavisi bu meyandadır. İyot mahlûlünün dahil verit zerkile yapılan tedaviden bazı kitaplarda hiç bahsedilmemiş. Bazılarında da kısaca zikredilmiştir. Yalnız Pulma iyot mahlûlünün dahil verit zerkile elde edilen neticenin serum tedavisi ile alınan neticeden daha yüksek olduğunu yazmaktadır. Şilide oldukça mebzul miktarda görülen şarbon vekayinin iyot mahlûlünün dahil verit zerkile tedavi edilmekte olduğu zikrediliyor. (Nouveau traité de medecine. maladie infectieuse fascicule II) iyot mahlûlünün dahil verit zerk suretile yapılan şarbon tedavisi Haseki hastanesinde muvaffakiyetle tatbik edilmektedir. Asistan-

lığımı yaptığım üç sene zarfında Haseki hastanesi intaniye servisine gelen şarbonlu hastaların hepsi intaniye şefi Sayın Doktor Esadın direktifi ile iyot mahlûlü dahil verit zerk edilerek tedavi edilmişlerdir. Eld edilen netice çok şayanı memnuniyettir. Mortalite pek az olduğu gibi şifada pek çabuk temin ediliyor. Ahvali umumiyesi bozuk olan, oldukça gecikmiş ve mebzul ödemi vak'alarda bile daha ikinci şiringada büyük bir salâh görülmektedir.

Ateş ikinci günü bazan da üçüncü günü düşer. Ödemler süratle zail olur. Ahvali umumiye düzelir.

Haseki hastanesinde kullanılan iyot mahlûlü iyot bir gram iyodur dopotasyöm iki gram, mai mukadder 300 gram olarak ibzar olunur. İlk günü 10 santimetre mikâp dahil verit zerk edilir. İkinci günü tekrar 10 santimetre mikâp zerk olunur. Hasta geç müracaat etmiş, mebzul ödemler mevcut ve ahvali umumiye bozulmuş ise üçüncü günü de yine 10 santimetre mikâp zerk olunur.

Ahvali umumiyesi çok bozulmamış hastalarda ekseriya üç günlük tedavi kâfi gelmektedir. Daha ağır vak'alarda müteakip iki gün beşer santimetre mikâp daha zerk olunur.

Mahlûlün zerk hastada nahoş hiç bir his tevliid etmiyor. Devran ve teneffüs üzerinde muzur bir tesir görülüyor. Ateş ekseriya ikinci günü düşer. Nâdiren üçüncü günü de devam eder. Ödemler süratle zail oluyor. Bundan sonra alelâde pansumanla büsrenin şifası temin olunur.

İyot mahlûlünün bakteri üzerine sureti tesiri henüz halledilmiş değildir. Her halde hususî bir tesir olmasa gerektir. Yozgat memleket hastanesinde de iki şarbon vak'asını iyot mahlûlü dahil verit zerk ederek tedavi ettim. (İki hastanın da yüzünde büsrei habise vardı.) İkiside şifa ile neticelendi. Bu yazıyı yazmağa vesile olan son vak'a onbeş gün evvel hastaneye sedye ile getirildi: Hasta Hasan oğlu Akif dört gün evvel gece tarlada yatmış ve yüzü şişmeğe başlamış, dört gün belki geçer diye hastaneye müracaat etmemiş şişler çoğaldığından ve ateşde yükselerek yatağından kalkamaz bir hale geldiğinden sedye ile hastaneye getirilmiştir. Sol üst göz kapagının üzerinde kapığı tamamen işgal eden bir büsrei habise var. Büsrenin etrafında ödemi bir cilt üzerinde içleri mısırlı kıhı bir mayi ile dolu filiktenler mevcuttu. Büsreden ve filiktenlerin içinden alınan mayide mebzul şarbon bakterileri görüldü. Derecei hararet (39.4 nabız 130 dil

kuru ve paslı, iştihası yok, uykusu muhtel ahvali umumiyede bir düşkünlük var. Bütün kafa ve yü-zü ve unku işgal eden ve gökse kadar müteşir ödem var. Her iki göz ödem dolayısıyla tamamen kapanmıştır. Unkta ve tahtelfekki ukadat his edilemiyor. Kalp sesleri muntazam ve vazih teneffüs tabii olarak işidilmektedir. Kebet ve tahal kabili ces değil diğer eşhizede bir tegayyür görülmüdi.

Derhal on santimetre mikâp iyot mahlûlü dahili verit zerkedildi. İkinci günü ateş 38 e düştü. Tekrar on santimetre mikâp iyot mahlûlü zerkolundu. Üçüncü günü de on santimetre mikâp zerk-edildi. Dereceî hararet 37 altına indi. Ödemler yumuşadı, hilt buruşmağa başladı ahvali umumiyede dü-zeldi. Üçüncü günü de dereceî hararet 37 altında seyretti. Ve bir daha tereffü göstermedi. Dördüncü beşinci günlerde beşer santimetre mikâp daha mah-

lûl zerkolundu.

Beşinci günü ödemler çok azaldı. Hasta gözünü açabiliyor. Kuru pansumanla büsrenin mütebaki mevzîî tedavisi yapıldı. Hasta şifa ile taburcu edildi.

Bu vak'a hastalığın başlangıcından dört gün sonra müracaat etmiş ahvali umumiyede vahim bir şekil almış ; ödemler çok mebzul bir halde ve oldukça geç müracaat etmesine rağmen üçüncü günü ateş 39.4 den 37 altına kadar inmiş ve bir daha yükselmemiş, ödemler süratle zail olmuştur.

Iyot mahlûlünün dahil verit zerki suretile tedavi edilen şarbonlu hastaların hepsinde bu eyi ve çabuk tesir alınmaktadır.

Iyot mahlûlünün her yerde kolayca tedariki ve ihzarı da mümkün olduğundan memleketimizde bu usulü tedavinin ayrıca tercih olunacak bu kısmı da vardır.

Bir rahim dışı gebeliği münasebetile.

Dr. Emir N. Atakam

Çorum doğum evi mütehassısı.

Nefir anomalilerinin, position değişikliklerinin, péristaltique hareketlerinin azalması, gışayı muhati sindeki ehdabın düşmüş olması, dışarısının, içerisinin iltihab dolayısıyla doğrudan doğruya veya bride ler tesirile daralması ve bizzat yumurtada husule gelen biologique değişiklikler ectopique gebeliklerin tahas-sülünde amil gösteriliyor.

Bu çeşit gebeliklerin ; nefirde, yumurtalıkta ve karın boşluğunda (abdominal péritonéal) teessüs edebildiğini, nefirdeki gebeliklerin ekseriyeti teşkil ettiğini biliyoruz. Extra utérine gebeliklerin umumiyetle erkenden ihtilât ederek inkıta ugradıkları, bazı batni hamillerin ise miadını bulunduğu, vukua gelen ihtilâtların, hayatı tehdit edebilecek mahiyette (inondation péritonéale) ve etmeyecek şekilde (hé-matocèle) olabildiği malumdur.

Ektopik gebeliklerle ihtilâtlarını, yalnız seriri âraza dayanarak teşhis etmek her zaman kolay değildir. Sédimentation, Aschheim Zondek réaction u, küreyvatı bezzanın sayılması, kısa aralıkla hémoglobine mikdarının tayini ile kırmızı küreyvatın sayılması gibi laboratuar muayeneleri daha kolaylıkla, daha çabuk ve daha emniyetle teşhis koymağa yardım eder.

Rahim dışı gebeliklerin tedavisinin opératoire olduğu, bunun da radical ve consérvatif çeşitleri bulunduğu malumdur. Cezri metotta, yumurtalıklar bırakılarak subtotale hystérectomie yapılır. Bunun taraftarları, evvelce ekstra uterin bir gebelik geçiren ve muhafazakâr tedaviye tabi tutulan kadınlarda aynı anormal gebeliğin % 10 nisbetinde tekerrür ettiğini ve böylece kadının hayatını yeniden tehlikeye soktuğunu ileri sürerek radikal tedavinin doğru-luğuna kanidirler. Muhafazakâr tedavilerde, gebeliğin

yerleşmiş olduğu nefir tamamen veya kısmen çıkarılır, yumurtalıklar, rahim ile öbür taraftaki nefire ilişilmez. müdahalelerin vak'asına göre değişeceği şüphesizdir.

Unterberger in bundan bir kaç sene evvel, tecrü-be kastile, yumurtalıkları yerinde bırakmak suretile hayvanlarda yapmış olduğu histerektomilerden bir zaman sonra yumurtalıkların atrophié olup lifi bir nesic haline inkilâb ettiğini görmüş ve göstermiştir. böyle bir yumurtalığın vazife görmeyeceğini ilâve etmek zaittir. Unterbergerin bu muhim tecrübelerinden sonra gerek ektopik gebeliklerde gerekse iç treme aletlerinin diğer müdahalelerinde konservatif tedavinin gün geçtikçe artmakta ve üstün tutulmakta olduğu göze çarpıyor. Muhafazakâr tedavilerin üstün tutulmasında Aschner ile daha başka müelliflerin çok büyük tesiri olmuştur. Bunların araştırmaları ve neşriyatına göre, yumurtalıkları muhafaza edilmek suretile radikal ameliyata tabi tutulan kadınların çoğunda, müdahale bir zaman sonra huzursuzluklar zuhur ediyor. Bunlar kısmen olsun yumurtalıkların atrofisinden ileri geliyor. Her ne ise, bütün bunlar, yalnız yumurtalıkların yerinde bırakılması şeklinde yapılan ameliyatların, iç ifraz müvazenesinin ve kadın sıhbatının normal şekilde devamına kâfi gelmediğini gösteriyor kadının düzgün adet görmesini de temin etmek gerekmektedir. Aksi takdirde bir çok asabi, ruhi, vıaf, haşevi rahatsızlıklar baş gösterir, sıhbat da muhtel olur. Bütün bunlar göz önünde bulundurulacak olursa, çok mühim bir sebep bulunmadıkça rahmin çıkarılıp atılmaması lâzım geldiği sarahaten anlaşılmuştur.

Biraz sonra hikâyesini arzedeceğim 25 yaşlarındaki bir hastamda, ihtilât etmiş sağ nefir gebeliği ve