

# Medical Journal of Süleyman Demirel University

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Med J SDU / SDÜ Tıp Fak Derg

The journal is a peer reviewed academic journal and publishes four issues per year in March, June, September, and December.

This journal is indexed by EBSCO, Tr-Dizin.

## Owner

On Behalf of Suleyman Demirel University  
Prof. Dr. Nilgün ŞENOL  
Suleyman Demirel University Dean of Faculty of Medicine

## Editor in Chief

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)

## Editors

Assoc. Prof. Dr. Sabriye ERCAN (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Assoc. Prof. Dr. V. Atahan TOĞAY (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)

## Sectional Editorial Board

Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Hasan YASAN (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Levent DUMAN (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Hakan KORKMAZ (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Selma KORKMAZ (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Assoc. Prof. Dr. Mehtap SAVRAN (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)  
Assoc. Prof. Dr. Zafer SABUNCUOĞLU (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)

## Language Editor

Asst. Prof. Dr. Muhammed Burak SELVER (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)

## Statistics Editor

Asst. Prof. Dr. Adnan KARAIBRAHİMOĞLU (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)

## Graphic Design

Lecturer Serdağ DAĞLI (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)

## Editorial Office

Dr. Vildan KAYA (Süleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE)

## Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği Isparta, TÜRKİYE

## Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı / 32260 ISPARTA  
Tel: 0 246 2113714 - 2113230 - Fax: 0 246 2371165  
sdu.tip.dergi@sdu.edu.tr - http://dergipark.gov.tr/sdutfd





## International Scientific Advisory Board

---

Prof. Dr. Arjan KORTHOLT (University of Groningen, Groningen, HOLLANDA)

Prof. Dr. Dariusz PATKOWSKI (Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Wrocław, POLONYA)

Dr. Edin KABIL (University of Sarajevo, Sarajevo, BOSNA HERSEK)

Prof. Dr. Emin ERGEN (Haliç Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE)

Prof. Dr. Figen SEVGİCAN PEDERSEN (Estetika Tannklinikk, Bergen, NORVEÇ)

Prof. Dr. Füsün OZER (University of Pennsylvania, Philadelphia, ABD)

Doç. Dr. Işıl ARAS (Jacksonville University, Jacksonville, ABD)

Dr. Lavorgna LUCA (Giorgio Leo Servidio, Rome, İTALYA)

Dr. Sherief ELZAHAR (Future University, Cairo, MISİR)

---



# Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

## About Med J SDU

Medical Journal of Süleyman Demirel University (Med J SDU) is a journal published by Süleyman Demirel University and is published quarterly in March, June, September and December. Med J SDU is an international, scientific, open access, online/printed journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Med J SDU publishes the researches in the fields of health sciences including original clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor. The journal's publication language is English.

**Med J SDU is indexing in both international (EBSCO) and national (TRDizin) indexes.**

There is no charges for publishing or publishing process. No copyright price are payable to the authors or other third parties for the articles published in the journal. Med J SDU has adopted the policy of providing open access with the publication. Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

Originality, high scientific quality and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

## Ethical Principles

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. Ethics committee approvals or an equivalent official documents must be uploaded into the [dergipark.org](https://dergipark.org) system.

• For manuscripts concerning experimental researches on humans, a "Written Informed Consent to Participate and Publish" statement should included in the text.

• **Written Informed Consent to Participate Publish statement and Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.**

• It is the authors responsibility to carefully protect the patients anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

• For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. **Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.**

All submissions are screened by a **similarity detection software**

**(iThenticate) and the similarity limitation is 25%.** The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Med J SDU, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript is considered to be assign back to the authors. Each submission must be submitted in accordance with the journal template (available for download at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/24521>), together with a Copyright Transfer Form (available for download at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/22117>). Mandatory documents to be sent can be found at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd>.

When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s). Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Med J SDU reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors. Revisions should submit within 15 days in pre-review stage and in 30 days in review stage. Otherwise manuscripts will be rejected.

## Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated. Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text. The editor reserves the right to reject the articles that do not meet the required conditions.

**Authors are required to submit the following:**

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, authors' name, title and institution, corresponding author's contact information, ORCID addresses, name of the organization supporting the research and ethical approvals)
- Main document (It should be prepared according to the template and should include a sectioned abstract.)
- Figures (Jpeg format, at least 300 DPI, up to 6 figures)
- Tables (Microsoft Word format, up to 6 table)
- Ethical Approvals (If applicable)
- Author Contributions (according to CRediT, please see Template)

## Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations. **Original articles should have a structured abstract (Objective, Material and Methods, Results, Conclusion, Keywords).** For case reports and reviews, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and

citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition. When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company, should be provided in parentheses.

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively. The symbols used must be in nomenclature standards.

Original Research Articles should be **maximum of 4000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Case Reports should be **maximum of 2000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Reviews should be **maximum of 5000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Main text
- Conclusion
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Letters to Editor should be **maximum of 1000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Letter to Editor
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

### Preparation of the Figures and Tables

- Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in JPEG format) through the submission system.
- The files should not be embedded in a Word document or the main document.
- When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system.
- Images should be numbered by Arabic numbers to indicate figure subunits.

- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.
- Figures should be in high resolution so that the printed version can be read easily and should be limited to a maximum of 6 figures.
- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.
- Tables should be submitted as separate Microsoft Word files and are limited with six pieces. All tables should be numbered consecutively. Table legends should be listed at the end of the main document.

### References

All references should be numbered consecutively in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified (for example; 2-6). Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 3 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 4 or more authors, the first 3 authors should be listed followed by "et al." The reference styles for different types of publications are presented in the following examples:

#### *For journals;*

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, et al. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994;1(4):45-8. 555For books; Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

#### *For book section;*

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy (38th Ed)* London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

#### *For website;*

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. *Computerworld UK*. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

#### *For conference proceeding;*

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

#### *For Thesis;*

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Sports Medicine Department Thesis. Isparta: Suleyman Demirel University. 2016.

### Retraction or Reject

*Manuscript Retraction:* Authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration with detailed reason only before DOI assigned. If a DOI has been assigned to the article, it can no longer be withdrawn by the authors.

*Manuscript Reject:* Editors have the authority to reject articles at any stage of the article process.

### After Acceptance

If the manuscript is accepted, the acceptance letter and the last version of manuscript are sent to corresponding author through submission system. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed. Authors may publish their articles on their personal or corporate websites with the appropriate cite and library rules after publication.

## Contents

---

### Clinical Investigations

<b>Determination of Non-Medical Help-Seeking Behaviors And Drug Adherence Levels of Patients with Chronic Mental Disorders</b> Esmâ Ceren ŞİŞGİNOĞLU, Nesibe GÜNAY MOLU	1
<b>The Effects of Doxorubicin and Agomelatin on Uterus Tissue: A Histopathological Study</b> Büşra CANDAN, Malik Ejder GÜLPAK, Perihan SEZGİNER	13
<b>Investigation of the Protective Effect of Omega-3 Fatty Acids on Monosodium Glutamate-Induced Hippocampal Injury</b> Hayrunnisa YEŞİL SARMAZ, Seren Gülşen GÜRGEN	21
<b>The Relationship of Prepontine Distance with Migraine Disease</b> Ebru OTU, Tuğrul ÖRMECİ, Neslihan YÜZBAŞIOĞLU	31
<b>Comparison of Patients Underwent TUR-P And Bipolar in Terms of Post Operative Pain</b> Kadir ERYILMAZ, Mücahit Baltık, Osman ERGÜN, Taylan OKSAY	39
<b>Retrospective Review of Hemogram Parameters and Vital Findings in Patients with Non-Variceal Upper Gastrointestinal Tract Bleeding</b> Aslıhan ÇELİK, Hamit Hakan ARMAĞAN, Kıvanç KARAMAN, Önder TOMRUK, Nesrin Gökben BECEREN, Furkan Çağrı OĞUZLAR, Cihangir ÇELİK	45
<b>Investigation of the Relationship of Perceived Hospital Value and Hospital Reliability</b> Fatma ÇİFTÇİ KIRAÇ	53
<b>Effectiveness of Cardiopulmonary Resuscitation Training in New Generation Computer Assisted Simulation Model in the Assistant Doctors Education</b> Eyyüp Sabri ÖZDEN, Mustafa Soner ÖZCAN, Pınar KARABACAK, Burcu KAPLAN, Filiz ALKAYA SOLMAZ, Pakize KIRDEMİR	63
<b>The Effect of Volume Status on Quality of Life, Anxiety, Depression and Sleep Quality in Hemodialysis Patients</b> Selma Özlem ÇELİKDELEN	71
<b>Anaphylaxis in Children: Single Center Experience</b> İbrahim Cemal MASLAK	81
<b>Determining the Knowledge Level of the Informed Consent Concept Among Thoracic Diseases and Thoracic Surgery Physicians</b> Cüneyt Destan CENGER, Zarf Asucan ŞENBAŞ, Giray KOLCU, Volkan ERDOĞU	89
<b>Investigation of the Relationship Between Parkinson's Disease and Tirap Gene Polymorphism</b> Merve KIR KAYAN, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU	103
<b>Radiological Assessment of the Prevalence and Location of Root Resorption in Epileptic Patients: An Observational Study</b> Katibe Tuğçe TEMUR, Fatma Pertek HATİPOĞLU, Güldane MAGAT	111





# KRONİK RUHSAL BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN TIP DIŞI YARDIM ARAMA DAVRANIŞLARI VE İLAÇ UYUM DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

DETERMINATION OF NON-MEDICAL HELP-SEEKING BEHAVIORS AND DRUG ADHERENCE LEVELS OF PATIENTS WITH CHRONIC MENTAL DISORDERS

Esmâ Ceren ŞİŞGİNOĞLU<sup>1</sup>, Nesibe GÜNAY MOLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Necmettin Erbakan Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Konya, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Şişginoğlu EC, Günay Molu N. Determination of Non-Medical Help-Seeking Behaviors and Drug Adherence Levels of Patients with Chronic Mental Disorders. Med J SDU 2024; 31(1): 1-12.

## Öz

### Amaç

Bu araştırma kronik ruhsal bozukluğu olan hastaların tıp dışı yardım arama davranışları ve ilaç uyum düzeylerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Bu araştırma tanımlayıcı türde yapılmıştır. Araştırmanın örneklemini Erzurum ilinde bulunan bir hastanenin Psikiyatri Polikliniği'ne kronik ruhsal bozukluk tanısı ile başvuran ya da başvurduğunda yeni tanı alan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 191 hasta oluşturmuştur. Verilerin toplanmasında araştırmacı tarafından oluşturulan Kişisel Bilgi Formu, Tıp Dışı Yardım Arama Davranışı Bilgi Formu ve Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı Ölçeği (TTUÖÖ) kullanılmıştır. Verilerin analizinde ki-kare testi, T-testi, varyans analizi kullanılmıştır.

### Bulgular

Araştırmamızda hastaların %79,6'sının tıp dışı yardım aradığı, %86,4'ünün hastalık belirtileri ortaya çıkınca ilk olarak hekime başvurduğu ve %73,3'ünün hekim dışı başvurularında ilk başvurdukları kişinin dini unvanı kullanan kişi (hoca) olduğu bulunmuştur. Hekim dışı başvuru yerinde hastaya tanı koymak için uygulanan yöntem %78,5 oranında dua ve muska olarak bulun-

muştur. Kronik ruhsal bozukluğu olan hastaların, cinsiyet, yaş, medeni durum, yaşadıkları yer, eğitim durumu, çalışma durumu ve gelir düzeyi ile tıp dışı yardım arama davranışlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Kronik ruhsal bozukluğu olan hastaların Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı Ölçeği puan ortalamasının 14,61±2,39 olduğu saptanmıştır.

### Sonuç

Kronik ruhsal bozukluğu olan hastaların tıp dışı yardım arama davranışları ilaç uyum düzeylerini olumsuz etkilemektedir. Bu sonuç doğrultusunda psikiyatri hemşirelerinin ilaç uyumu konusunda eğitici rolde olması, hastaların bilgi birikimlerini arttırmaya ve aynı zamanda tıp dışı yardım arama davranışlarını değerlendirmeye yönelik girişimlerde bulunması önerilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç uyumu, Kronik ruhsal bozukluklar, Psikiyatri hemşireliği, Tıp dışı yardım arama davranışı.

### Abstract

#### Objective

This research was conducted to determine the non-medical help seeking behaviors and drug compliance levels of patients with chronic mental disorders.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: N.G.M. / nesibegunaymolu@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 04.10.2022 • Kabul tarihi/Accepted Date: 03.03.2024

ORCID IDs of the authors: E.C.Ş: 0000-0002-3633-5414; N.G.M: 0000-0002-2452-6205

## Material and Method

This research was conducted in descriptive type. The sample of the study was 191 patients who came to the Psychiatry Outpatient Clinic of a hospital in Erzurum with a diagnosis of chronic mental disorder or were newly diagnosed and accepted to participate in the research. Personal Information Form, Non-Medical Help Seeking Behavior Information Form and Medication Adherence Rating Scale (MARS) were used to collect data. Chi-square test, T-test, analysis of variance were used in the analysis of the data.

## Results

In our research, it was found that 79.6% of the patients sought non-medical help, 86.4% first applied to the physician when the symptoms of the disease appeared and 73.3% of them were the person who used the religious title (religious) for the first time they applied in non-physician applications. The method applied to diagnose the patient in the non-physician application was found to be 78.5% prayer and amulet. Gender,

age, marital status, place of residence, education, employment and income level and non-medical help seeking behaviors of patients with chronic mental disorders were found to be statistically significant. It was determined that patients with chronic mental disorders had a mean score of  $14.61 \pm 2.39$  on the Medication Adherence Rating Scale.

## Conclusion

Non-medical help-seeking behaviors of patients with chronic mental disorders adversely affect drug adherence levels. In line with this result, it can be suggested that psychiatric nurses should play an educational role on drug compliance and take initiatives to increase the knowledge of patients and to evaluate their non-medical help-seeking behaviors at the same time.

**Keywords:** Chronic mental disorders, Medication adherence, Psychiatric nursing, Non-medical help seeking behavior.

## Giriş

Kronik ruhsal bozukluklar normal olmayan düşüncelerin, duyguların, davranışların, algıların ve başkalarıyla olan ilişkilerin bir kombinasyonudur (1). Toplumsal ilişkilerde, özbakımda, çalışma hayatında ve boş zaman aktivitelerinde fonksiyonelliğin bozulmasına sebep olan şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve diğer psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk, majör depresyon ve kronikleşmiş obsesif kompulsif bozukluk tanımlı hastalıkların tamamı kronik ruhsal bozukluk olarak bilinmektedir (2). Kronik ruhsal hastalıklarda tedaviye uyum; bireyin yaşam kalitesini, iyileşme sürecini, işlevselliğini ve hastalığın prognozunu etkilemektedir (3). Tedaviye uyumsuzluk ise kliniklerde sıkça görülen ve hastanın hastaneye yeniden yatışını gerektiren önemli bir sorundur (4).

Tedaviye uyum; hastaların sağlığı ile ilgili tavsiyeleri kabul etmesidir (4). Uyum, kontrollere düzenli katılmayı ve sağlıklı bir hayat modeline tutunmayı, bununla birlikte reçete edilen ilaçları doğru zamanda ve doğru dozlarda almayı da içermektedir (4, 5). Ruhsal hastalıkların tedavisinde hayati rol oynayan tedaviye uyum, hasta ve çevresi, sağlık çalışanı ve sağlık hizmetlerinin sunumu gibi değişkenlerden etkilenen karışık ve dinamik bir davranış sürecidir (3).

İlaç uyumu, tedaviye uyumun en önemli bileşenlerinden biridir (6). Farmakolojik tedavi, psikiyatrik hasta-

lıkların çoğunun temelini oluşturur (5). İlaçla tedavinin temel amacı yan etkilerin ve semptomların iyileştirilmesidir. Eğer hastalar ilaçları düzgün bir şekilde almazsa ilaçlar tedavi sürecinde etkisiz kalmaktadır. Bu durum ilerleyen dönemlerde büyük bir problem haline gelmektedir (5, 6). İlaç uyumsuzluğu; yaşam kalitesinin azalmasına, hastaneye yatışların ve bakım masraflarının artmasına, özkıyım, tedavinin bozulmasıyla birlikte işlevselliğin de bozulmasına ve semptomların artmasına sebep olmaktadır (7).

Kronik ruhsal bozukluklarda ilaç uyumsuzluğuna sebep olan bir neden de tıp dışı yardım arama davranışlarıdır (8). Hastalığın kişinin düşünce, duygu ve davranışlarını olumsuz yönde etkilemesi, kronikleşme eğilimlerinin fazla olması, bazı ruhsal hastalıkların sebebinin açıklanamaması ve ilaç uyumsuzluğunun çevresel etmenleri arasında yer alan kültürel faktörler hastaların ve hasta yakınlarının tıp dışı yardım arama davranışı sergilemesine neden olabilmektedir (4, 9). Geleneksel tıp, medyum, falcı, türbe, yatır, din görevlisi hoca ya da din görevlisi olmayan muskacı olarak isimlendirilen hocaya yönelme gibi tıp dışı yardım arama davranışları ruhsal bozukluğu olan bireylerin ilaç uyumunu azaltmaktadır. Tıp dışı yardım arama davranışları sahip olunan sosyokültürel faktörler ve inançlardan etkilenmektedir (10, 11). Toplumun kültürel özelliklerinin bilinmesi, hastaya yönelik geliştirilen inanç ve tutumların kültürel boyutta değerlendirilmesi önemlidir (11). Bu alanda çalışan sağlık profesyo-

nellerine ilaç uyumunu artırmak için önemli görevler düşmektedir (10). Bu alanda önemli bir yere sahip olan ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireleri bilgilerini, biyolojik ve sosyal bilim verilerini, deneyimlerini, hemşirelik becerilerini ve kendi benliklerini terapötik kullanma becerisiyle birleştirerek hizmet vermektedirler (12). Tedaviye uyumu etkileyen etmenler göz önüne alındığında psikiyatrik bakım, hastayı, hastalığı, psikososyal çevreyi ve hizmete ulaşımı dikkate alan bir boyutta olmalıdır (13). Literatürde ruhsal bozukluğu olan hastaların ilaç uyumları, ilaç uyumlarını etkileyen faktörleri ve ruhsal bozukluğu olan bireylerin tıp dışı yardım arama davranışlarını ayrı ayrı inceleyen birçok farklı çalışma bulunmaktadır (4, 7, 9, 14-22). Literatürde ilaç uyumu ve tıp dışı yardım arama davranışlarını birlikte inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle kronik ruhsal bozukluğu olan bireylerin tıp dışı yardım arama davranışlarının ilaç uyumları üzerine etkisinin değerlendirilmesinin mevcut literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırma tanımlayıcı türde yapılmıştır.

### Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini bir eğitim ve araştırma hastanesinin psikiyatri polikliniğine kronik ruhsal bozukluk tanısı ile başvuran ya da başvurduğunda yeni tanı alan hastalar oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında beklenen etki düzeyi orta (0,15), bağımsız değişken sayısı 21, güç düzeyi %90 ve önemlilik düzeyi 0,05 kabul edilerek minimum örneklem sayısı 191 olarak belirlenmiştir (23). Örnek seçiminde, olasılıksız örnekleme yöntemlerinden belirli bir kuruma başvuran hastaların seçildiği gelişigüzel örnekleme yöntemi kullanılmıştır.

### Veri Toplama Araçları

#### Kişisel Bilgi Formu

Araştırmacı tarafından oluşturulan bu form hazırlanırken gerekli literatür taramaları yapılmıştır (18, 24-26). Kişisel bilgi formu sosyo-demografik özelliklerle ilgili yedi soru (cinsiyet, yaş, medeni durum, yaşanılan yer, eğitim durumu, çalışma durumu, ekonomik durum), sağlık hastalık özellikleri ile ilgili de beş soru (psikiyatrik tanı, daha önce psikiyatri kliniğine yatış yapıldı mı, psikiyatri kliniğine yatış sayısı, hastalık süresi, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü) olmak üzere toplam 12 sorudan oluşmaktadır.

#### Tıp Dışı Yardım Arama Davranışı Bilgi Formu

Araştırmacı tarafından literatür gözden geçirilerek hazırlanan bu bilgi formu hastaların tıp dışı yardım

arama davranışları ile ilgili bilgileri içermektedir (18, 24-26). Bilgi formunda ilk başvurunun kime yapıldığı, hekim dışı başvuru yerleri, hekim dışı başvuru yerlerinde uygulanan hastaya tanı koymak için kullanılan yöntemler, hekim dışı başvuru yerlerinde uygulanan hastayı tedavi etmek için önerilen tedavi yöntemleri, tıp dışı tedavinin yararını görme durumu, tıp dışı yöntemlere tekrar başvuru düşüncesinin varlığı, tıp dışı yöntemlere başlayıp ilaç bırakma durumu, hekim dışı kişilerin ilaçları bırak önerisi, tıp dışı yöntemlere yönelten sebepler ve tıp dışı yöntemlerin uygulanması için para ödeme durumu sorgulanmıştır.

### Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı Ölçeği (TTUÖÖ)

Thompson ve ark. (2000) (27) tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlilik güvenilirliği Koç (2006) (28) tarafından yapılmıştır. Ölçek hastanın son bir hafta içerisindeki tedaviye uyum davranışlarını ve tutumunu değerlendirilmekte ve 10 sorudan oluşmaktadır. Ölçekten alınan düşük puan, tedaviye uyumun zayıf, yüksek puan ise tedaviye uyumun yüksek olduğunu göstermektedir. Koç (2006)'un çalışmasında 1-7 arasında puan alanların tedaviye uyumlarının zayıf, 8-10 arasında alanların ise yüksek olduğu belirtilmektedir. Türkçe'ye uyarlanan ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,92 bulunmuştur (28). Araştırmamızın Cronbach alfa değeri 0,858 bulunmuştur.

### Araştırma Soruları

- Kronik ruhsal bozukluğu olan hastaların tıp dışı yardım arama davranışları nelerdir?
- Kronik ruhsal bozukluğu olan hastaların sosyo-demografik özellikleri ve tıp dışı yardım arama davranışları arasında fark var mıdır?
- Kronik ruhsal bozukluğu olan hastaların hastalık özellikleri ve tıp dışı yardım arama davranışları arasında fark var mıdır?
- Kronik ruhsal bozukluğu olan hastaların ilaç uyum düzeyleri nedir?
- Kronik ruhsal bozukluğu olan hastaların sosyo-demografik özellikleri ve ilaç uyum düzeyleri arasında fark var mıdır?
- Kronik ruhsal bozukluğu olan hastaların hastalık özellikleri ve ilaç uyum düzeyleri arasında fark var mıdır?
- Kronik ruhsal bozukluğu olan hastaların tıp dışı yardım arama davranışları ve ilaç uyum düzeyleri arasında fark var mıdır?

### Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma kent merkezindeki bir eğitim araştırma hastanesinin psikiyatri polikliniğine gelen hastalar üzerinde yapılmış olması nedeniyle araştırma sonuçları topluma genellenememektedir. Araştırmanın öz bildirim dayalı olması yanlı cevap verilmesine neden olmuş olabileceği için sınırlılık olarak kabul edilebilir.

### Araştırmanın Etik ve Yasal Boyutu

Araştırmanın yapılabilmesi için, araştırma başlangıcından önce bir üniversite hastanesinin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.02.2021 tarihli ve 21/02 sayılı etik kurul onayı, uygulamanın yürütüleceği eğitim ve araştırma hastanesinden 02.04.2021 tarihli kurum izni alınmıştır. Araştırma "Helsinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır ve kullanılan ölçeğin izni de e-posta aracılığıyla alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

### Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin analizinde sayılar, yüzdeler, en az ve en çok değerler ile ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığı basıklık ve çarpıklık değerleri ile belirlenmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda ki-kare testi ve t testi kullanılmıştır. Çoklu grupların karşılaştırılmasında ise varyans analizi (ileri analiz olarak varyansların homojen olduğu durumlarda LSD, olmadığı durumlarda Dunnett C) kullanılmıştır. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

### Bulgular

Araştırmaya katılan hastaların %60,2'si kadın, %39,3'ü 26-35 yaş aralığında, %47,6'sı evli ve %66,5'i il merkezinde yaşamaktadır. Hastaların %29,4'ü lise mezunu, %58,6'sı çalışmamakta, %49,2'sinin geliri giderinden az ve %32,5'inin majör depresyon tanısı vardır. Hastaların %39,3'ü psikiyatri kliniğine yatmıştır ve daha önce yatışı olan hastaların %26,7'si iki defa yatmıştır. Hastaların %47,6'sının hastalık süresi 2-4 yıl ve %71,2'sinin ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmamaktadır. Hastaların ortalama yaşının  $32,48 \pm 9,13$ , kliniğe her yatışta ortalama yatış süresinin  $21,23 \pm 5,61$  gün ve hastalık süresi ortalama  $3 \pm 3,03$  yıl olduğu belirlenmiştir. Hastaların başvurdukları tıp dışı yardım arama davranışlarından hastalık tanısı konulması için kullanılan yöntem sayısı ortalama  $1,20 \pm 1,10$ 'dur (Tablo 1).

Hastaların %79,6'sı tıp dışı yardım arama davranışında bulunduğunu ve %86,4'ü hastalık belirtileri ortaya çıkınca ilk olarak hekime başvurduğunu belirtmiştir. Hekim dışı başvurularda %73,3'ü ilk başvuru yeri dini unvanı kullanan kişi yani halk arasında hoca ismi ile anılan kişi olduğunu ifade etmiştir. Hekim dışı başvuru yerinde hastaya tanı konulmak için uygulanan yöntemin %78,5 dua ve muska, hekim dışı başvuru yerinde önerilen tedavi yönteminin ise %77'si muska olduğu belirtilmiştir ve %51,3'ü tıp dışı tedavinin yararını hiç görmediğini belirtmiştir. Hastaların %92,8'i tıp dışı yöntemlere tekrar başvuru düşüncesinin olmadığını ve %68,4'ü tıp dışı yöntemlere başlayıp ilaç bırakmadığını belirtmiştir. Hastaların %93,4'ü yakınların tavsiyesi ile tıp dışı yöntemlere yöneldiğini ifade etmiştir (Tablo 2).

Araştırmada hastaların demografik özellikleri ile tıp dışı yardım arama davranışları karşılaştırılmıştır. Tıp dışı tedavinin yararını görme durumları ve tıp dışı yöntemlere başlayıp ilaç bırakma durumları ile demografik veriler arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Bu araştırmada tıp dışı tedavinin yararını hiç görmeyenlerin oranı, erkeklerde ( $\chi^2=7,972$ ,  $p=0,019$ ), 18-25 yaş grubunda ( $\chi^2=15,488$ ,  $p=0,017$ ), köyde yaşayanlarda ( $\chi^2=16,670$ ,  $p=0,002$ ), üniversite mezunlarında ( $\chi^2=13,956$ ,  $p=0,030$ ) ve herhangi bir işte çalışanlarda ( $\chi^2=7,463$ ,  $p=0,024$ ) daha fazladır ( $p < 0,05$ ). Tıp dışı yöntemlere başlayıp ilaç bırakanların oranı geliri giderinden az olan hastalarda ( $\chi^2=6,680$ ,  $p=0,035$ ), evlilerde ( $\chi^2=8,281$ ,  $p=0,016$ ), ilkököl mezunlarında ( $\chi^2=9,705$ ,  $p=0,021$ ), daha önce psikiyatri kliniğine yatanlarda ( $\chi^2=5,295$ ,  $p=0,021$ ), şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda ( $\chi^2=11,905$ ,  $p=0,018$ ) daha yüksektir ( $p < 0,05$ ). Diğer değişkenler (hastalık belirtileri ortaya çıkınca ilk başvuru yeri, tıp dışı yardım arama davranışında bulunma durumu, hekim dışı başvuru yer, hekim dışı başvuru yerinde hastaya tanı koymak için kullanılan yöntem, hekim dışı başvuru yerinde önerilen tedavi yöntemi, tıp dışı yöntemlere tekrar başvuru düşüncesi ve tıp dışı yöntemlere yönelten sebepler) ile demografik özellikler ve hastalık özellikleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hastalar, Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı Ölçeğinden ortalama  $5,42 \pm 3,12$  puan almışlardır. Hastaların %67,5'inin tedaviye uyum düzeyinin zayıf ve %32,5'inin yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı Ölçek Puanları ile yaş, medeni durum, yaşanılan yer, eğitim durumu, psikiyatrik tanı, psikiyatri kliniğine yatış ve hastalık süresine göre arasında istatistiksel olarak anlamlılık belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ). 18-25 yaş grubunda yer alanlarda, bekarlarda, il merkezinde yaşayanlarda, lise / ön li-

Tablo 1 Hastaların Demografik ve Hastalık Özellikleri

		N	%
Cinsiyet	Kadın	115	60,2
	Erkek	76	39,8
Yaş	18-25	50	26,2
	26-35	75	39,3
	36-44	45	23,6
	45+	21	11
Medeni Durum	Evli	91	47,6
	Bekar	72	37,7
	Boşanmış/eşi vefat etmiş	28	14,7
Yaşanılan Yer	Köy/kasaba	22	11,5
	İlçe merkezi	42	22
	İl merkezi	127	66,5
Eğitim Durumu	İlkokul	44	23
	Ortaokul	56	29,3
	Lise	56	29,3
	Önlisans/lisans/lisansüstü	35	18,3
Çalışma Durumu	Çalışıyor	79	41,4
	Çalışmıyor	112	58,6
Ekonomik Durum	Geliri giderinden az	94	49,2
	Geliri giderine eşit	85	44,5
	Geliri giderinden fazla	12	6,3
Psikiyatrik Tanı	Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar	23	12,0
	Bipolar bozukluk	41	21,5
	Majör depresyon	62	32,5
	OKB (Obsesif Kompulsif Bozukluk)	21	11
	Yaygın Anksiyete bozukluğu	44	23
Psikiyatri Kliniğine Yatış	Evet	75	39,3
	Hayır	116	60,7
Psikiyatri Kliniğine Yatış Sayısı	1 kez	20	26,7
	2 kez	20	26,7
	3 kez	11	14,7
	4 kez	13	17,3
	5 ve üzeri	11	14,7
Hastalık Süresi	0-1 yıl	70	36,6
	2-4 yıl	91	47,6
	5yıl ve üzeri	30	15,7
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	Var	55	28,8
	Yok	136	71,2

Tablo 2 Hastaların Tıp Dışı Yardım Arama Davranışlarının Dağılımı

		N	%
<b>Tıp Dışı Yardım Arama</b>	Evet	152	79,6
	Hayır	39	20,4
<b>Hastalık Belirtileri Ortaya Çıkınca İlk Başvuru</b>	Hekim	165	86,4
	Hekim dışı kişiler	26	13,6
<b>Hekim Dışı Başvurulan Yer*</b>	Hoca/muskacı (dini unvanı kullanan kişi)	140	73,3
	Resmi din görevlisi	12	6,3
	Falçı	6	3,1
	Şifacı	27	14,1
	Türbe	43	22,5
	Diğer	3	1,6
<b>Hekim Dışı Başvurulan Yerde Hastaya Tanı Konulmak İçin Uygulanan Yöntem*</b>	Suya okuma	40	20,9
	Kitap açma	5	2,6
	Dua ve muska	150	78,5
	Cin çıkarma	26	13,6
<b>Hekim Dışı Başvurulan Yerde Önerilen Tedavi Yöntemi*</b>	Muska	147	77
	Kurşun dökme	3	1,6
	Sülük	4	2,1
	Yiyecek içecek	79	41,4
	Özel dualar okuma	80	41,9
	Bitkisel ilaçlar	59	30,9
<b>Tıp Dışı Tedavinin Yararını Görme</b>	Hiç	78	51,3
	Kısmen	65	42,8
	Çok	9	5,9
<b>Tıp Dışı Yöntemlere Tekrar Başvuru Düşüncesi</b>	Evet	11	7,2
	Hayır	141	92,8
<b>Tıp Dışı Yöntemlere Başlayıp İlaç Bırakma</b>	Evet	48	31,6
	Hayır	104	68,4
<b>Hekim Dışı Kişilerin İlaçları Bırak Önerisi</b>	Evet	12	7,9
	Hayır	140	92,1
<b>Tıp Dışı Yöntemlere Yönelten Sebepler*</b>	İlaç Kullanmayı İstemiyordum	72	47,4
	Hekim Tedavisinden Yarar Görmedim	14	9,2
	Başka Çarem Yoktu	7	4,6
	İnançlarıma Daha Uygun	70	46,1
	Yakınlarım Tavsiye Etti	142	93,4
<b>Tıp Dışı Yöntemlerin Uygulanması İçin Para Ödeme</b>	Evet	145	95,4
	Hayır	7	4,6

\* işaretli bölümlerde birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tablo 3

## Tıp Dışı Yardım Arama Davranışlarına Göre Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

		N	TTUOÖ			
			Ort.	SS	Test	p
<b>Tıp Dışı Yardım Arama</b>						
Evet		152	5,01	2,38	t=0,352	p=0,725
Hayır		39	4,98	2,43		
<b>Hastalık Belirtileri Ortaya Çıkınca İlk Başvuru</b>						
Hekim		165	5,47	3,16	t=-0,481	p=0,631
Hekim Dışı Kişiler		26	5,15	2,93		
<b>Hekim Dışı Başvurulan Yer</b>						
Hoca/muskacı (dini unvanı kullanan kişi)	Evet	140	4,84	2,98	t=-4,517	p<0,01
	Hayır	51	7,03	2,95		
Resmi din görevlisi	Evet	12	3,91	3,31	t=-1,744	p=0,083
	Hayır	179	5,53	3,09		
Falcı	Evet	6	7,33	3,66	t=1,524	p=0,129
	Hayır	185	5,36	3,09		
Şifacı	Evet	27	4,14	2,85	t=-2,297	p=0,023
	Hayır	164	5,61	3,11		
Türbe	Evet	43	3,93	2,97	t=-3,695	p<0,01
	Hayır	148	5,86	3,34		
Diğer	Evet	3	7,66	4,04	t=0,970	p=0,433
	Hayır	188	5,39	3,10		
<b>Hekim Dışı Başvurulan Yerde Hastaya Tanı Konulmak İçin Uygulanan Yöntem*</b>						
Suya okuma	Evet	40	4,70	2,84	t=-1,670	p=0,097
	Hayır	151	5,62	3,17		
Kitap açma	Evet	5	4,60	3,36	t=-0,601	p=0,549
	Hayır	186	5,45	3,12		
Dua ve Muska	Evet	150	4,94	3,00	t=-4,334	p<0,01
	Hayır	41	7,21	2,91		
Cin Çıkarma	Evet	26	3,19	2,20	t=-4,092	p<0,01
	Hayır	165	5,78	3,10		
<b>Hekim Dışı Başvurulan Yerde Önerilen Tedavi Yöntemi</b>						
Muska	Uyguladım	147	4,93	3,02	t=-4,006	p<0,01
	Uygulamadım	44	7,02	2,99		
Kurşun Dökme	Uyguladım	3	7,00	5,19	t=1,265	p=0,207
	Uygulamadım	188	5,38	3,09		
Sülük	Uyguladım	4	5,50	2,38	t=-0,091	p=0,928
	Uygulamadım	187	5,40	3,13		
Yiyecek İçecek	Uyguladım	79	4,43	2,75	t=-3,781	p<0,01
	Uygulamadım	112	6,10	3,18		
Özel Dualar Okuma	Uyguladım	80	4,37	2,84	t=-4,060	p<0,01
	Uygulamadım	111	6,16	3,10		
Bitkisel İlaçlar	Uyguladım	59	4,10	2,65	t=-4,037	p<0,01
	Uygulamadım	132	6,00	3,14		

Tablo 3  
Devamı

## Tıp Dışı Yardım Arama Davranışlarına Göre Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

		N	TTUÖ			
			Ort.	SS	Test	p
Tıp Dışı Tedavinin Yararını Görme	Hiç	78	5,41	3,090	F=2,406	p=0,094
	Kısmen	65	4,35	2,804		
	Çok	9	5,55	3,245		
Tıp Dışı Yöntemlere Tekrar Başvuru Düşüncesi	Evet	11	4,18	3,09	t=-0,897	p=0,371
	Hayır	141	5,02	3,00		
Tıp Dışı Yöntemlere Başlayıp İlaç Bırakma	Evet	48	3,16	2,387	t=-5,462	p=0,000
	Hayır	104	5,79	2,91		
Hekim Dışı Kişilerin İlaçları Bırak Önerisi	Evet	12	4,83	3,01	t=-0,160	p=0,873
	Hayır	140	4,97	3,02		
Tıp Dışı Yöntemlere Yönelten Sebepler*						
İlaç Kullanmayı İstemiyor	Evet	72	4,08	2,95	t=-3,561	p=0,000
	Hayır	80	5,76	2,85		
Hekim Tedavisinden Yarar Görmeme	Evet	14	4,83	3,01	t=-2,220	p=0,058
	Hayır	138	4,97	3,02		
Başka Çarem Yok	Evet	7	2,71	2,62	t=-2,307	p=0,056
	Hayır	145	5,07	2,99		
İnançlara Daha Uygun	Evet	70	4,01	2,68	t=-3,755	p=0,000
	Hayır	82	5,78	3,05		
Yakınların Tavsiyesi	Evet	142	4,91	3,06	t=0,795	p=0,428
	Hayır	10	5,70	2,21		
Tıp Dışı Yöntemlerin Uygulanması İçin Para Ödeme	Evet	145	4,82	2,96	t=-2,650	p=0,009
	Hayır	7	7,85	2,67		

sans / lisans / lisansüstü mezunlarında, tıbbi tanısı yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda, psikiyatri kliniğine yatmayan ve hastalık süresi 0-1 yıl olan hastalarda tedaviye uyum puan ortalamalarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Diğer demografik değişkenler (cinsiyet, çalışma durumu, ekonomik durum) ve hastalık özelliklerine (psikiyatri kliniğine yatış sayısı, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü) göre tıbbi tedaviye uyum oranı anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Tıp dışı başvuru yerlerinden hoca/muskacı, şifacı ve türbeye gidenlerin, tıp dışı tanı yöntemlerinden dua ve muska ve cin çıkarma uygulayanların, tıp dışı tedavi yöntemlerinden muska, yiyecek içecek, özel dualar okuma ve bitkisel ilaç kullananların, tıp dışı yöntemlere başlayıp ilaç bırakanların, tıp dışı yöntemlere yönelten sebeplere ilaç kullanmayı istemiyor ve inançlarına daha uygun cevabını verenlerin ve tıp dışı yöntemlerin uygulanması için ücret ödeyenlerin tıbbi tedaviye uyum oranı ölçek puan ortalamaları

daha düşüktür ( $p<0,05$ ) (Tablo 3). Tıp dışı yardım arama durumu, hastalık belirtileri ortaya çıkınca yapılan ilk başvuru yeri, tıp dışı tedavinin yararını görme, tıp dışı yöntemlere tekrar başvuru düşüncesi, hekim dışı kişilerin ilaç bırak önerisi başlıkları altında incelenen değişkenlerin tıbbi tedaviye uyum oranı ölçek puan ortalamalarında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

### Tartışma

Hastalığa bağlı oluşan yetersizlik ve çaresizlik duyguları insanların farklı yöntemler aramasına neden olmaktadır. Ruhsal hastalıkla etiketlenme inancı kişilerin tıbbi yardım arama konusunda cesaretini kırarak tıp dışı yardım arama davranışlarına yöneltebilmektedir (29). Ülkemizde özellikle ruhsal hastalıklarda, hastaların modern tıp dışında halk şifacıları veya din adamlarından hastalıklarıyla ilgili yardım talebinde buldukları görülmektedir. Özellikle kırsal kesimde psikiyatri hastaları çoğu zaman, tıbbi çözümlerden



önce tıp dışı yöntemlere başvurmakta veya psikiyatrik tedavinin yanında ek olarak tıp dışı yöntemleri kullanmaktadır (17). Araştırmamızda hastaların yaklaşık olarak dörtte üçü tıp dışı yardım arama davranışına başvurmuştur. Güner Küçükkaya ve Ünal (30) araştırmalarında, psikiyatri polikliniğine başvuran hastaların %56,38'inin tıp dışı yardım arama davranışı olduğunu bulmuşlardır. Çin'de yapılan bir araştırmada ruh sağlığı hizmetlerinden yararlanmanın önündeki en büyük engelin alternatif yardım arama davranışları olduğu bildirilmiştir (31). Iversen ve ark.'nın araştırmasında ruhsal hastalık teşhisi konan hastaların dörtte üçünden fazlasının sorunlarının çözümü için tıbbi yardıma erişmeyi değil, bunun yerine papazlar gibi resmi olmayan yardım kaynaklarını kullanmayı seçtiği görülmektedir (32). Ayrıca hasta yakınlarının da yardım arama davranışı olarak profesyonel olmayan yöntemlere başvurdukları bilinmektedir. Basumatary ve ark.'nın şizofreni hastalarına bakım veren hasta yakınları ile yaptıkları çalışmada, hastaların %72,9'unun büyü ve dini inançları kullanarak ritüel yapan inanç şifacılarına başvurduklarını bildirmişlerdir (33). Bu bulgular araştırmamızla benzer sonuçlar göstermektedir. Kronik ruhsal bozukluğun seyrinin yıkıcı ve uzun olması hastaları ve ailelerini birden fazla yardım arama yöntemine yöneltebileceği düşünülmektedir.

Araştırmamızda hastaların %86,4'ü hastalık belirtileri ortaya çıkınca ilk olarak hekime başvurmuştur. Literatür incelendiğinde, ruhsal bozukluğu olan hastaların hastalık belirtileri ortaya çıktığında; Ünal ve ark. (16) %65,9'unun, Bahar ve ark. (17) %54,8'inin, Güleç ve ark. (18) ise %55,5'inin ilk olarak hekime başvurduklarını bildirmişlerdir. Upadhyaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada ruhsal bozukluklarda ilk başvuru yerinin %39,2 oranla psikiyatristler ve %33,6 oranla geleneksel şifacılar olduğu bildirilmiştir (34). Literatür çeşitli sosyoekonomik ve etnik grupların çeşitli çare arama davranışları olduğunu, ruh sağlığı hizmetlerine karşı birbirinden farklı tutum sergilediklerini gösterse de sonuçlarımıza ve sonuçlarımızı destekleyen literatür bilgisine baktığımız zaman aslında hastaların büyük çoğunluğunun ilk önce hekime başvurduğu ancak tıbbi tedaviden istediği yanıtı alamadığında tıp dışı çare aradığını söyleyebiliriz. Bu çalışmaların sonuçlarının bizim sonucumuza göre biraz düşük olduğu görülmektedir. Ruh sağlığı hizmetlerinin sunumu, zaman içinde ihtiyaçların değişim göstermesi, sağaltımın gerçekleşmesi, toplumun ruhsal hastalığı olan bireylere olan düşüncelerinin değişmesi ile beraber yön değiştirmiş olabileceği düşünülmektedir (10). Ayrıca araştırmanın verileri hastane ortamında toplandığı için hastaların yanlı cevap vermesine neden olmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmamızda hekim dışı başvurularda hastaların %73,3'ünün ilk başvuru yeri hoca/muskacıdır. Hekim dışı başvuru olan hastaya tanı koymak için uygulanan yöntem %78,5 dua ve muskadır, hekim dışı başvuru olan yerde önerilen tedavi yöntemi %77 oranında muska olmuştur. Bahar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tıp dışı yardım arama davranışı olarak hekim dışı kişilere başvuran kişilerin %78,3'ü dini unvanı kullanan kişilere (17), Karababa ve ark. %41,9'unun ise büyücü ve din görevlisine (35) başvurduklarını belirtmektedir (17). Yalvaç ve ark. çalışmalarına katılan hastaların %74'ünün hastalıkları sürecinde dini yardım arayışı içinde bulduklarını bildirmişlerdir (36). Bu bulgular araştırmamızla benzerlik göstermektedir. Hastalığın başlangıç, alevlenme ve iyileşme dönemlerinin olması, tek bir çare arama girişiminden yeterince ya da beklenen seviyede cevap alınmaması nedeniyle hastalar çaresizlik yaşamakta ve alternatif olarak din görevlilerine yönelme eğilimi göstermesinin bu sonuçlar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle psikiyatri hemşireleri toplum önderleri arasında yer alan din görevlileri ile multidisipliner çalışmalar yürüterek din görevlilerine başvuran hastaların uygun şekilde sağlık kuruluşlarına yönlendirilmesini sağlayabilirler. Ayrıca toplumların kültürel özelliklerinin de tıp dışı yardım arama davranışları üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Tarih boyunca birçok medeniyete ev sahipliği yapmış olan Anadolu'nun zengin bir inanç ve kültürel yapısı bulunmaktadır (11). Ruhsal bozukluğu olan hastaların profesyonel yardım arama davranışlarının önündeki kültürel engellerin belirlenmesi ve hastaların kültürel özelliklerine yönelik iyileştirici çalışmaların yapılması önem kazanmaktadır.

Araştırmamızda hastaların %51,3'ü tıp dışı tedavinin yararını hiç görmemiştir. Sarıkoç ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ruhsal hastalığı olan bireylerin yakınlarının %89,1'inin dini/spiritüel uygulamalara başvurmuş olup, %67,5'inin uyguladığı bu yöntemde devam etmek istemediğini, %78,7'sinin uyguladığı yöntemin hastanın iyilik halini etkilemediğini bildirmişlerdir (37). Sonuçlar literatür ile uyum göstermektedir. Bununla birlikte hastaların %92,8'inde tıp dışı yöntemlere tekrar başvuru düşüncesi yoktur. Tıp dışı uygulamaların yararını hiç görmeyenlerin oranının yüksek olmasının bu davranışlarının sönmesine neden olduğu düşünülmektedir.

Tıp dışı yardım arama davranışlarını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Hastalardan tıp dışı tedavinin yararını hiç görmeyenlerin oranı erkeklerde, 18-25 yaş grubunda, köyde yaşayanlarda, üniversite mezunu olanlarda ve herhangi bir işte çalışanlarda daha fazladır ( $p<0.05$ ). Pinkhasov ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada erkeklerin kadınlara kıyasla sağlık hizmetlerinden

yararlanma oranının çok düşük olduğu bulunmuştur (38). Çare arama davranışı bölgeye ve zamana bağlı değişimle birlikte, yaş, eğitim seviyesi ve medeni duruma da bağlıdır (39).

Araştırmamızda geliri giderinden az olan, evli, ilkököl mezunu, daha önce psikiyatri kliniğine yatan, şizofreni ve diğer psikotik bozukluk tanısı almış hastaların tıp dışı yöntemle başlayıp ilaç bırakma oranları yüksektir. Hastaların ilaç bırakma oranlarını etkileyen farklı bireysel özellikler ve hastalık özellikleri bulunmaktadır. Tıp dışı merkezlerde sıra bekleme ve randevu almaya lüzum olmaması, kullanılan araç gerece ya da uygulayıcıya ulaşımın daha kolay olması, sağlık kuruluşlarındaki yoğunluklar nedeni ile verilen hizmetin kalitesinin düşük olması gibi sebeplerden dolayı, geleneksel tedavilerden yararlanmanın modern tedavilerden faydalanmaktan daha kolay olduğu bildirilmektedir. Bu gibi sebeplerden dolayı modern sağlık hizmetlerinin varlığına rağmen toplumların kendi geleneksel-dinsel inanç ve uygulamalarını sürdürmeye devam ettikleri söylenmektedir (18). Ayrıca daha önce psikiyatri kliniğine yatanlarda tıp dışı yöntemle başvurup ilaç bırakanların oranı daha fazladır. Hastalık süresinin ve yatışların uzun süreli olması hastaların uzun süre ilaç kullanımına neden olmakta ve ilaca bağlı gelişen yan etkiler ortaya çıkmaktadır (40). Bu nedenle hastaların ilaç kullanmamak için farklı tedavi yöntemi arayışı içine girdikleri düşünülmüştür. Araştırmamızda hastaların demografik özelliklerine göre hastalık belirtileri ortaya çıkınca ilk başvuru yeri, tıp dışı yardım arama davranışında bulunma durumu ve hekim dışı kişilerin ilaçları bırakma önerisinde bulunma durumu değişkenleri arasında farklılık bulunmamaktadır. Bu durum hastaların hasta yakınları tarafından yönlendirilmelerinin etkili olduğunu ve bundan dolayı sonuçlarının anlamsız çıktığını düşündürmüştür.

Araştırmamızda tıp dışı yardım arama davranışına yönelten sebeplere bakıldığında %93,4'ünün hastaların yakınlarının yönlendirmeleri olduğu belirlenmiştir. Sarıkoç ve ark. tarafından yapılan çalışmada, hasta yakınlarının yarısından fazlasının tıbbi tedavi dışındaki tedavilere yöneltilenleri belirlenmiştir (37). Bu bağlamda bakıldığında; hasta eğitimleri ile birlikte hasta yakınlarına da psikoeğitimin düzenlenmesinin ve hasta/hasta yakınlarının doğru yönlendirilmelerinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Kronik ruhsal hastalıklarda tedaviye uyumsuzluk tedavinin başarısını engellemektedir. Tedaviye uyumda, hastanın reçete edilen ilaçları eksiksiz, zamanında ve önerilen şekilde kullanması veya iyileştiğini sanarak ilaçlarını tavsiye edilen zamandan önce bırakmaması, yapması veya yapmaması söylenen davranışlara uygun davranışlarda bulunması beklenir (4, 19).

Günümüzde halen gerek Türkiye'de gerekse diğer ülkelerde psikiyatri hastalarının ilaç uyumu ile ilgili sorunlar yaşanmaktadır (3). Bizim araştırmamızda hastalar, tıbbi tedaviye uyum oranı ölçeğinden ortalama  $5,42 \pm 3,12$  puan almışlardır ve hastaların %67,5'inin tedaviye uyum düzeyinin zayıf olduğu belirlenmiştir. Kronik ruhsal bozukluğu olan hastalar ile yapılan çalışmalarda TTUÖ ortalama puanını; Dikeç ve Kutlu (41)  $6,8 \pm 1,20$ , Onan (42)  $7,96 \pm 1,78$ , Pusuroğlu ve ark. (43) 5,54 olarak bulduklarını ifade etmişlerdir. Stockbridge ve ark. (22) şizofreni hastaları ile yaptıkları çalışmada hastaların %48'inde, Kavak ve Yılmaz (44) %60,95'inde, Desai ve Navak'ın (45) %71'inde, Gebeyehu ve ark.'nın (46) şiddetli ruhsal bozukluğu olan hastalar ile yaptığı çalışmada hastaların %55,2'sinde, Settem ve ark.'nın (47) %38,9'unda ilaç uyumsuzluğu olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular araştırmamız ile benzerlik göstermektedir.

Araştırmamızda 18-25 yaş grubunda, bekârlarda, il merkezinde yaşayanlarda, eğitim düzeyi yüksek olanlarda, hastalık tanısı yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda, psikiyatri klinik yatışı bulunmayanlarda, hastalık süresi bir yıl ve altında olanlarda tıbbi tedaviye uyum puan ortalamalarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Kronik ruhsal bozukluğa sahip hastaların ilaç uyumlarının birçok faktörden etkilendiği görülmektedir. Araştırma sonuçları ilaç uyumuna bakılan literatür ile karşılaştırıldığında sonuçların uyumlu olduğu görülmektedir (44, 48-50). Psikiyatri hemşirelerinin tedaviye uyumsuzluk açısından risk grubu olan hastaları tanıması, bu konuda alacağı önlemler açısından önemli olacaktır.

Tıp dışı başvuru yerlerinden hoca (dini unvan kullanan kişiler), şifacı ve türbeye gidenlerin, tıp dışı tanı yöntemlerinden suya okuma, dua ve muska ve cin çıkarma uygulayanların, tıp dışı tedavi yöntemlerinden muska, yiyecek içecek, özel dualar okuma ve bitkisel ilaç kullananların tıbbi tedaviye uyum oranı ölçek puan ortalamaları daha düşüktür. Aynı zamanda tıp dışı yöntemlerine başlayıp ilacını bırakanların tıbbi tedaviye uyum oranı ölçek puan ortalamaları daha düşüktür. Literatüre göre geleneksel tıp, medyum, falcı, muskacı/hocaya yönelme gibi tıp dışı çare arama davranışları ruhsal bozukluğu olan bireylerin ilaç uyumunu azaltmaktadır (10). Yapılan bazı çalışmalarda kronik ruhsal bozukluklara sahip kişilerin tıp dışı çare arama davranışı olarak en fazla din görevlisi ve yadır ziyareti (18), muska, kurşun dökme, bitkisel tıp, özel dua, türbe-yadır ziyareti, sülük ve meditasyona (37) başvurduğu ortaya çıkmıştır. Yapılan bir başka çalışmada Türkiye ve Almanya'da yaşayan ve psikiyatrik hastalığı olan kişilerin tıp dışı çare arama davranışı olarak bir din hocasına gitme oranları Almanya'da %87,9, Türkiye'de %74,4 olarak

bildirilmektedir (15). Bahar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada çare arama davranışı olarak hekim dışı kişilere başvuran kişilerin %78,3'ü dini unvanı kullanan kişilere başvurduklarını belirtmektedir (17). Literatürde hekim dışı kişilerin kullandıkları yöntemler incelendiğinde en fazla dua-muska uygulama (%42,5) ve cin çıkarma (%34,9) görülmektedir (17). Bu sonuçlardan yola çıkarak çoğu hastanın gelişen tıbbı rağmen, hala tıp dışı çare arama davranışına başvurmayı seçmesi bu durumun önemli bir toplum sorunu olduğunu düşündürmelidir. Tıp dışı yardım arama davranışının, tıbbi tedavinin kesilmesinde önemli bir etken olduğu düşünülebilir. Tıp dışı tedavilere başvurma nedenleri incelendiğinde, ilaç kullanmayı istememe, tedaviden ve doktordan memnun olmama gibi sorunların olduğunu göz önünde bulundurulursa, bu sonuçlar psikiyatride kullanılan tedavi yöntemlerine yönelik olumsuz tutum, düşünce ve inançların olduğunu da bir göstergesi olabilir. Kronik ruhsal hastaların tıp dışı yardım arama durumlarının belirlenmesi ve hasta/yakınlarına ilaç uyumlarını artırmaya yönelik programların düzenlenmesi psikiyatri hemşireleri için önem arz etmektedir.

## Sonuç

Hastaların büyük çoğunluğunun tıp dışı yardım aradığı ve tedaviye uyum düzeylerinin zayıf olduğu bulunmuştur. Araştırmadan elde edilen bilgiler ışığında kliniğe yeni yatan hastalardan anamnez alınırken tıp dışı yardım arama davranışları hakkında tutumları ile ilgili bilgi toplanması ve buna yönelik hastanın desteklenmesi, hastaya ve ailesine taburculuk öncesi, tedavi planı, ilaçların etkileri ve olası yan etkileri hakkında bilgi verilmesi ve ilaç uyumunu artırıcı girişimlerin uygulanması, resmi din görevlilerinin ruhsal hastalıklar hakkında bilgi ve tutumlarını değerlendirmeye yönelik araştırmaların yapılması, toplumda ruhsal hastalıklara yönelik tıp dışı yardım arama eğilimini engellemek için resmi din görevlilerinin eğitim programları ile bilgilendirilmesi, hastalar ile resmi din görevlileri bir araya getirilerek temasın sağlanması ve medya ile işbirliği yapılması, psikiyatri hekim ve hemşirelerine kurum içi eğitimler düzenlenmesi, hastaların ailelerine birincil, ikincil ve üçüncül düzeyde psikoeğitimlerin yapılması ve eğitimlerde tıp dışı yardım arama konusuna yer verilmesi önerilmektedir.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Araştırmanın yapılabilmesi için, araştırma başlangıcından önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.02.2021 tarihli ve 21/02 sayılı etik kurul onayı, uygulamanın

yürütüleceği Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 02.04.2021 tarihli kurum izni alınmıştır. Araştırma "Hel-sinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır. Araştırmada kullanılan ölçeğin izni de e-posta aracılığıyla alınmıştır.

## Bilgilendirilmiş Onam

Araştırmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlanması için yazılı izin alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

## Yazar Katkıları

ECŞ: Araştırmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

NGM: Araştırmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi, Makalenin Yazımı.

## Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). 2022 [ cited 12 January 2022]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
2. Baysan Arabacı L, Büyükbayram A, Aktaş Y, Taşkın N. Kronik ruhsal bozukluk tanısı alan hastaların bakım verenlerine verilen psikoeğitimin yaşadıkları güçlük ve psikososyal uyumlarına etkisi. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 2018;9(3):175-85.
3. Kelleci M, Ata EE. Psikiyatri kliniğinde yatan hastaların ilaç uyumları ve sosyal destekle ilişkisi. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 2011;2(3):105-10.
4. Demirkol ME, Tamam L. Psikiyatrik bozukluklarda tedavi uyumu. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2016;8(1):85-93.
5. Rathi Devi M, Prakash M, EzhilRamya J. Pharmacological factors influencing drug compliance among patients taking psychotropic drugs-a cross-sectional study. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. 2020;10(11):966-69.
6. Yıldız M, Ünal A. Bipolar bozukluğu olan hastalarda uyku kalitesi, biyolojik ritim örüntüsü ve yaşam kalitesinin tedavi uyumuyla ilişkisi. Yaşam Becerileri Psikoloji Dergisi. 2017;1(1):10-23.
7. Aksoy A, Kelleci M. Bipolar hastalarda ilaç uyumu: stresle başetme ve sosyal destekle ilişkisi. Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. 2016;29:210-18.
8. Çam O, Bilge A. Türkiye'de ruhsal hastalığa/hastaya yönelik inanç, tutum ve damgalama süreci: sistematik derleme. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 2013;4(2):91-101.
9. Bademli K, Lök N. Kronik ruhsal hastalıklarda yardım arama davranışları. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2017;9(2):136-46.
10. Karataş S, Çalışkan BB. Toplum ruh sağlığı modelleri: Dünyada ve Türkiye'deki mevcut durum. Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi. 2020;5(1):34-41.

11. Göktaş A, Buldukoğlu K. Ruhsal hastalığı olan bireylerin yardım arama davranışları. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi. 2022; 4(3):159-164.
12. Özbaş D, Buzlu S. Geçmişten günümüze psikiyatri hemşireliği. İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi. 2011;19(3):187-93.
13. Uslu E, Buldukoğlu K. Şizofrenide ilaç tedavisine uyum ve psikiyatri hemşiresinin rolü. Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018;7(1):61-72.
14. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. The New England Journal of Medicine. 2005;353(5):487-97.
15. Güleç H, Yavuz A, Topbaş M, Ak İ, Kaygusuz E. Psikiyatri hastalarında tıp dışı çare arama davranışı: Türkiye'de ve Almanya'da yaşayan Türkler arasında karşılaştırmalı bir ön çalışma. Klinik Psikiyatri. 2006;9:36-44.
16. Ünal S, Kaya B, Yalvaç HD. Psikotik hastalarda hastalık açıklama modeli ve çare arama davranışı. Türk Psikiyatri Dergisi. 2007;18:38-47.
17. Bahar A, Savaş HA, Bahar G. Psikiyatri hastalarında tıp dışı yardım arama davranışının değerlendirilmesi. New Symposium Journal. 2010;48(3):216-22.
18. Güleç G, Yenilmez Ç, Ay F. Bir anadolu şehrinde psikiyatri kliniğine başvuran hastaların hastalık açıklama ve çare arama davranışları. Klinik Psikiyatri. 2011;14:131-42.
19. Dikeç G, Kutlu Y. Ruhsal bozukluklarda tedavi uyumunu artırmak için bir yöntem: tedaviye uyum programı. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 2015;6(1):40-46.
20. Şahin Ş, Elboğa G. Toplum ruh sağlığı merkezinden yararlanan hastaların yaşam kalitesi, tıbbi tedaviye uyumu, içgörüsü ve işlevsellikleri. Cukurova Medical Journal. 2019;44(2):431-38.
21. Gutierrez-Rojas L, Martinez-Ortega JM, Perez-Costillas L, Jimenez-Fernandez S, Carretero MD, Gurpegui M. Illness insight and medication adherence among patients with bipolar disorder. The Journal of Nervous and Mental Disease. 2020;208(6):481-87.
22. Stockbridge EL, Webb NJ, Dhakal E, Garg M, Loethen AD, Nandy K. Antipsychotic medication adherence and preventive diabetes screening in medicaiden rolles with serious mental illness: an analysis of real-world administrative data. BMC Health Services Research. 2021;21(69):1-16.
23. Cohen J, Cohen P, West SG, Aiken LS. Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 2003, 3rd ed.
24. Kırpınar İ. Erzurum Numune Hastanesi psikiyatri kliniğinde yatan hastalarda ruhsal bozukluklar nedeni ile tıp dışı kişilere başvurma davranışı üzerine bir araştırma. 1992;1(5):24-8.
25. Yaşan A, Gürgeç F. Psikiyatri ve fizik tedavi polikliniklerine başvuran hastaların geleneksel yardım arama davranışının karşılaştırılması. Dicle Tıp Dergisi. 2004;31(3):20-8.
26. Bal U, Cengiz C, Yılmaz E, Karaytuğ MO, Tamam L. Psikiyatri polikliniğine başvuran hastalarda geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının özelliği ve yayınlığı. Cukurova Medical Journal. 2017;42(3):533-39.
27. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. Schizophr Res. 2000;42:241-47.
28. Koç A. Kronik psikoz hastalarında tedavi uyumunun ve tedavi uyumu ile ilişkili etkenlerin değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi. 2006.
29. Özkorumak E, Güleç H, Köse S, Borckardt J, Sayar K. Depresyon hastalarında tıp dışı yardım arama davranışı: aleksitimi bir etken olabilir mi? Klinik Psikiyatri Dergisi. 2006;9:161-69.
30. Güner Küçükçakaya P, Ünal S. Help-seeking behaviors of Turkish patients prior to accessing a psychiatric polyclinic. Archives of Psychiatric Nursing. 2012;26:145-54.
31. Shi W, Shen Z, Wang S, Hall BJ. Barriers to Professional mental health help-seeking among chinese adults: a systematic review. Frontiers in Psychiatry. 2020;11:442.
32. Iversen A, Van Staden L, Hughes J, Browne T, Greenberg N, Hotopf M, et al. Help-seeking and receipt of treatment among UK service personnel. British Journal of Psychiatry. 2010;197(2):149-55.
33. Basumatary M, Ali A, Daimari BN. Magico-religious beliefs stigma and help-seeking behaviour among the caregivers of persons with schizophrenia. National Journal of Professional Social Work. 2020;21(1):19-26.
34. Upadhyaya SK, Raval CM, Sharma DK. The sociocultural factors and patterns of help-seeking among patients with mental illness in the sub-Himalayan region. Industrial Psychiatry Journal. 2018;27(2):279-84.
35. Karababa İF, Çiçek E, Çiçek İE, Kayhan F, Aşkın R. Bipolar-I bozukluğu olan hastalarda klinik özellikler ile hastalığın seyri arasındaki ilişki. Selçuk Tıp Dergisi, 2012;28(1): 9-12.
36. Yalvaç HD, Kotan Z, Ünal S. Şizofreni hastalarında çare arama davranışı ve ilişkili faktörler: Türkiye'nin doğusunda ve batısındaki iki popülasyon arasında karşılaştırmalı bir çalışma. Düşünen Adam. 2015;28:154-61.
37. Sarıkoç G, Demiralp M, Özşahin A, Açıkkel CH. Ruhsal hastalıklarda yardım arama: hasta yakınlarının tutumlarına yönelik bir çalışma. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi. 2015;4:32-38.
38. Pinkhasov RM, Wong J, Kashanian J, Lee M, Samadi DB, Shabsigh R. Are men shortchanged on health? perspective on health care utilization and health risk behavior in men and women in the united states. Int J Clin Pract. 2010;64(4):475-87.
39. Kırpınar İ. Psikiyatrik hastalarda paramedikal iyileştiriciler ve psikoterapiye etkisi. 9. Anadolu Psikiyatri Günleri Kongre Özet Kitabı. 2002; s.27-28, Adana, Türkiye.
40. Üstünsoy Çobanoğlu ZS, Aker T, Çobanoğlu N. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluğu olan hastalarda tedaviye uyum sorunları. Düşünen Adam. 2003;16(4):211-18.
41. Dikeç G, Kutlu Y. Bir grup şizofreni hastasında tedaviye uyum ve etkileyen etmenlerin belirlenmesi. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 2014;5(3):143-48.
42. Onan N. Bir toplum ruh sağlığı merkezindeki hastalarda tıbbi tedaviye uyumun incelenmesi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2020;10(3):271-78.
43. Pusuroğlu M, Helvacı Çelik F, Baltacıoğlu M, Bahçeci M, Hocaoğlu Ç. Şizofreni hastalarında bağlanmanın işlevsellik, içgörüsü ve tedaviye uyum ile ilişkisi. Phnx Med J. 2022;4(1):17-21.
44. Kavak F, Yılmaz E. Şizofreni hastalarının tedaviye uyumuna umudun etkisi. Annals of Medical Research. 2018;25(3):416-19.
45. Desai R, Nayak R. Effects of Medication Nonadherence and Comorbidity on Health Resource Utilization in Schizophrenia. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. 2019;25(1):37-46.
46. Gebeyehu DA, Mulat H, Bekana L, Asemamaw NT, Biarra MK, Takale WW, et al. Psychotropic medication non-adherence among patients with severe mental disorder attending at Bahir Dar Felege Hiwote Referral hospital, Northwest Ethiopia. 2017. BMC Research Notes. 2019;12(102):1-6.
47. Settem VJ, Karanadi H, Prahara SK. Cognitive deficits, depressive symptoms, insight, and medication adherence in remitted patients with schizophrenia. Indian Journal of Psychiatry. 2019;61(4):335-41.
48. Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. Psychiatry Research. 2015;225:14-30.
49. Tareke M, Tesfaye S, Amare D, Belete T, Abate A. Antipsychotic medication non-adherence among schizophrenia patients in Central Ethiopia. South African Journal of Psychiatry. 2018;24:11-24.
50. Üstün G, Küçük L, Buzlu S. Bir toplum ruh sağlığı merkezinde uygulanan rehabilitasyon programlarına katılan ve katılmayan şizofreni hastalarının bazı sosyodemografik ve hastalıkla ilişkili özellikleri ile tedaviye uyumları ve öz-yeterlilikleri açısından tanımlanması. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 2018;9(2):69-79.

# UTERUS DOKUSU ÜZERİNE DOKSORUBİSİN VE AGOMELATİN'İN ETKİLERİ: HİSTOPATOLOJİK BİR ÇALIŞMA

## THE EFFECTS OF DOXORUBICIN AND AGOMELATIN ON UTERUS TISSUE: A HISTOPATHOLOGICAL STUDY

Büşra CANDAN<sup>1</sup>, Malik Ejder GÜLPAK<sup>2</sup>, Perihan SEZGİNER<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, Antalya, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Antalya, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Antalya, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Candan B, Gülpak ME, Sezginer P. The Effects of Doxorubicin and Agomelatin on Uterus Tissue: A Histopathological Study. Med J SDU 2024; 31(1): 13-20.

### Öz

#### Amaç

Antrasiklin bir antibiyotik olan doksorubisin (DOX) çeşitli kanser tiplerinin tedavilerinde kullanılan bir ilaçtır. Apoptozis, inflamasyon, serbest radikal oluşumu ve mitokondriyal DNA hasarı sonucunda akciğer, böbrek, kalp, karaciğer, beyin ve over gibi organlarda hasara neden olur. Agomelatin (AGO) güçlü bir antioksidan olan melatoninin agonistidir. AGO'nun; kalp, beyin, böbrek, karaciğer ve over dokularında anti-inflamatuvar ve antioksidan etkinliği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, DOX'un uterus dokusunda neden olduğu toksisite üzerine AGO'nun koruyucu etkisini belirlemeyi amaçladık.

#### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma her grupta 8 dişi sıçan olacak şekilde toplamda 32 sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Deney grupları; Kontrol, DOX, DOX+AGO<sub>20</sub> ve DOX+AGO<sub>40</sub> şeklinde 4 gruptan oluşturuldu. Kontrol grubunda yer alan sıçanlara 12 gün boyunca günde tek doz 1 ml serum fizyolojik (SF) oral gavajla ve sadece 12. gün intraperitoneal olarak verildi. DOX grubundaki hay-

vanlara 12 gün boyunca her gün oral gavaj yöntemiyle 1 ml SF ve 12.günde intraperitoneal (i.p.) olarak tek doz 40 mg/kg DOX verildi. DOX+AGO<sub>20</sub> grubundaki hayvanlara 12 gün boyunca her gün oral gavaj yöntemiyle 20 mg/kg AGO ve 12.gün i.p. olarak 40 mg/kg DOX verildi. DOX+AGO<sub>40</sub> grubunda yer alan hayvanlara da 12 gün boyunca her gün oral gavaj tekniğiyle 40 mg/kg AGO ve 12.günde 40 mg/kg i.p. olarak DOX verildi.

#### Bulgular

Yapılan histopatolojik işlemler ve incelemeler sonucunda DOX grubuna ait uterus dokularında oluşan hasarlanmaya karşı, DOX+ AGO<sub>20</sub> ve DOX+AGO<sub>40</sub> kombine uygulanan gruplarda hasarın azaldığı görülmüştür. İmmün boyamalar (E-kadherin ve eNOS) sonucunda da DOX grubunda boyanma şiddetinin fazla, DOX+ AGO<sub>20</sub> ve DOX+AGO<sub>40</sub> kombine gruplarda ise daha az olduğu tespit edilmiştir.

#### Sonuç

Sonuç olarak DOX'un uterus dokusunda oluşturduğu hasara karşı AGO'nun koruyucu etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address:** B.C. / busra.candan@alanya.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 14.04.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 12.01.2024

**ORCID IDs of the authors:** B.C: 0000-0002-5138-5583; M.E.G: 0000-0003-2870-6470;

P.S: 0000-0002-1846-5530

**Anahtar Kelimeler:** Agomelatin, Doksorubisin, Histopatoloji, Uterus

## Abstract

### Objective

Doxorubicin (DOX), an anthracycline antibiotic, is a drug used in the treatment of various types of cancer. It causes damage to organs such as lung, kidney, heart, liver, brain and ovary as a result of apoptosis, inflammation, free radical formation, mitochondrial DNA damage. Agomelatine (AGO) is an agonist of the powerful antioxidant melatonin. Anti-inflammatory and antioxidant activity of AGO in heart, brain, kidney, liver and ovary tissues has been demonstrated by various studies. In this study, we aimed to determine the protective effect of AGO on the toxicity of doxorubicin in the uterine tissue.

### Material and Method

This study was carried out on 32 rats, 8 female rats in each group. Experimental groups: Control was formed from 4 groups as DOX, DOX+AGO<sub>20</sub> and DOX+AGO<sub>40</sub>. The rats in the control group were given 1 ml of saline (SF) once a day by oral gavage for 12 days and intraperitoneally only on the 12th day. The animals in the DOX group were given 1 ml of saline by oral gavage

every day for 12 days and a single dose of 40 mg/kg DOX intraperitoneally (i.p.) on the 12th day. Animals in the DOX+AGO<sub>20</sub> group were given 20 mg/kg AGO by oral gavage method every day for 12 days. On the 12th day, i.p. 40 mg/kg DOX was given. Animals in the DOX+AGO<sub>40</sub> group were given 40 mg/kg AGO by oral gavage method every day for 12 days. On the 12th day, i.p. 40 mg/kg DOX was given.

### Results

As a result of the histopathological procedures and examinations, it was observed that the damage to the uterine tissues of the DOX group was reduced in the groups that were administered DOX+ AGO<sub>20</sub> and DOX+AGO<sub>40</sub> combined. As a result of immunostaining (E-cadherin and eNOS), it was determined that the staining intensity was higher in the DOX group and less in the DOX+ AGO<sub>20</sub> and DOX+AGO<sub>40</sub> combined groups.

### Conclusion

As a result, we think that AGO has a protective effect against the damage caused by DOX in the uterine tissue.

**Keywords:** Agomelatine, Doxorubicin, Histopathology, Uterus

## Giriş

Bir antrasiklin antibiyotik ajan olan doksorubisin (DOX) farklı kanser tedavilerinde kullanılır. DOX non-neoplastik dokular üzerinde de toksik etkilere ve organ hasarına sebep olabilir (1). İnflamasyon, apoptozis, mitokondriyal DNA hasarı, kalsiyum metabolizmasının bozulması, serbest radikallerin oluşumu sonucunda kalp, beyin, karaciğer, akciğer, böbrek ve over gibi organlarda hasar meydana gelir (2-4). DOX' un birçok neoplastik hastalığın tedavisinde hayati rol oynamasından dolayı yapılan çalışmalar toksik etkisinin ortadan kaldırılmasına veya azaltılmasına yöneliktir (5). Bu amaçla da çeşitli adjuvan ilaçlar kullanılmıştır (6-8). DOX; NF-κB aktivasyonu, mitokondriyal membran permeabilite geçişi ile oksidatif stres oluşumunu ve sitokrom c salımı sonucunda apoptozu indüklemektedir. Bu süreç antioksidan niteliğinde bir ilacın kombine tedavisiyle azaltılabilir (9-15). Melatonin (MEL), epifiz bezinin salgı ürünüdür ve antioksidan görevi görür. Yapılan çalışmalarda melatoninin, DOX ile indüklenen reaktif oksijen türlerinin üretimini inhibe ettiği ve oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiştir (16). Yenilikçi bir antidepresan olan Agomelatin (AGO); melatonerjik

M1 ve M2 reseptör agonisti ve serotonerjik (5-HT<sub>2C</sub>) reseptör antagonistidir. AGO melatoninin M1 ve M2 reseptörlerine yüksek affinite gösterir ve MEL'in antioksidan özelliğini taklit eder. Oksidatif stres oluşturularak yapılan bazı deneysel çalışmalarda AGO'nun MEL ile aynı şekilde antioksidan işlevi gördüğü bulunmuştur (16-18). AGO'nun; kalp, beyin, karaciğer, böbrek ve over dokularında anti-oksidan ve anti-inflamatuar etkinliği çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (4,19,20).

Bu çalışmada; anti-inflamatuar ve anti-oksidan özelliği olan AGO'nun, dişi sıçanların uterus dokusunda DOX ile oluşturulan hasar üzerine koruyucu etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Wistar cinsi 250-350 gr ağırlığında toplam 32 adet dişi sıçan kullanıldı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi Üretim Biriminde üretilen sıçanlar deney süresince standart Ad libitum beslenme rejimi uygulanarak, 22-24 °C sıcaklık ve %55 nem olan oda

şartlarında 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde Euro type-4 kafesler içinde barındırıldı. Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında etik kurallara uygun şekilde gerçekleştirildi. Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış (HADYEK Onay no: 06.01.2022-01-08) ve tüm çalışma boyunca etik kurallara uyulmuştur.

### Deney Planı

Dişi ratlardan oluşan toplam 32 deney hayvanı her grupta eşit hayvan (n=8) olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrıldı: Kontrol, DOX, DOX+AGO<sub>20</sub> ve DOX+AGO<sub>40</sub>

I. Kontrol grubuna 12 gün boyunca oral gavaj ile ve 12.günde i.p. olarak SF verilmiştir.

II. DOX grubuna 5 ml SF içinde 40 mg/kg DOX çözdürüldü. 0. günden 12. güne kadar oral gavaj yöntemiyle SF ve 12.gün tek doz 40 mg/kg DOX i.p. olarak verildi (21).

III. DOX+AGO<sub>20</sub> grubundaki dişi ratlara 1 ml SF içinde 20 mg/kg AGO çözdürüldü ve 0. günden 12. güne kadar oral gavaj yöntemiyle verildi. Ek olarak 12. gün 40 mg/kg i.p. olarak DOX uygulandı (21,22).

IV. DOX+AGO<sub>40</sub> grubundaki deney hayvanlarına 1 ml SF içinde 40 mg/kg AGO çözdürüldü ve 0. günden 12. güne kadar oral gavaj yöntemiyle verildi. Ek olarak 12. gün 40 mg/kg i.p. olarak DOX uygulandı (21,23).

Deney sonunda anestezi (%10 Ketamin HCl 90 mg/kg ve %2 Ksilazin HCl 10 mg/kg) uygulanarak tüm sıçanlar sakrifiye edildi.

Ratlardan alınan uterus dokuları %10 formaldehit içeren sıvı içinde fikse edilip, histolojik takip yöntemleri uygulanmasının ardından parafinde bloklandı. Elde edilen bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak

Hematoksilen-Eozin (H-E) ve E-kadherin (Genetex Cat: GTX60188 USA) ve eNOS (BIOSS Cat: bs-0163R) antikorları kullanılarak immün boyama gerçekleştirildi. Hazırlanan örnekler ZEISS AX10 fotomikroskop (Almanya) kullanılarak incelendi ve değerlendirme, hasar derecesi 0 ile 3+ arasında skorlanarak yapıldı.

### İstatistiksel Analiz

Deneyden elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programında gerçekleştirildi. Ölçüm değerleri homojen dağılım göstermediği için non-parametrik testlerle çalışıldı. Gruplar arası farkın anlamlılığını değerlendirmede ANOVA Varyans analiz testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

### Bulgular

Histolojik olarak H-E boyamaları yapıldıktan sonra değerlendirme ve yorumlama işlemleri yapıldı. İmmünohistokimyasal boyama tekniği yapıldıktan sonra preparatların değerlendirme ve yorumlama işlemleri yapıldı. Son olarak Refaiy ve arkadaşlarının yapmış oldukları skorlama tekniği kullanılarak istatistiksel analizlere uygun hale getirildi (24) (Tablo 1).

### Histokimyasal Analiz Sonuçları

Kontrol ve DOX+AGO<sub>40</sub> grubuna ait uterus dokularının incelenmesi sonucu her iki grupta da normal histopatolojik bulgular gözlenmiştir. Ancak DOX uygulanan grubun uterus dokularının incelenmesi sonucunda endometriyal bezlerde dejenerasyon, damarlarda konjesyon ile hemoraji ve lökosit göçü gözlenmiştir (Resim 1). DOX+AGO<sub>20</sub> verilen grupta ise DOX verilen gruba göre histopatolojik bulgularda azalma gözlemlenmiştir (Tablo 2, Grafik 1).

### İmmünohistokimya Analiz Sonuçları

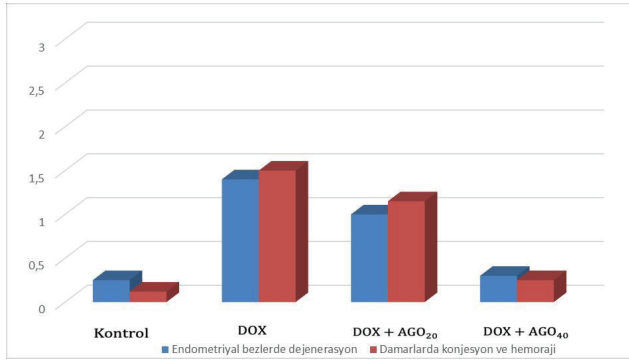
Kontrol ve DOX+AGO<sub>40</sub> grubuna ait uterus dokularının immün boyamaları incelenmiş ve negatif olduğu tespit edilmiştir. DOX uygulanan grupta ise E-kadherin

Tablo 1

Histolojik ve İmmünohistokimyasal değerlendirmelerin skor tablosu

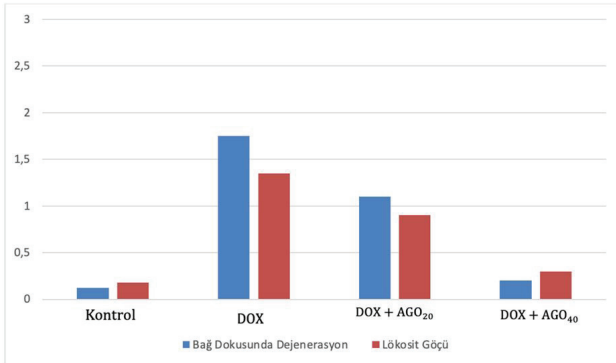
Sembol	Değerler	Histopatolojik skorlar	İmmünohistokimyasal skorlar
(-) puan	Negatif puan	Bulgu yok	Boyanma yok
(+) puan	1 Pozitif puan	Az sayıda bulgu var	Az boyanma var
(++) puan	2 Pozitif puan	Normal sayıda bulgu var	Normal boyanma var
(+++)	3 Pozitif puan	Çok sayıda bulgu var	Çok boyanma var

ve eNOS immün boyamalarının pozitif olduğu görülmüştür. DOX+AGO<sub>20</sub> uygulanan grubun uterus dokuları incelendiğinde E-kaderin ve eNOS immün boyamaları olduğu ancak bu boyanmaların DOX verilen gruba göre azaldığı görülmüştür (Resim 2). Gruplar arasındaki E-kaderin (Tablo 3 ve Grafik 2) ve eNOS (Tablo 3 ve Grafik 2) immün boyamalarının istatistiksel verileri de bu sonuçları desteklemektedir (p<0,05). Ayrıca immünohistokimyasal yöntemle boyanan uterus doku kesitlerindeki E-kaderin ve eNOS yoğunluklarının belirlenmesinde, Refaiy ve arkadaşlarının yapmış oldukları skorlama tekniği kullanılmıştır (24).



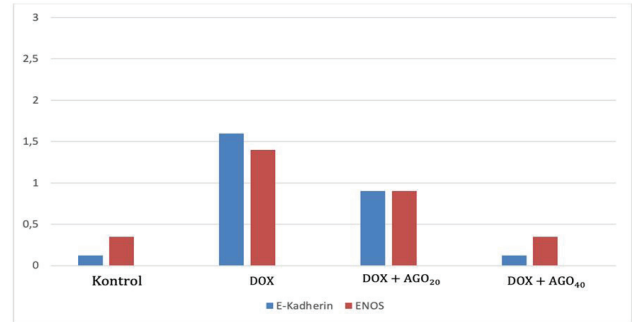
**Grafik 1:**

Uterus dokusunda gruplara göre endometriyal bezlerdeki dejenerasyon ve damarlardaki konjesyon ile hemoraji parametrelerinin istatistiksel olarak değerlendirme sonuçları.



### Masson Analiz Sonuçları

Kontrol ve DOX+AGO<sub>40</sub> gruplarına ait uterus dokularının masson boyamalarının incelenmesi neticesinde herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmamıştır. DOX verilen grubun preparatları incelendiğinde ise endometriyum tabakasında bulunan bağ dokusunda dejenerasyonlar ve lökosit göçünün olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4, Grafik 3). DOX+AGO<sub>20</sub> uygulanan grubun dokuları incelendiğinde ise DOX grubuna göre özellikle bağ dokusunda oluşan dejenerasyonlarda azalma olduğu gözlemlenmiştir. Lökosit göçünde anlamlı bir azalma görülmemiştir (Resim 3).



**Grafik 2:**

Uterus dokusunda gruplara göre E-kaderin ve eNOS immün boyanma derecelerinin istatistiksel olarak değerlendirme sonucu.

**Grafik 3:**

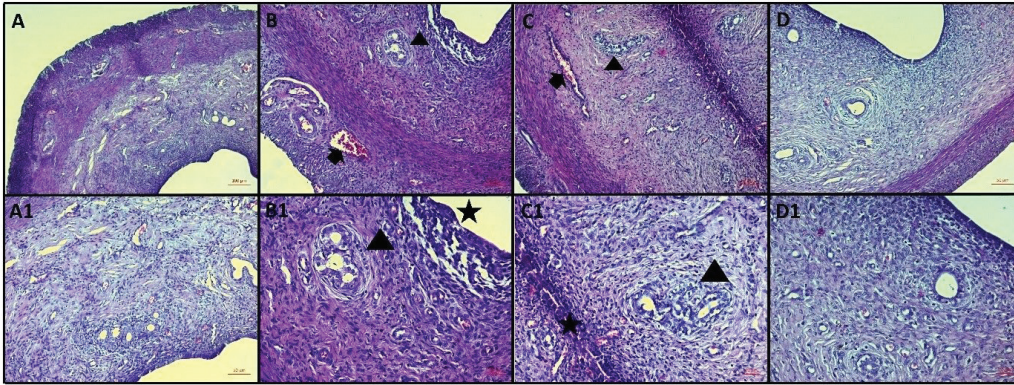
Uterus dokusundaki masson boyama sonuçlarına göre gruplardaki bağ dokusunda dejenerasyon ve lökosit göçü parametrelerinin istatistiksel olarak değerlendirme sonucu.

**Tablo 2**

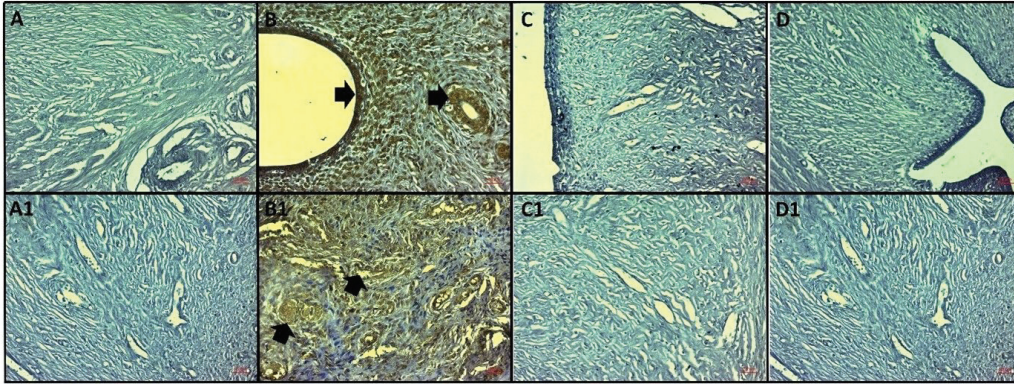
**Histopatolojik Değerlendirme Tablosu**

Sembol	Değerler	Histopatolojik skorlar	İmmünohistokimyasal skorlar
(-) puan	Negatif puan	Bulgu yok	Boyanma yok
(+) puan	1 Pozitif puan	Az sayıda bulgu var	Az boyanma var
(++) puan	2 Pozitif puan	Normal sayıda bulgu var	Normal boyanma var
(+++)	3 Pozitif puan	Çok sayıda bulgu var	Çok boyanma var

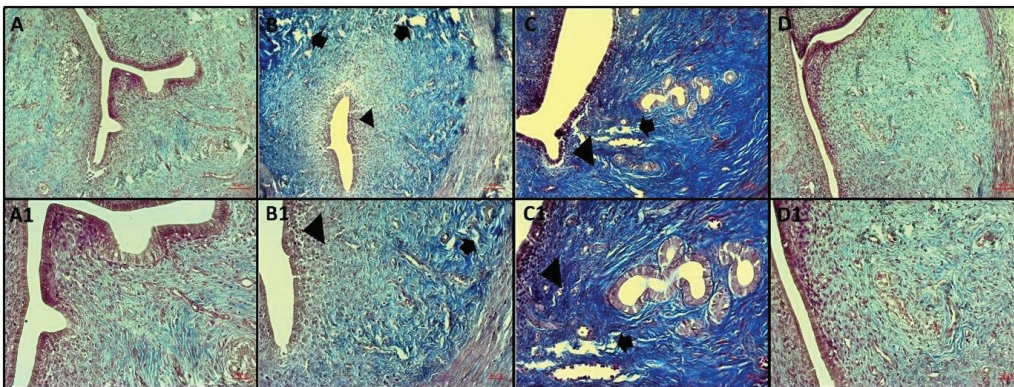


**Resim 1:**

Kontrol (A ve A1) grubuna ait uterus dokuları normal görünümündedir. DOX (B ve B1) grubunda siyah oklarla damarlardaki konjesyon ve hemoraji, ok başlarıyla endometriyal bezlerdeki dejenerasyon ve yıldız işaretleriyle de epitel hücrelerindeki hasarlanmalar gösterilmiştir. DOX+AGO<sub>20</sub> (C ve C1) grubunda ok başlarıyla endometriyal bezlerdeki dejenerasyon ve yıldız işaretleriyle epitel hücrelerindeki hasarlanmalar vardır. DOX+AGO<sub>40</sub> grubunda ise herhangi bir histopatolojik bulgu görünmemektedir (D ve D1). (A, B, C ve D X10) ve (A1, B1, C1 ve D1 X20).

**Resim 2:**

Kontrol (A ve A1), DOX+AGO<sub>20</sub> (C ve C1) ve DOX+AGO<sub>40</sub> (D ve D1) gruplarında E-kaderin (A, B, C ve D) ve eNOS (A1, B1, C1 ve D1) immün reaksiyon görülmedi. DOX (B ve B1) grubunda ise E-kaderin ve eNOS immün pozitif reaksiyon (siyah oklar) görüldü. X20.

**Resim 3:**

Kontrol (A, A1) ve DOX+AGO<sub>40</sub> (D, D1) grubuna ait görüntülerde histopatolojik bulguya rastlanmadı. DOX (B ve B1) ve DOX+AGO<sub>20</sub> (C ve C1) gruplarında ise bağ dokusunda dejenerasyon (siyah ok) ve lökosit göçü (siyah ok başı) görüldü (A, B, C ve D X10) (A1, B1, C1 ve D1 X20).

Tablo 3

İmmünohistokimyasal Değerlendirme Tablosu

Primer antikorlar / Gruplar	Kontrol	DOX	DOX+AGO <sub>20</sub>	DOX+AGO <sub>40</sub>
E-kaderin	-	++	+	-
ENOS	-	++	+	-

## Tartışma

Kanser, dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Antrasiklinler, özellikle DOX uzun zamandır kanser tedavisinde kullanılmaktadır. DOX meme, mide, akciğer, mesane, over, tiroid, yumuşak doku sarkomu, multipl miyelom ve Hodgkin lenfoma kanserlerini tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır (25).

DOX, hedef hücrelerin çekirdek ve mitokondrilerinde DNA hasarına ve oksidatif strese neden olur. Bu durum dismutaz artışı ile birlikte glutatyon peroksidaz aracılığıyla hidrojen peroksit miktarında artışa yol açar. Bunun sonucunda da hücrede serbest oksijen radikallerin oluşması DNA hasarına neden olur (4,26). DOX, DNA'daki replikasyonu ve transkripsiyonu önler. Yapılan bir çalışma da DOX'un insan primordial foliküllerindeki hem oositlere hem de granüloza hücrelerine zarar verdiği gösterilmiştir (27,28).

AGO anti-inflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip güçlü bir melatonin reseptör agonistidir (29). AGO'nun, MEL ile aynı şekilde antioksidan görevi gördüğü gösterilmiştir (16). Jia ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada AGO'nun antioksidan özelliği sayesinde beyin dokusunu ve overleri iskemi reperfüzyon hasarından koruduğunu göstermişlerdir (30). İnsanlarda melatonin reseptörleri miyometriyumda da tespit edilmiştir. Ercan ve ark. yaptıkları bir çalışma da AGO'nun doğrudan ya da oksitosinin indüklediği miyometriyum kasılmalarını doza bağımlı olarak inhibe ettiğini tespit etmişlerdir (31).

DOX, folikülogenezi ve oogenezi bozarak ovulasyon ve uterus döngüsünün bozulmasına neden olur. Buna ek olarak DOX, endoplazmik retikulum stresiyle birlikte kalsiyum sinyal mekanizmasını bozarak mitokondriyal disfonksiyona da neden olur. DOX ile yapılan tedavi sonrasında overin primordial foliküllerinde azalma, oositlerin beslenmesinde bozulma ve hasarlı granüloza hücresi oluşumuna sebep olduğu tespit edilmiştir. Yapılan histolojik çalışmalarda DOX ile tedavi edilen fareler incelenmiş ve ilerleyen sürede

vasküler hiyalinizasyona ve overlerin korteksinde bulunan damarların duvarında kalınlaşmaya neden olduğu görülmüştür. Ayrıca ilacın artan dozlarına bağlı olarak oksidatif stres oluşmakta ve bu durum foliküler atreziye neden olmaktadır. Başka bir çalışma da ise DOX uygulamasına bağlı olarak uterin çapta azalma, miyometrial kalınlıkta ve endometrial bez çapında artış, ince endometriyum oluşumu ve endometriyal aracılı kısırlığa neden olduğu bulunmuştur (28, 32, 33, 34). Çalışmamızda endometriyal bezlerde dejenerasyon, endometriumdaki damarlarda konjesyon ve hemoraji, lökosit göçü ve bağ dokusunda dejenerasyona rastlanmıştır. Ancak AGO uygulanan grupta histopatolojik bulgularda azalmalar tespit edilmiştir.

Başka bir çalışmada DOX uygulanmasına bağlı olarak over ve uterus dokularında oksidatif stres ve apoptozun arttığı ve bundan dolayı oosit yıkımı, over rezervinin tükenmesi, hormonal sekresyonun değişmesi ve atrofiye neden olduğu görülmüştür (35). Bizim çalışmamızda da DOX grubunda sıçanların uterus dokularında endometriyal bezlerde dejenerasyon ve damarlarda konjesyon ile hemoraji gibi yapısal değişiklikler görülmüştür. Buna ek olarak yaptığımız masson boyaması ile de bağ dokusunda dejenerasyon ve lamina propriya bölgesinde lökosit göçü tespit edilmiştir. Koruyucu amaçlı verdiğimiz AGO'nun bu histopatolojik bulguları azalttığı görülmüştür.

DOX proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda önemli artışa neden olarak inflamatuvar bir yanıt oluşumunu tetikler. Fabbri ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada DOX kullanımı sonrası IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , siklooksijenaz-2 (COX-2), metalloproteinaz-2 ve metalloproteinaz-9'a (MMP2 ve MMP9) gibi inflamatuvar faktörlerin ekspresyonunda artış gözlenmiştir (36). Bizim yaptığımız çalışmada da DOX'in TNF- $\alpha$  ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. AGO uygulaması ile TNF- $\alpha$  ekspresyonunun azaldığı görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda DOX kullanımı sonrası ROS üretiminin artmasıyla bağlantılı olarak p53, Bcl-2 ve Bax mRNA ekspresyonunun arttığı ve buna bağlı olarak da granüloza hücrelerinin apoptoza gittiği gösterilmiş-

tir (28). Cengiz ve ark. yaptıkları bir çalışmada DOX verilen sıçanlarda inflamasyon belirteçleri olan IL1- $\beta$  ve TNF- $\alpha$  immün reaktivitelerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da TNF- $\alpha$  ekspresyonunun artmasını takiben aynı zamanda E-kaderin ekspresyonunun da arttığı tespit edildi. Buna bağlı olarak epitel hücrelerinde hasarlanma görüldü.

DOX caspaz-3 gibi apoptotik hücre sayısında artışa neden olarak over hasarına neden olduğu belirtilmiştir (37). Najaf ve ark. yaptıkları bir çalışmada DOX verilen dişi sıçanlarda over ve uterus dokularında TNF- $\alpha$  sitokin ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (35). Uterus dokusunda yapmış olduğumuz TNF- $\alpha$  ve E-kaderin immün boyamaları neticesinde bizde benzer sonuçlara ulaştık. AGO uygulaması sonucunda TNF- $\alpha$  ve E-kaderin ekspresyonlarının azaldığını gözlemledik.

## Sonuç

Yaptığımız immün boyamalar neticesinde DOX verdiğimiz sıçanların uterus dokularında E-kaderin ve eNOS ekspresyonlarının artması, DOX' un eNOS sentezini ve sitokin ekspresyonunu uyardığını göstermektedir. Sonuç olarak, DOX oksidatif hasar yoluyla uterus toksisitesine neden olmaktadır. Ancak DOX+AGO<sub>20</sub> ve DOX+AGO<sub>40</sub> gruplarında AGO'nun antioksidan özelliğinden dolayı koruyucu etkisiyle uterusda ki hasarı azalttığı gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak AGO'nun DOX'un neden olduğu uterus hasarında etkin olarak kullanılabilir bir antioksidan olduğunu düşünmekteyiz.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (HADYEK Onay no: 06.01.2022-01-08) ve tüm çalışma boyunca hayvan refahına ve etik kurallara uyulmuştur.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

## Yazar Katkıları

BC: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; For-

mal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

MEG: Çalışmanın uygulanması; Makalenin düzenlenmesi.

PS: Araştırma; Makalenin Düzenlenmesi.

## Kaynaklar

1. Pugazhendhi A, Edison TNJI, Velmurugan BK, Jacob JA, Karuppusamy I. Toxicity of doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems. *Life sciences* 2018; 200:26-30.
2. Chabner BA, Amrein PC, Druker B, Michaelson MD, Mitsiades CS, Goss PE et al. Antineoplastic agents. The pharmacological basis of therapeutics 9/e. 2006:1315-465.
3. Vendramini V, Sasso-Cerri E, Miraglia SM. Amifostine reduces the seminiferous epithelium damage in doxorubicin-treated prepubertal rats without improving the fertility status. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010; 8:1-3.
4. Nishi K, Gunasekaran VP, Arunachalam J, Ganeshan M. Doxorubicin-induced female reproductive toxicity: an assessment of ovarian follicular apoptosis, cyclicity and reproductive tissue histology in Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology* 2017; 41(1): 72-8.
5. Ashour AE, Sayed-Ahmed MM, Abd-Allah AR, Korashy HM, Maayah ZH, Alkhalidi H et al. Metformin rescues the myocardium from doxorubicin-induced ener starvation and mitochondrial damage in rats. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:434195.
6. De Leonardis V, Neri B, Bacalli S, Cinelli P. Reduction of cardiac toxicity of anthracyclines by l-carnitine: preliminary overview of clinical data. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985;5(2):137-42.
7. Morishima I, Matsui H, Mukawa H, Hayashi K, Toki Y, Okumura K et al. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against adriamycin cardiomyopathy in rats. *Life Sci* 1998;63(7):511-21.
8. Tatlıdede E, Sehirli O, Velioglu-Ogunc A, Çetinel Ş, Yeğen BÇ, Yarat A et al. Resveratrol treatment protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by alleviating oxidative damage. *Free Radic Res* 2009;43(3):195-205.
9. Zhou S, Starkov A, Froberg MK, Leino RL, Wallace KB. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res* 2001;61(2):771-7.
10. Ikeda Y, Aih AK, Akaike M, Sato T, Ishikawa K, Ise T et al. Androgen receptor coneracts doxorubicin-induced cardiotoxicity in male mice. *Mol Endocrinol* 2010;24(7):1338-48.
11. Ascensao A, Lumini-Oliveira J, Machado NG, Ferreira RM, Gonçalves IO, Moreira AC et al. Acute exercise protects against calcium-induced cardiac mitochondrial permeability transition pore opning in doxorubicin-treated rats. *Clin Sci (Lond)* 2011;120(1):37-49.
12. Montaigne D, Marechal X, Preau S, Baccouch R, Modine T, Fayad G et al. Doxorubicin induces mitochondrial permeability transition and contractile dysfunction in the human myocardium. *Mitochondrion* 2011;11(1):22-6.
13. Kalivendi SV, Konorev EA, Cunningham S, Vanamala SK, Kaji EH, Joseph J et al. Doxorubicin activates nuclear factor of activated t-lymphocytes and fas ligand transcription: role of mitochondrial reactive oxygen species and calcium. *Biochem J* 2005;389(2):527-39.
14. Jang Ym, Kendaiah S, Drew B, Phillips T, Selman C, Julian D et al. Doxorubicin treatment in vivo activates caspase-12 mediated cardiac apoptosis in both male and female rats. *FEBS Lett* 2004;577(3):483-90.
15. Wang S, Kotamraju S, Konorev E, Kalivendi S, Joseph J, Kalyanaraman B. Activation of nuclear factor Kappa B during

- doxorubicin-induced apoptosis in endothelial cells and myocytes is pro-apoptotic: the role of hydrogen peroxide. *Biochem J* 2002;367(3):729-40.
16. Aygun H, Gul SS. Bir sıçan modelinde melatonin ve agomelatinin doksorubisin kaynaklı kardiyotoksosite üzerindeki kardiyoprotektif etkisi: elektrokardiyografik, sintigrafik ve biyokimyasal bir çalışma. *Bratislavske lekarske listy* 2019;120(4):249-55.
  17. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A Double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008;28(3):329-33.
  18. Demirdaş A, Nazıroğlu M, Ünal GÖ. Agomelatine reduces brain, kidney and liver oxidative stress but increases plasma cytokine production in the rats with chronic mild stress-induced depression. *Metabolic brain disease* 2016;31(6):1445-453.
  19. Başol N, Erbaş O, Çavuşoğlu T, Meral A, Ateş U. Beneficial effects of agomelatine in experimental model of sepsis-related acute kidney injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2016; 22(2):121-6.
  20. Song Y, Chan CW, Brown GM, Pang SF, Silverman M. Studies of the renal action of melatonin: evidence that the effects are mediated by 37 kda receptors of the mel1a subtype localized primarily to the basolateral membrane of the proximal tubule. *FASEB J* 1997;11(1): 93-100.
  21. Montgomery MD, Chan T, Swigart PM, Myagmar BE, Dash R, Simpson PC. An Alpha-1A adrenergic receptor agonist prevents acute doxorubicin cardiomyopathy in male mice. *Plos One* 2017;12(1): E0168409.
  22. He J, Fang P, Zheng X, Wang C, Liu T, Zhang B et al. Inhibitory effect of celecoxib on agomelatine metabolism in vitro and in vivo. *Drug Des Devel Ther* 2018;9(12):513-19.
  23. Molteni R, Macchi F, Zecchillo C, Dell'agli M, Colombo E, Calabrese F et al. Modulation of the inflammatory response in rats chronically treated with the antidepressant agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(11):1645-55.
  24. Refaiy A, Muhammad E, ElGanainy E. Semiquantitative smoothenin expression in detection of muscle invasion in transurethral resection and cystectomy specimen in cases of urinary bladder carcinoma. *African Journal of Urology* 2011;17(1):6-10.
  25. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Cancer Res Ther* 2014;10(4):853-8.
  26. Demirbağ HO. Doksorubisin kaynaklı ovaryum hasarında adipoz kökenli mezenkimal kök hücrelerin PTEN/AKT/FOXO3A yolağı ve follikulogenez üzerine etkilerinin incelenmesi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi. Mersin: Mersin Üniversitesi. 2020.
  27. Roness H, Kashi O, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage. *Fertil Steril* 2016;105(1):20-9.
  28. Zhang T, He WH, Feng LL, Huang HG. Effect of doxorubicin-induced ovarian toxicity on mouse ovarian granulosa cells. *Regul toxicol pharmacol* 2017;86:1-10.
  29. Khalaf HM, Abdalla AM, Ahmed AF, Abdel-Aziz A M. Role of nitric oxide in mediating the cardioprotective effect of agomelatine against isoproterenol-induced myocardial injury in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020;393(10):1809-23.
  30. Jia P, Liu C, Wu N, Jia D, Sun Y. Agomelatine protects against myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *American journal of translational research* 2018;10(5):1310-323.
  31. Ercan Z, Kaçar E, Serhatlıoğlu I. Bir antidepressan olan agomelatinin sıçan miyometriyum kontraksiyonları üzerine etkilerinin incelenmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2017;31(2): 89-2.
  32. Mohan UP, Pb TP, Kunjiappan S, Arunachalam S. A hypothesis concerning the role of PPAR family on cardiac energetics in Adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Appl Toxicol* 2022;42(12):1910-20.
  33. Abdella EM, Ahmed R. Suppression of doxorubicin apoptotic, histopathologic, mutagenic and oxidative stress effects in male mice bone marrow and testis tissues by aqueous rosemary leaves extract. *IJCP* 2009;2(1):35-49.
  34. Gewirtz DA. Emerging concepts: New article category in molecular pharmacology. *Mol Pharmacol* 2020;98(4):350.
  35. Samare-Najaf M, Zal F, Safari S, Koohepeyma F, Jamali N. Stereological and histopathological evaluation of doxorubicin-induced toxicity in female rats' ovary and uterus and palliative effects of quercetin and vitamin E. *Hum Exp Toxicol* 2020;39(12):1710-24.
  36. Fabbri R, Macciocca M, Vicenti R, Caprara G, Piccinni MP, Paradisi R. Epigallocatechin-3-gallate inhibits doxorubicin-induced inflammation on human ovarian tissue. *Biosci Rep* 2019;39(5): BSR20181424.
  37. Cengiz Ö. Doksorubisin ile oluşturulan ovaryum toksisitesi üzerine farklı doz selenyumun etkilerinin değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi. 2019.

# MONOSODYUM GLUTAMAT İLE İNDÜKLENMİŞ HİPOKAMPAL HASARDA OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF OMEGA-3 FATTY ACIDS ON  
MONOSODIUM GLUTAMATE-INDUCED HIPPOCAMPAL INJURY

Hayrunnisa YEŞİL SARMAZ<sup>1</sup>, Seren Gülşen GÜRGEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji, Manisa, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji, Manisa, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Sarsmaz HY, Gürgen SG. Investigation of the Protective Effect of Omega-3 Fatty Acids on Monosodium Glutamate-Induced Hippocampal Injury. Med J SDU 2024; 31(1): 21-29.

## Öz

### Amaç

Monosodyum glutamat (MSG) birçok hazır besinin içine katılan ve beyinde nöronlar üzerine eksitotoksik olduğu bilinen lezzet artırıcıdır. Çalışmanın amacı çocukluk dönemindeki ratların hipokampus bölgele- rindeki nöronlarda, MSG'nın olası toksik etkisine kar- şı eikosapentaenoik asit (EPA) ve beyin gelişiminde etkili olan dokosaheksaenoik asit (DHA)'in koruyucu etkilerine rağmen beyinde oluşan nöral hasarın immü- nohistokimyasal incelenmesidir.

### Gereç ve Yöntem

Her bir grupta çocukluk döneminde olan 4 hafta- lık, 170-205 gr ağırlığında 6 adet, toplam 24 Wistar albino dişi ratlar kullanılacaktır.

1. Grup: Kontrol grubu (0,9 % saline solution 1.3.5.7.9. günler subcutan (sc) verildi,
2. Grup: MSG uygulanan (4 mg/g 1.3.5.7.9. günler sc),
3. Grup: MSG + EPA uygulanan (4 mg/g 1.3.5.7.9. günler sc + 300 mg/kg 9 gün oral),
4. Grup: MSG + DHA uygulanan (4 mg/g 1.3.5.7.9.

günler sc + 300 mg/kg 9 günler oral), 9. Günün so- nunda beyin dokularının hipokampus CA1 bölgesinde immünohistokimya ve TUNEL tekniği uygulaması için %10 luk nötral formalin içine alınacaktır.

### Bulgular

Çocukluk dönemindeki dişi ratların beyinlerinin hippo- kampüs CA1 bölgesi incelendiğinde, S100 $\beta$  immuno- reaktivitesi MSG grubunda diğer gruplara göre kuvvet- li ve anlamlı reaksiyon gösterdi (p=0,000). MSG+EPA ve MSG+DHA grupları arasında fark anlamsız olduğu izlendi (p<0,05). GFAP immunoreaktivitesi yine MSG grubunda diğer gruplara göre kuvvetli ve anlamlı re- aksiyon gösterdi (p=0,000). MSG+EPA ve MSG+DHA grupları hem kendi aralarında hemde kontrol grubu ile karşılaştırmalarında fark anlamsız olduğu gözlemlendi (p<0,05). MSG grubunda nöroglial hücrelerde kuvvet- li TUNEL pozitif reaksiyon gösterdi. Kontrol grubun- da TUNEL boyama reaksiyonu zayıftı. MSG-EPA ve MSG-DHA gruplarında tüm alanlarda hipokampal nöronlarda TUNEL boyama reaksiyonunda azalma saptandı. MSG+EPA ve hem kontrol grubu arasında hem de MSG+DHA grupları arasında TUNEL boyama reaksiyonunda anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05).

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address:** H.Y.S. /sarsmaznisa@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 03.05.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 30.12.2023

**ORCID IDs of the authors:** H.Y.S: 0000-0002-9790-1723; S.G.G: 0000-0002-5514-1404

**Sonuç**

MSG, beyinde hipokampus CA1 bölgesinde, S100 $\beta$ , GFAP ve TUNEL pozitif ekspresyonunda artışa neden olurken, MSG-EPA ve MSG-DHA hipokampal nöronlarda nöronal ekspresyonlarda ve apoptozisde azalmaya neden olmuştur. Bu nedenle çocukluk döneminde MSG'nin Omega-3 yağ asitleri ile birlikte kullanımının nöroglial hasarlanma ve apoptozisten koruyucu etkisi olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** GFAP, MSG, Omega-3, S100 $\beta$ , TUNEL

**Abstract****Objective**

Monosodium glutamate (MSG) is a flavor enhancer that is added to many ready-to-eat foods and is known to be excitotoxic to neurons in the brain. The aim of the study is to investigate immunohistochemically the neural damage that occurs in the neurons in the hippocampus regions of childhood rats, despite the protective effects of eicosapentaenoic acid (EPA) against the possible toxic effects of MSG and docosahexaenoic acid (DHA), which is effective in brain development.

**Material and Method**

A total of 24 Wistar albino rats will be used as 6 females in childhood in each group.  
Group 1: Control group (0.9 % saline solution 1.3.5.7.9. days subcutaneous (sc),  
Group 2: MSG administered (4 mg/g 1.3.5.7.9. days sc),  
Group 3: MSG + EPA administered (4 mg/g 1.3.5.7.9. days sc + 300 mg/kg 9 days orally),  
Group 4: MSG + DHA applied (4 mg/g 1.3.5.7.9. days sc + 300 mg/kg 9 days orally), at the end of the 9th

day, the brain tissues will be placed in 10% neutral formalin for immunohistochemistry and TUNEL technique application in the hippocampus CA1 region.

**Results**

When the hippocampus CA1 region of the brains of childhood rats was examined, S100 $\beta$  immunoreactivity showed a strong and significant reaction in the MSG group compared to the other groups ( $p=0.000$ ). It was observed that the difference between MSG+EPA and MSG+DHA groups was insignificant ( $p<0.05$ ). GFAP immunoreactivity also showed a strong and significant reaction in the MSG group compared to the other groups ( $p=0.000$ ). It was observed that the difference between MSG+EPA and MSG+DHA groups was insignificant both in comparison with each other and with the control group ( $p<0.05$ ). In the MSG group, TUNEL showed a strong positive reaction in neuroglial cells. Expression was weak in the control group. TUNEL staining reaction was weak in the control group. A decrease in TUNEL staining reaction was detected in hippocampal neurons in all areas in the MSG-EPA and MSG-DHA groups. No significant difference was observed in the TUNEL staining reaction between MSG+EPA and both the control group and the MSG+DHA groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion**

While MSG caused an increase in the positive expression of S100 $\beta$ , GFAP and TUNEL in the hippocampus CA1 region of the brain, MSG-EPA and MSG-DHA caused a decrease in neuronal expression and apoptosis in hippocampal neurons. Therefore, it was concluded that the use of MSG together with Omega-3 fatty acids in childhood may have a protective effect against neuroglial damage and apoptosis.

**Keywords:** GFAP, MSG, Omega-3, S100 $\beta$ , TUNEL

**Giriş**

Limbik sistemin bir parçası olarak hipokampus, hafıza bağımlılık ve bilişsel süreçlerden sorumludur. Hipokampal disfonksiyon birçok merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıklarıyla ilişkili olabilmektedir. Örneğin; Alzheimer hastalığı, hafıza kaybı, epilepsi gibi hastalıklar (1-3).

Monosodyum glutamat (MSG) ise, esansiyel olmayan bir amino asit olan glutamik asitin sodyum tuzudur (4). Günümüzde lezzeti arttırmak amacıyla hazır yiyecek

ve hazır paketli gıdalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (5,6).

Bir gıda maddesi olarak kullanılmasına rağmen aşırı glutamat varlığı, geri dönüşü olmayan hücre hasarına ve hücre ölümüne kadar devam eden aşırı uyarılmaya yol açar. Serebral korteksteki glutamatın bolluğu hafıza ve öğrenme dahil olmak üzere bilişsel işlevlerde önemli rolü olduğunu gösterir. İşte tam da bu nedenle MSG'nin nöronlar üzerindeki etkileri endişe verici bir konu haline gelmiştir. Birçok çalışmada, yüksek doz parenteral uygulanan MSG'in (1-4

mg/g) neonatal periyottaki preoptik nükleuslarda, arkuat nükleuslarda, sirkum ventrikular organlarda ve hipokampüsteki nöronlarda lezyonlara neden olduğunu göstermiştir (7,8). Deney hayvanları neonatal dönemin ilk 10 günü süresince MSG enjeksiyonuna etkin kaldıklarında yetişkinlikleri süresince çeşitli obezite, büyüme geriliği, fertilitenin azalması gibi nöroendokrin hastalıklarla karşı karşıya kaldıkları bilinmektedir (9). Temel uyarıcı nörotransmitter olarak Glutamat (Glu), hipokampüsün uygun nöronal gelişimi ve aktivitesinde bulunur (9,10). Glu, uzun süreli bir potansiyalizasyon durumunda sinaptik inhibisyonda yer alır. Ayrıca, nöronal plastisite ve sinaptogenezde rol oynar. Gelişmekte olan beyinde, migrasyonu, farklılaşmayı, nöronal sağ kalımı ve ölüm tetikler (9-11).

Oldukça ciddi zararlarına rağmen hala çok yaygın kullanılan MSG'in etkilerinden korunabilmek için alternatif yöntemler hala üretilmemiştir. Ancak çeşitli nörotoksik etkilere karşı alternatif yaklaşımlar çeşitli yağ asidi destekleriyle sağlanabilmektedir. Nöral hasarda olumlu etkileri bilinen Omega 3 yağ asitlerinden dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA), hücre zarı yapısı ve işlevlerinde etkili ve sağlık için oldukça önemli bir yağ asitleridir. EPA ve DHA beyin gelişimi ve fonksiyonlarının yürütülmesinde, sinir sisteminin önemli bir bileşenidir (12-14).

Bu nedenle bu çalışmada, sinir sistemi hasarını gözlemleyebilmek için astrosit reaktivitesi incelenmiştir. Bilinen üç glia reaksiyon aşaması bulunmaktadır. İlk aşamada (doğrudan aşama) iyonların ve nörotransmitter seviyelerinin düzenlenmesi ile ekstrasellüler çevrenin değiştirilmesi eğilimi vardır. Birkaç saat sonra ise, erken reaksiyonların ikinci aşaması gelişir. Glia hücreleri reaktif sentez ile kendini gösterir ve (glial fibrillary acidic protein) GFAP ve S100 β gibi çeşitli proteinlerin ekspresyonunu artırırlar. GFAP, ara glial filamentleri oluşturan sitoplazmik bir proteindir. Yapısal kararlılığı, hareketliliği ve astrositik süreçlerin hücresel mitotik aktivitesini etkiler (15-18). S100 β, santral sinir sisteminde glia hücre kaybı göstergesi olarak kullanılır. Aynı zamanda vücutta kalsiyumu bağlama fonksiyonu bulunur. Merkezi sinir sisteminde oluşan hasarlanma sonrasında iyileşme sürecinde görev alır. Vücutta temel olarak S100β astroglial ve Schwann hücrelerinde bulunmaktadır (19).

Çalışmamızda çocukluk dönemindeki ratlarda, MSG'in beyin hipokampus bölgesinde neden olabileceği nöronal hasar S100β ve GFAP sinyal molekülleri ile karşılaştırmalı olarak incelenerek, apoptotik bulgular TUNEL yöntemi ile ortaya çıkartılmıştır. Nöronal hasarı önleyebilmesi düşüncesiyle uygula-

nan EPA ve DHA'nın koruyucu etkilerinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Deney Hayvanı Seçimi ve Etik Onay

Bu çalışmada, çocukluk döneminde (3 haftalık) 24 adet dişi Wistar-albino sıçanlar kullanıldı. Bütün sıçanlar sabit oda Bütün sıçanlar sabit oda sıcaklığında (21-22 °C) 12 saat karanlık/12 saat aydınlık siklusa Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHAM)'nde bakıldı. Bu çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından (03.01.2023/ E-77637435-050.04.04-461762) sayılı ve numara ile onaylandı.

### Deney Protokolü

Bu çalışmada, 3 haftalık (çocukluk) 24 adet dişi Wistar-albino sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar her grupta 6 adet olacak şekilde 4 ayrı gruba ayrıldı;

Grup 1, kontrol, salin solüsyonu (%0,9) verildi (1mL/kg). 1, 3, 5, 7 ve 9. günlerde günde bir kez subkutan (SC) ve 9 gün boyunca sonda ile benzer hacimde mısırsı yağ verildi.

Grup 2, MSG (Sigma Chemical Co.) verildi, (1, 3, 5, 7 ve 9. günlerde SC olarak 4 mg/g) verildi.

Grup 3, MSG + eikosapentaenoik asit (Sigma Chemical Co. CAS No: 86227-47-6) (4 mg/g MSG SC + 300 mg/kg EPA29, 9 gün sondayla) verildi.

Grup 4, MSG + dokosaheksaenoik asit (Sigma Chemical Co. CAS No: 81926-94-5) verildi (4 mg/g MSG SC + 300 mg/kg DHA30, 9 gün boyunca gavaj ile) verildi.

Dokuzuncu gün sabah saat 10:00'da tüm sıçanlar sakrifiye edildi ve sonrasında beyin dokuları hemen çıkarıldı ve akan suda yıkandı. Hipokampus dokusu ikiye bölünerek sağ kısmı histolojik inceleme için %10'luk nötral formalin içine yerleştirildi.

### Histolojik Analiz

#### İmmünohistokimyasal Yöntem

Deneyin dokuzuncu gününün sonunda sıçan hipokampus dokuları toplandı. Doku örnekleri %10'luk nötral formalin solüsyonunda 48 saat bekletildi ve daha sonra rutin protokollere uygun olarak parafin bloklara gömüldü. 5 µm'lik kesitler alabilmek için bir mikrotom kullanıldı ve bunlar daha sonra bir immünohistokimyasal, TUNEL boyamaya tabi tutuldu.

Sakrifiye edilen sıçanlardan temin edilen doku kesitleri bir gece 60 °C' lik etüve konuldu. Daha sonra, iki kez değiştirilmiş olmak üzere 30'ar dakika ksilen ile şeffaflaştırma işlemine tabi tutulmuştur. Ardından %95' ten %60'a azalan derecede alkol serileri ile dehidratasyon sağlanarak distile suda 10 dakika kadar bekletilmiştir. Pap pen ile sınırlandırılan kesitler hemen ardından %0,5'lik tripsin solüsyonu içinde oda sıcaklığında 15 dakika bırakılmıştır. Doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dakika %3'lük Hidrojen peroksit uygulandı. Üç defa 5' er dakika PBS ile yıkanan kesitler 10 dakika blokama solüsyonu ile muamele edildi. Blokama solüsyonu dokudan uzaklaştırıldıktan sonra primer antikorlar S100β (Thermo Fisher, MA USA cas no:MA1-25005), GFAP (Thermo Fisher, MA USA, cas no: 13-0300), ile bir gece inkübe edilen kesitler ertesi gün PBS ile üç defa yıkanan kesitler, anti-mouserabbit biotinli ikincil antikor ve ardından streptavidin hidrojen peroksidaz ile 30' ar dakika boyandı. Bu iki boyama arasında ve son inkübasyondan sonra kesitler üç defa 5 dakika PBS ile yıkandı. İmmunohistokimyasal reaksiyonun görünürlüğünü saptamak amacıyla kesitler 3-Amino-9-Ethylkarbazole (AEC) ile 5 dakika boyanarak, Çekirdek boyası olarak Mayer'in hematoksilen'i kullanılıp, boyanan camlar lamlar ultramount ile lamelle kapatılıp, Olympus CX31 mikroskopuyla incelenerek fotoğraflandı(20). Fotoğraflarda Leica Q Win Plus analiz sistemi kullanılarak sayımlar yapıldı. Boyamalarda her bir preparatta X400 büyültmede rastgele

beş alan seçilerek hücrelerde boyanan pozitif hücre tutulumlarının yoğunluğuna ve tutulum miktar yüzdesine göre H skoru hesaplandı. Tutulum yoğunluğu semi kantitatif olarak 0 (0, tutulum yok), 1 (+, zayıf immünreaktivite), 2 (+ +, orta düzeyde immünreaktivite), 3 (+ + +, kuvvetli düzeyde immünreaktivite) olarak skorlandı. Tutulum miktar yüzdesi immünreaktivitenin bulunduğu hücre/yapıların toplam hücre/yapılara oranlanması ile; 1 (%0–10 arası, fokal), 2 (%11–50 arası, bölgesel) ve 3 (%51-100 arası, diffüz) olarak skorlandı. Her kesit için IHC boyanma skorlaması, HistoSCORE = ΣPi (i + 1) (i: boyanma derecesi, Pi: tutulum miktar yüzdesi) formülüyle her lam için tek bir sonuç hesaplandı. Elde edilen veriler deney ve kontrol grupları arasında karşılaştırmalı olarak tabloya kaydedildi ve SPSS programına aktarılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

### TUNEL Yöntemi

Parafini uzaklaştırmak için 60 °C'de 1 saat boyunca preparatlar bekletildi. Ardından 2 kez 15'er dakika ksilol'de tutuldu. Daha sonra sırasıyla etanol serilerinden geçirilen kesitler alkolden arındırılmak amacıyla iki kez 5'er dakika distile sudan geçirildikten sonra 10 dakika 20 µg/ml proteinaz K ile inkübe edilen preparatlar hemen PBS ile yıkandı. Sonra 15 dakika %3'lük hidrojen peroksit (Lab Vision, USA) ile muamele edilen dokularda endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Preparatlar PBS ile yıkandı. Ardından 10-15 dakika dengeli tamponda ve 60 dakika 37° C nemli ortamda

**Tablo 1** Gruplar arasında S100β, GFAP immünokimyası ve Tunel (apoptozis) boyama sonuçları

Anova HSCORE	Gruplar	N	Mean	Std. Deviation	F	P
S100β	Kontrol	6	29,0000	3,74166	0,004	0,00*
	MSG	6	91,3333	7,65942		
	MSG+EPA	6	37,3333	3,32666		
	MSG+DHA	6	43,0000	3,74166		
GFAP	Kontrol	6	10,1667	2,40139	0,252	0,00*
	MSG	6	48,6667	5,16398		
	MSG+EPA	6	12,1667	2,85774		
	MSG+DHA	6	15,0000	3,74166		
Tunel	Kontrol	6	3,1667	1,16905	0,269	0,00*
	MSG	6	14,6667	1,63299		
	MSG+EPA	6	5,0000	0,89443		
	MSG+DHA	6	6,5000	1,37840		

(\*) Gruplar arasında anlamlı farklılıkları ifade eder.



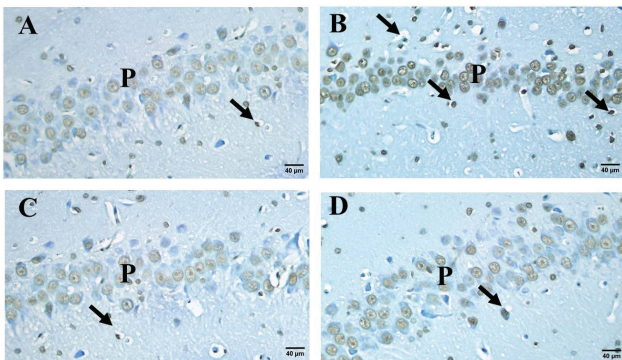
TdT enziminde (77 µL Reaksiyon Buffer + 33 µL TdT Enzim, 1ml TdT enzim) inkübe edildi. Akabinde oda sıcaklığında önceden ısıtılmış durdurma/yıkama tamponunda 10 dakika bekletilen kesitler, Anti-Digoxigenin'de 45 dakika inkübe edildi. TUNEL pozitif hücreleri belirleyebilmek için DAB ile boyanma uygulandı. 5 dk süreyle Zemin boyaması olan Metil yeşili uygulandı. Boyaması yapılan lamalar alkol serilerinden geçirildi ve akabinde 20 dk şeffaflaştırma amacı ile ksilolde bekletildi. Son olarak preparatlar entellan ve lamelle kapatıldı ve CX31 ışık mikroskobu ile fotoğrafları çekildi (Olympus, Tokyo, Japan). Her kesitten rastgele seçilen beş ayrı alan belirlenerek takribi olarak 100 hücre kadar sayıldı. Net bir şekilde kahverengi boyanan hücreler 'TUNEL Pozitif Hücre' yani "apoptotik hücre" olarak tanımlandı. Her 100 hücreden boyanan hücreler oranlanarak yüzdesi alınarak istatistiksel veri girişi yapıldı.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 23.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Ölçüm değişkenleri olarak "ortalama ±SS" değerlerine bakıldı. Sayısal veriler normal dağılıma uygun olduğu için ANOVA testi kullanıldı (Tablo 1). P değeri 0,05'ten küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlayabilmek ve gösterebilmek için post hoc çoklu karşılaştırma testi (Tukey) uygulandı.

### Bulgular

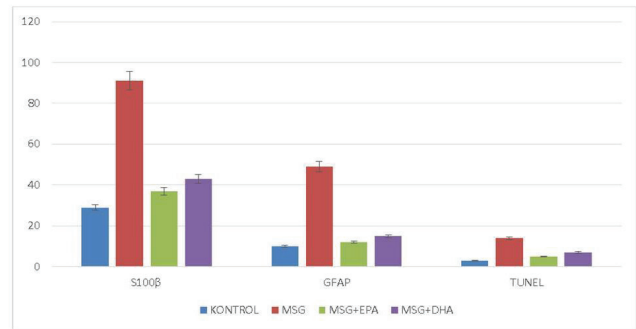
Astrositler normal morfolojik karakterde ve S100β antikor ile yoğun bir boyanma gösterdi. S100β immüno-boyaması MSG+EPA ve MSG+DHA grupları arasında hariç ( $p>0,05$ ) olmak üzere tüm gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,00$ ) (Tablo 1) (Gra-



**Figür 1:**

Beyin hipokampus CA1 bölgesi TUNEL yöntemi. → Tunel pozitif nöroglial hücreler, P: Piramidal Tabaka, Kontrol (A), MSG (B), MSG-EPA (C), MSG-DHA (D) X400 OM, Methyl green zemin boyaması.

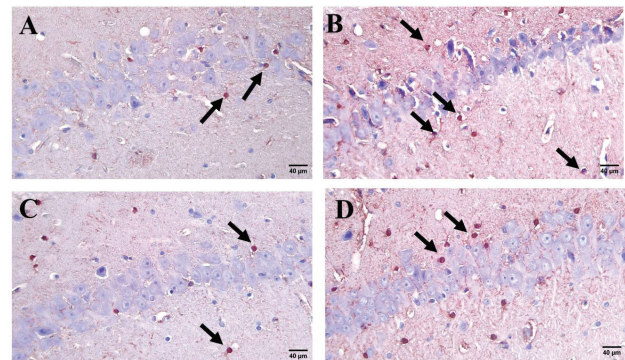
fik 1) (Figür 2). Bu anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını ve hangi gruplar arasında olduğunu göstermek için Posthoc (Tukey) çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Buna göre S100β boyaması, kontrol grubu ve tüm diğer gruplar arasında nöroglia hücrelerin boyama yoğunluğu açısından anlamlı derece farklılık gözlenmiştir ( $p=0,000$ ) (Figür 2). MSG grubu ve MSG+EPA, MSG+ DHA grupları arasında anlamlı derece boyama yoğunluğu açısından kuvvetli artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Sadece MSG+EPA ve MSG+DHA grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0,05$ ) (Tablo 2) (Grafik 1) (Figür 2).



**Grafik 1:**

S100β, GFAP immünohistokimya ve TUNEL boyama sonuçları ort±ss değerleri.

Hippokampus CA1 bölgesindeki nöroglia hücrelerin GFAP immüno-boyanma yoğunlukları bazı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteyken ( $p<0,005$ ) bazı gruplar arasında farkın anlamsız olduğu görülmektedir ( $p>0,05$ ) (Figür 3). Bu anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını ve hangi gruplar arasında olduğunu göstermek için Posthoc (Tukey) çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Buna göre GFAP immü-



**Figür 2:**

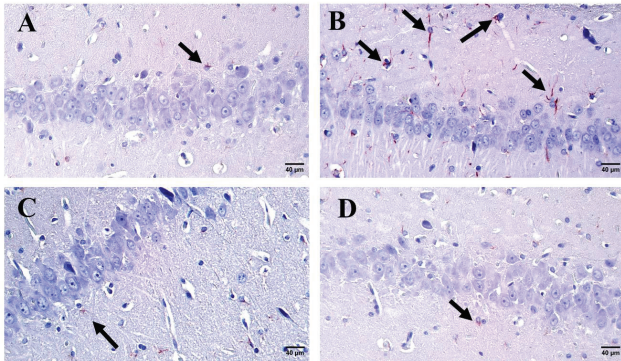
Beyin hipokampus CA1 bölgesi S100β immüno-boyaması. → S100β immüno pozitif nöroglial hücreler, P: Piramidal Tabaka, Kontrol (A), MSG (B), MSG-EPA (C), MSG-DHA (D) X400 OM, Mayers Hematoksilen zemin boyaması.

Tablo 2 S100 $\beta$ , GFAP immunohistokimya ve TUNEL yöntemi sonuçları çoklu grup karşılaştırmaları

Posthoc çoklu karşılaştırma testi (Tukey)	S100 $\beta$	GFAP	TUNEL
Kontrol vs. MSG	0,00*	0,00*	0,00*
Kontrol vs. MSG+EPA	0,039*	0,785	0,100
Kontrol vs. MSG+DHA	0,00*	0,140	0,001*
MSG vs. MSG + EPA	0,00*	0,00*	0,00*
MSG vs. MSG + DHA	0,00*	0,00*	0,00*
MSG+EPA vs. MSG+DHA	0,226	0,556	0,220

(\*) Veriler p değerleridir.

noboyaması, kontrol grubu ve MSG grubu arasında nöroglia hücrelerin boyanma yoğunlukları açısından kuvvetli oranda artmış bir boyanma yoğunluğu görülmektedir ( $p=0,000$ ) (Figür 3). Ancak kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). MSG grubu ve MSG+EPA grubu arasında, ayrıca MSG grubu ve MSG+ DHA grubu arasında GFAP immünoboyama yoğunluğu açısından kuvvetli ve anlamlı derecede artış gözlenmiştir ( $p=0,000$ ). Sadece MSG+EPA ve MSG+DHA gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0,05$ ) (Figür 3).



Figür 3:

Beyin hipokampus CA1 bölgesi GFAP immünoboyaması. →: GFAP immün pozitif nöroglial hücreler, P: Piramidal Tabaka, Kontrol (A), MSG (B), MSG-EPA (C), MSG-DHA (D) X400 OM, Mayers Hematoksilen zemin boyaması.

Hippokampus CA1 bölgesindeki TUNEL pozitif hücrelerin yüzdeleri karşılaştırıldığında; kontrol grubu ve MSG grupları arasında TUNEL pozitif hücrelerin yüzdesinde anlamlı oranda bir artış gözlenmektedir ( $p=0,000$ ). Kontrol grubu ve MSG+EPA arasında TUNEL pozitif hücrelerin yüzdesinde anlamlı oranda bir fark gözlenmezken ( $p>0,05$ ), kontrol grubu ve MSG+DHA grupları arasında anlamlı fark gözlenmekte-

dir ( $p>0,05$ ). MSG grubunun hem MSG+EPA grubu, hem de MSG+ DHA grubu arasında TUNEL pozitif hücre yüzdeleri farkı kuvvetli ve anlamlı derecede artış göstermiştir ( $p=0,000$ ). Sadece MSG+EPA ve MSG+DHA gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0,05$ ) (Tablo 2) (Grafik 1) (Figür 1).

### Tartışma

MSG dünya genelinde tüketimi dikkat çekici boyutta olan bir lezzet artırıcıdır (21). Gıdalarda kullanımı sıklıkla olan MSG'nin toksik etkileri olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Ayrıca MSG'nin nekroz, apoptozis ve hafıza ile ilgili zihinsel ve öğrenme mekanizmalarında bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda MSG'nin selektif nörodejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (22). Hipotalamusta yer alan arcuate çekirdekte ileri seviyede nekroza sebep olmuştur (23).

Önceki çalışmalar, MSG'nin artan sinirlilik, hipoaktivite ve spontan değişken davranışlarda eksiklikler gibi ciddi davranışsal anormalliklere neden olduğunu bildirmektedir (24). Geha ve ark. MSG'nin uyuşma, halsizlik, baş dönmesi ve baş ağrıları gibi nöronal semptomlar ürettiğini bildirmiştir (25). Daha önceki çalışmalar, MSG'nin serebral hemisferlerde, serebellumda, beyin sapı ve diensefalonda mitokondriyal lipid peroksidasyonunu ve antioksidan durumunu değiştirdiğini ve sıçan beyinlerinde hipotalamik nöronlarda hasara neden olduğunu bildirmiştir (9,26). Yapılan başka bir çalışmada, yüksek doz uygulanan MSG'nin nöroendokrin anormalliklerine nörodejenerasyon ve nörotoksositeye ve farklı organlarda oksidatif hasara yol açtığı gösterilmiştir (27-29).

Jaworska- Adamu ve ark. (2021) yapmış oldukları bir çalışmada, 7 ve 28 günlük olan çalışma gruplarına

habanero bibelerinin yağ süspansiyonunu sıçanlara vermiş, kontrol grubuna da fıstık yağını vermişlerdir. Hippokampus dokuları incelenen sıçanların, astrosit GFAP immünoreaktivitesi boyama yoğunluğu her iki grupta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Astrosit S100 $\beta$  immünoreaktivitesi boyama yoğunluğu 7 günlük grupta artmış görülmekteyken, 28 günlük grupta ise düştüğü gözlenmektedir. Bu durumda hippokampal CA1 bölgesindeki astrositlerdeki reaktif değişikliklere neden olduğu ve bu glial hücrelerin ekzisitotoksik hasara karşı nöronları koruduğu sonucuna varılmıştır (30). 2019'da yayınlanan başka bir çalışmamızda, iki taraflı karotid arter iskemi reperfüzyon modeli oluşturularak hippokampus dokuları incelendi. Bu çalışmaya göre S100 $\beta$  ve GFAP immünoboyaması yapılan beyin dokularında, iskemi şiddeti arttıkça boyama yoğunluğunun arttığı gözlemlendi. Ayrıca bu çalışmada beyine verilen hasarın akciğer organında hasara yol açtığı da gösterilmektedir (31). Krawczyk ve ark. sinir sistemi yapısı için glutamatın yüksek konsantrasyonunun ekzisitotoksik olduğunu ve bunun da glial reaktiviteye neden olduğunu vurgulamışlardır. Bu nedenle MSG enjekte edilen genç sıçanların hippokampus CA1 bölgesinde S100 $\beta$  ve GFAP ekspresyonunda artış olduğunu, aynı zamanda hücrelerin çoğalmasında ve hipertrofisi durumlarında Ki-67 antijeninin varlığından söz etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, hücre hipertrofisi ile birlikte glutamatın zararlı etkisine yanıt olarak astroglia'nın geç reaktivitesini gösteren erken reaksiyonlarda veya hiperplazide proteinlerin ekspresyonunun arttığını göstermektedir (32). Bizim çalışmamızda ise, çocukluk dönemindeki ratların beyinlerinin hipokampus CA1 bölgesi incelendiğinde, S100 $\beta$  immünoreaktivitesi MSG grubunda diğer gruplara göre kuvvetli ve anlamlı reaksiyon gösterdiği bariz bir şekilde görülmektedir ( $p=0,000$ ). GFAP immünoreaktivitesi yine MSG grubunda diğer gruplara göre kuvvetli ve anlamlı reaksiyon göstermiştir ( $p=0,000$ ). Çalışmamızda, sadece MSG enjekte edilen grupta sinir sistemi hasarını gözlemlenemizi sağlayan astrositler hem GFAP ile hem de S100 $\beta$  ile kuvvetli boyanmıştır (Figür 2, Figür 3).

Omega-3 yağ asitlerinin (DHA, EPA ve ALA), antiinflamatuvar ve antihipertansif özellikler taşımakta olup, balık yağında fazlasıyla vardır (29). Lonergan ve ark.'nın yayınladıkları bir çalışmada, gama radyasyon maruziyetine bırakılan sıçanların hippokampuslerinde oluşan nöronal hasar üzerine EPA'nın koruyucu bir etki sergilediğini göstermişlerdir (33). Bu çalışmaya benzer şekilde Martin ve arkadaşları, radyasyona maruziyet ve yaşlanmaya bağlı sıçan beyinde oluşan apoptotik hücre ölümü üzerine, omega-3 yağ asitlerinden EPA'nın ciddi düzeyde onarıcı etkisinin

olduğunu ortaya koymuşlardır (34). Sarsılmaz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, sıçan corpus striatum'unda omega-3 yağ asitlerinin oksidatif hasara karşı koruyucu etkiler taşıdığını ortaya koymuşlardır (35).

Gürgen ve arkadaşları, MSG'nin hippokampusün CA1 ve DG bölgesindeki BDNF, NMDA-R ve NPY nöral sinyal molekülerinin azalmasına neden olduğu için çocuklarda MSG'nin aşırı tüketiminin hafıza ile ilişkili nöronları etkiledikleri sonucuna ulaşmışlardır. Bunun çözümlerinden biri olarak omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisini incelemişlerdir. MSG'nin yaratmış olduğu nörotoksik etkiye karşı omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etki gösterdikleri sonucuna varmışlardır (20). Alzoubi ve arkadaşları, uyku yoksunluğunun neden olduğu hafıza bozuklukları üzerine omega-3 yağ asitlerinin etkisinin pozitif olduğunu göstermişlerdir (36). Singh ve arkadaşları, sıçanlarda kronik kurşun kaynaklı nörotoksikite ve davranış bozukluğu üzerinde omega-3 yağ asidinin nöroprotektif etkisini araştırmışlardır. Sonuçlara göre; omega-3 yağ asidi, kurşun zehirlenmesi olan sıçanlarda davranışsal eksiklikleri ve histopatolojik bulguları ve oksidatif stresi iyileştirmiştir (37). Lou ve arkadaşları, yüksek endojen omega-3 PUFA'lara sahip yağ-1 farelerinin, global iskemi yaralanma modelinde hipokampal CA1 nöronları ve bilişsel işlevler üzerinde koruyucu etkiler sergilediğini gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır (38). Zararsız ve arkadaşları, formadehite maruz kalan sıçanların beyinciklerindeki değişiklikler ve bu değişikliklerin üzerine omega-3 yağ asitlerinin etkisini araştırmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, gün aşırı intraperitoneal %10 formaldehit enjekte edilen sıçanlara verilen omega-3 yağ asitleri sayesinde serbest radikallerin artışını önlediği sonucuna ulaşılmıştır (39). Literatür verilerine uyumlu olan çalışmamızda, MSG'nin yaratmış olduğu nöronal hasar sonrası uygulanan omega-3 yağ asitleri (EPA ve DHA) sayesinde, çocukluk dönemindeki sıçanların beyin hippokampuslerinde iyileşme etkisi gösterdiği sonucuna ulaşılmaktadır.

Programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptozis, normal gelişim ve doku homeostazında çok önemli bir rol oynar. Apoptozisin, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda da rol oynadığı bilinmektedir. Jahanshahi M ve arkadaşlarının sıçanlar üzerine yaptıkları bir çalışmada; bir gruba sadece scopolamine hydrobromide (3 mg/kg) intraperitoneal verilmiş, diğer bir gruba ise scopolamine hydrobromide (3 mg/kg) yanında ginkgo biloba ekstraktı(40, 80 mg/kg) 7 gün boyunca intraperitoneal olarak vermişlerdir. Apoptotik nöronları inceleyebilmek için ise, hippokampus dokuları alarak tunel boyama yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre; scopolamine enjekte edilen grubun hippokam-

püs dokusunun her alanında apoptotik nöron sayılarında artış gösterdiğini, scopolamine yanında verilen ginko biloba ekstraktının koruyucu bir etkisi olduğunu apoptotik nöron sayısı sonuçlarındaki azalmayı göerek yorumlamışlardır (40). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim yaptığımız çalışmada ise; MSG grubunda apoptotik nöron sayılarında artış ve kuvvetli TUNEL pozitif reaksiyon gözlemlendi. MSG yanında Omega 3 yağ asitleri DHA ve EPA uygulanan gruplarda ise, MSG+DHA'nın apoptotik nöron sayısı MSG+EPA daha yüksektir. Bu da bize hücre ölümünün daha az olması sebebiyle EPA'nın koruyuculuğunun daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

## Sonuç

Sonuç olarak MSG'nin, çocukluk döneminde olan yavru sıçanların beyin hipokampus CA1 bölgesindeki nöronlarında S100 $\beta$ , GFAP ve TUNEL pozitif ekspresyonlarda artışa neden olurken, Omega-3 yağ asitleri (EPA, DHA) verilen gruplarda, hipokampal nöronlardaki nöronal ekspresyonlarda ve apoptoziste azalmaya neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle MSG'nin hipokampus bölgesindeki nöronlarda sinir iletimini, nöronal uyarılabilirliğini ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesini olumsuz etkileyebileceği sebebi ile nöronal inhibisyona neden olabileceğini görmekteyiz. Ayrıca MSG'nin yanında EPA ve DHA gibi beyin ve hipokampus üzerine koruyucu etkileri olduğu bilinen omega-3 yağ asitlerinin kullanımının MSG'nin nörodejeneratif etkisinden koruyabilecek çözümlerden biri olabileceğini düşünmekteyiz.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (03.01.2023/ E-77637435-050.04.04-461762). Çalışma hayvan refahına uygun olarak yürütülmüştür.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Verilerin Ulaşılabilirliği

Yazarlar, ilgili tüm verilerin makaleye dahil edildiğini onaylayabilir.

## Yazar Katkıları

HYS: Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

GSG: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

## Kaynaklar

- Schwartzkroin PA. Role of the hippocampus in epilepsy. *Hippocampus*. 1994;4(3):239-42.
- Kesner RP, Goodrich-Hunsaker NJ. Developing an animal model of human amnesia: the role of the hippocampus. *Neuropsychologia*. 2010;48(8):2290-302.
- Marlatt MW, Lucassen PJ. Neurogenesis and Alzheimer's disease: biology and pathophysiology in mice and men. *Current Alzheimer Research*. 2010;7(2):113-25.
- Zealand FSAN. Monosodium glutamate, a safety assessment. Technical report series no. 20. 2003.
- Yamaguchi S, Kimizuka A. Psychometric studies on the taste of monosodium. *Glutamic acid: Advances in Biochemistry Physiology*. 1979:35.
- Nelson G, Chandrashekar J, Hoon MA, Feng L, Zhao G, Ryba NJ, et al. An amino-acid taste receptor. *Nature*. 2002;416(6877):199-202.
- Hashem HE, El-Din Safwat M, Algaidi S. The effect of monosodium glutamate on the cerebellar cortex of male albino rats and the protective role of vitamin C (histological and immunohistochemical study). *Journal of Molecular Histology*. 2012;43:179-86.
- Gao J, Wu J, Zhao X, Zhang W, Zhang Y, Zhang Z. Transplacental neurotoxic effects of monosodium glutamate on structures and functions of specific brain areas of filial mice. Sheng Li Xue Bao:[Acta Physiologica Sinica]. 1994;46(1):44-51.
- Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *The Journal of Nutrition*. 2000;130(4):1007S-15S.
- Platt SR. The role of glutamate in central nervous system health and disease—a review. *The Veterinary Journal*. 2007;173(2):278-86.
- Luján R, Shigemoto R, López-Bendito G. Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain. *Neuroscience*. 2005;130(3):567-80.
- Minogue AM, Lynch AM, Loane DJ, Herron CE, Lynch MA. Modulation of amyloid- $\beta$ -induced and age-associated changes in rat hippocampus by eicosapentaenoic acid. *Journal of Neurochemistry*. 2007;103(3):914-26.
- Li M, Zhu Q, Hu C, Giesy JP, Kong Z, Cui Y. Protective effects of eicosapentaenoic acid on genotoxicity and oxidative stress of cyclophosphamide in mice. *Environmental Toxicology*. 2011;26(3):217-23.
- Gamoh S, Hashimoto M, Sugioka K, Hossain MS, Hata N, Misawa Y, et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. *Neuroscience*. 1999;93(1):237-41.
- Montgomery D. Astrocytes: form, functions, and roles in disease. *Veterinary Pathology*. 1994;31(2):145-67.
- Norenberg MD. Astrocyte responses to CNS injury. *Journal of Neuropathology Experimental Neurology*. 1994;53(3):213-20.
- Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microscopy Research Technique*. 2003;60(6):614-32.
- Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta -Molecular Cell Research*. 2009;1793(6):1008-22.
- Yardan T, Erenler AK, Baydin A, Aydın K, Cokluk C. Usefulness of S100B protein in neurological disorders. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2011;61(3):276-81.
- Gurgen SG, Sayin O, Cetiin F, Sarsmaz HY, Yazici GN, Umur

- N, et al. The effect of monosodium glutamate on neuronal signaling molecules in the hippocampus and the neuroprotective effects of omega-3 fatty acids. *Acs Chemical Neuroscience*. 2021;12(16):3028-37.
21. Nijijima A, Togyama T, Adachi A. Cephalic-phase insulin release induced by taste stimulus of monosodium glutamate (umami taste). *Physiology Behavior*. 1990;48(6):905-8.
  22. Rogers PJ, Blundell JE. Umami and appetite: effects of monosodium glutamate on hunger and food intake in human subjects. *Physiology Behavior*. 1990;48(6):801-4.
  23. Hu L, Fernstrom JD, Goldsmith PC. Exogenous glutamate enhances glutamate receptor subunit expression during selective neuronal injury in the ventral arcuate nucleus of postnatal mice. *Neuroendocrinology*. 1998;68(2):77-88.
  24. Shivasharan BD, Nagakannan P, Thippeswamy BS, Veerapur VP. Protective effect of calendula officinalis L. flowers against monosodium glutamate induced oxidative stress and excitotoxic brain damage in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2013;28(3):292-8.
  25. Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;106(5):973-80.
  26. Farombi EO, Onyema OO. Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin. *Human and Experimental Toxicology*. 2006;25(5):251-9.
  27. Moreno G, Perelló M, Gaillard RC, Spinedi E. Orexin stimulates hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function, but not food intake, in the absence of full hypothalamic NPY-ergic activity. *Endocrine*. 2005;26:99-106.
  28. Chaparro-Huerta V, Rivera-Cervantes M, Torres-Mendoza B, Beas-Zarate C. Neuronal death and tumor necrosis factor- $\alpha$  response to glutamate-induced excitotoxicity in the cerebral cortex of neonatal rats. *Neuroscience Letters*. 2002;333(2):95-8.
  29. Farombi E, Onyema O. Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin. *Human Experimental Toxicology*. 2006;25(5):251-9.
  30. Jaworska-Adamu J, Krawczyk A, Rycerz K, Golynski M. Reactivity of astrocytes in hippocampal CA1 area in rats after administration of habanero peppers. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2021;59(1):1-7.
  31. Yeşil H, Tuğlu İ. The relation of oxidative stress and apoptosis to histopathologic alterations in the lungs as a result of global cerebral ischemia. *Biotechnic and Histochemistry*. 2019;94(8):555-68.
  32. Jaworska-Adamu J, Krawczyk A, Rycerz K. Immunohistochemical evaluation of hippocampal CA1 region astrocytes in 10-day-old rats after monosodium glutamate treatment. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2015;18:767-74.
  33. Lonergan PE, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. Neuroprotective effect of eicosapentaenoic acid in hippocampus of rats exposed to  $\gamma$ -irradiation. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(23):20804-11.
  34. Martin DS, Lonergan PE, Boland B, Fogarty MP, Brady M, Horrobin DF, et al. Apoptotic changes in the aged brain are triggered by interleukin-1 $\beta$ -induced activation of p38 and reversed by treatment with eicosapentaenoic acid. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(37):34239-46.
  35. Sarsilmaz M, Songur A, Özyurt H, Kuş İ, Özen OA, Özyurt B, et al. Potential role of dietary  $\omega$ -3 essential fatty acids on some oxidant/antioxidant parameters in rats' corpus striatum. *Prostaglandins, Leukotrienes Essential Fatty Acids*. 2003;69(4):253-9.
  36. Alzoubi KH, Mayyas F, Abu Zamzam HI. Omega-3 fatty acids protects against chronic sleep-deprivation induced memory impairment. *Life Sciences*. 2019;227:1-7.
  37. Singh PK, Singh MK, Yadav RS, Nath R, Mehrotra A, Rawat A, et al. Omega-3 fatty acid attenuates oxidative stress in cerebral cortex, cerebellum, and hippocampus tissue and improves neurobehavioral activity in chronic lead-induced neurotoxicity. *Nutritional Neuroscience*. 2019;22(2):83-97.
  38. Luo CM, Ren HX, Wan JB, Yao XL, Zhang XJ, He CW, et al. Enriched endogenous omega-3 fatty acids in mice protect against global ischemia injury. *Journal of Lipid Research*. 2014;55(7):1288-97.
  39. Zararsiz I, Meydan S, Sarsilmaz M, Songur A, Ozen OA, Sogut S. Protective effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehyde-induced cerebellar damage in rats. *Toxicology and Industrial Health*. 2011;27(6):489-95.
  40. Jahanshahi M, Nickmahzar EG, Babakordi F. Effect of Ginkgo biloba extract on scopolamine-induced apoptosis in the hippocampus of rats. *Anatomical Science International*. 2013;88(4):217-22.



# PREPONTİN MESAFENİN MİGREN HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

## THE RELATIONSHIP OF PREPONTINE DISTANCE WITH MIGRAINE DISEASE

Ebru OTU<sup>1</sup>, Tuğrul ÖRMECİ<sup>2</sup>, Neslihan YÜZBAŞIOĞLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>2</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>3</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Otu E, Örmeci T, Yüzbaşıoğlu N. The Relationship of Prepontine Distance With Migraine Disease. Med J SDU 2024; 31(1): 31-37.

### Öz

#### Amaç

Son yıllarda migren hastalığı, özellikle beynin posterior dolaşım bölgesindeki enfarktüs benzeri lezyonların geliştiği serebrovasküler yapıdaki değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir. Posterior serebral dolaşımını sağlayan vertebrobasiller sistemin (VBS) geometrik yapısındaki farklılıkların, posterior kranial fossa (PKF) kalabalıklığı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu amaçla retrospektif olarak yapmış olduğumuz bu çalışmada, PKF'ye ait morfometrik özelliklerin migren ile ilişkisini araştırdık.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza, 18-55 yaş aralığında 60 migren tanılı hasta ve 50 migren dışı tanı alan hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait T1 ağırlıklı sagittal Manyetik Rezonans (MR) görüntüleri kullanılarak PKF kalabalıklığı göstergesi olan morfometrik parametreler ölçülmüştür.

#### Bulgular

Migren hastalarında prepontin ön-arka mesafesi kontrol grubuna göre daha kısa bulunmuştur ( $p=0,006$ ). PFK kalabalıklığı göstergesi diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

#### Sonuç

Migren hastalarında, PKF kalabalıklığının göstergelerinden biri olan prepontin mesafenin kısa olması, bu aralıktaki a. basilaris veya n. trigeminus'un kompresyonuna sebep olarak migren hastalığının gelişmesinde bir risk faktörü olabilir.

rinden biri olan prepontin mesafenin kısa olması, bu aralıktaki a. basilaris veya n. trigeminus'un kompresyonuna sebep olarak migren hastalığının gelişmesinde bir risk faktörü olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Manyetik Rezonans Görüntüleme, Migren, N. Trigemini, Vertebrobasiller Sistem

### Abstract

#### Objective

In recent years, migraine disease has been associated with changes in the cerebrovascular structure, especially in the development of infarct-like lesions in the posterior circulatory region. We think that the differences in the geometric structure of the vertebrobasilar system providing posterior circulation may be related to posterior cranial fossa (PCF) crowding. For this purpose, in this retrospective study, we investigated the relationship between the morphometric properties of PCF and migraine disease.

#### Material and Method

60 patients diagnosed with migraine between the ages of 18-55 and 50 patients diagnosed with non-migraine patients were included in our study. Morphometric parameters, which are indicators

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address:** E.O. / ebru.otu@medipol.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 13.07.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 16.01.2024

**ORCID IDs of the authors:** E.O: 0000-0003-2813-3836; T.Ö: 0000-0001-8532-4917;

N.Y: 0000-0001-8990-1136

of PCF, were measured on T1-weighted sagittal Magnetic Resonance (MR) images of patients.

### Results

Anterior-posterior diameter of the prepontine distance was statistically significantly lower in migraine patients compared to the control group ( $p=0.006$ ). There was no significant difference between the groups in PCF crowding.

### Conclusion

In migraine patients, the short prepontine distance, which is one of the indicators of PCF crowding, may be a risk factor in the development of migraine disease by causing compression of the basilar artery or trigeminal nerve located in this space.

**Keywords:** Magnetic Resonance Imaging, Migraine, Trigeminal Nerve, Vertebrobasilar System.

## Giriş

Migren; tek taraflı, zonklayıcı tipte, eforla kötüleşen, ses veya kokulara duyarlılık ve geçici fokal nörolojik defisitler gibi semptomların eşlik ettiği yaygın epizodik bir primer baş ağrısı bozukluğudur (1,2). Trigemino-vasküler sistem (TVS) ve kortikal yayılan depresyonun (KYD) migren patofizyolojisinin altında yatan mekanizmalar olduğu öne sürülmüştür (3). Bununla birlikte, yapılan çalışmalar sonucunda migren hastalarında posterior dolaşım bölgesinde enfarktüs benzeri lezyonların prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4). Bu bulgularla ilgili olarak Flanagan, kraniyoservikal kavşak ve duramater hizalanmasındaki varyasyonlar sonucunda kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) akışındaki bozulmaların migren baş ağrısının gelişiminde rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (5). Bu öneri doğrultusunda Asal ve Şahan (2018) yapmış oldukları çalışmada migren hasta grubunda, kontrol grubuna göre kafatası tabanı açılarındaki anlamlı farklılıklar olduğunu tespit etmişlerdir (6).

Literatürde, Chiari malformasyonu (CM) veya trigeminal nevralji (TN) hastalarının birçoğunun aynı zamanda migren baş ağrısına sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (7-10). Bununla beraber CM, TN ve primer öksürük baş ağrısı tanılı hastaların daha kalabalık posterior kranial fossa (PKF)'ye sahip olduğu gösterilmiştir (11,12). Migren hastalığına kadınlarda daha sık karşılaşılması durumu, daha kalabalık PKF'ye sahip oldukları sonucu ile örtüşmektedir (13,14). Ayrıca Türkiye'de yapılmış olan epidemiyolojik çalışma sonucunda dünya geneline göre migren prevalans oranının ülkemizde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (15). Kesin etiyoloji bilinmemekle birlikte, TN prevalansının Kafkas ırkında daha yüksek olması bulgusu ile benzer şekilde, kafatası morfolojisindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir (16).

Bu çalışmanın hipotezi olarak migren hastalığının gelişmesinde FCP kalabalıklığının bir risk faktörü olabileceği ve beraberinde migren tipi baş ağrısına sebep

olacağını öne sürmekteyiz. Bu hipotezi desteklemek amacıyla yapmış olduğumuz retrospektif çalışmamızda, FCP kalabalıklığı ve FCP kalabalıklığı göstergesi olan morfometrik ölçümler migren ve kontrol grubundaki kişilerde ölçülerek karşılaştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

### Migren Hastası ve Sağlıklı (Kontrol) Grupları

Çalışmamıza, Ocak 2017 ve Haziran 2020 tarihleri arasında Nöroloji uzmanı tarafından migren tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Migren baş ağrısı tanısı Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasının üçüncü basımına ait kriterlerine göre konulmuştur. Tonsillar herniasyon, Chiari malformasyonu, kraniyofasiyal anomali, travma, kraniyal tümör ve kafatası cerrahisi geçmişi olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Kontrol grubu, baş ağrısı şikâyeti bulunmayan kulak burun boğaz hastalarından oluşmaktadır.

### Manyetik Rezonans Görüntüleme

1,5 ve 3 Tesla MR (Achieva; Philips medical Systems, Best, Netherlands) ile 8 kanallı baş koili kullanılarak T1W 3D SENSE sekansına göre 25 ms repetition time (TR) ve 4589 ms echo time (TE) sahip görüntüler alınmıştır. İş istasyonunda (Philips Intelli Space) rekonstrüksiyonu yapılarak sagittal, coronal ve axial görüntüler elde edilmiş yapılmıştır. Standardizasyon için ölçümler, T1 ağırlıklı sagittal görüntüler üzerinde deneyimli bir nöroradyolog gözetiminde tek bir kişi tarafından üç tekrarla gerçekleştirildi ve ardından ortalaması alınmıştır.

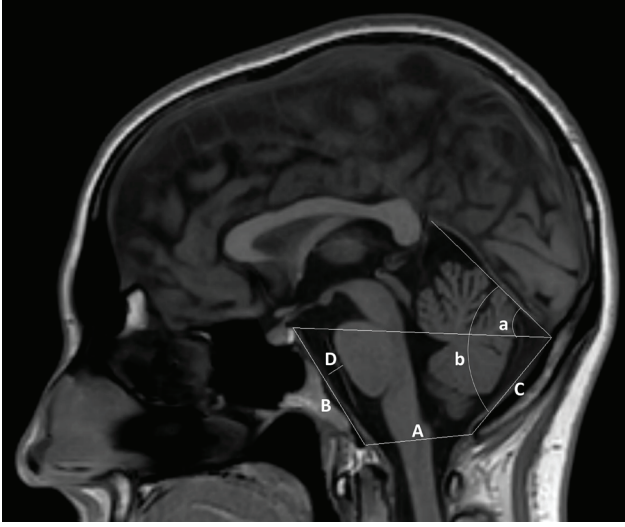
### Posterior Kranial Fossa Ölçümleri

Aqueductus cerebri, corpus callosum'un commissura anterior ve posterior'unun açıkça görülebildiği mid-sagittal T1 ağırlıklı MR görüntüleri üzerinde ölçümler yapıldı. PKF kalabalıklığı göstergesi olduğu düşünülen PKF alanı, arka beyin alanı, supraoksiput uzunluğu, klivus uzunluğu, tonsilla cerebelli pozisyonu, prepontin ön-arka mesafesi ve tentorium cerebelli'nin eğimi ölçümleri yapılmıştır. Tüm bu parametreler hasta (au-



ralı-aurasız) ve kontrol grubu hastalarında aynı olacak şekilde aşağıdaki gibi ölçülmüştür:

**Foramen magnum ön-arka çapı (McRae çizgisi):** Foramen magnum'un ön kenarında orta hatta yer alan 'basion' noktası ile arka kenarında orta hatta yer alan 'opisthion' noktası arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 1-A).



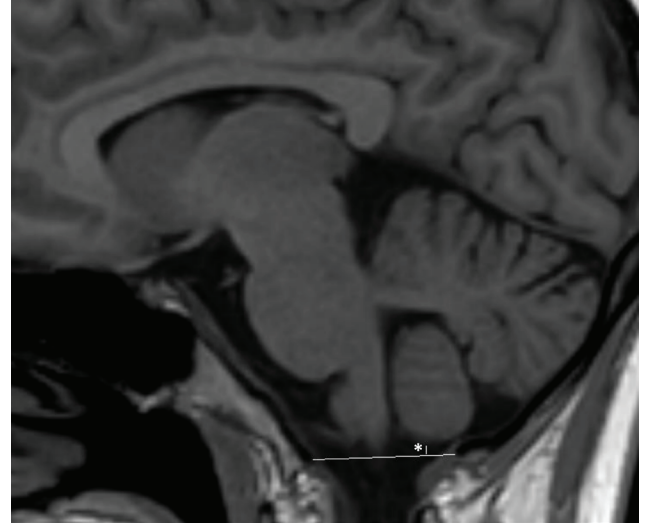
**Şekil 1:** Midsagittal T1 ağırlıklı MR görüntüleri üzerinde; for. magnum ön-arka çapı (A), clivus uzunluğu (B), supraocciput uzunluğu (C), prepointin ön-arka mesafesi (D) ve tentorium cerebelli eğimlerinin (I:a, II:b) ölçümü

**Klivus uzunluğu:** Dorsum sellae'nın tepe noktası ile basion noktası arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 1-B).  
**Supraoksiput uzunluğu:** Protuberentia occipitalis interna ile opisthion noktası arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 1-C).

**Prepointin ön-arka çapı:** Pons ön yüzünün orta noktası ile klivus arkasındaki dura mater arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 1-D).

**Tentorium cerebelli eğimi:** İki farklı şekilde ölçüldü. İlk olarak; tentorium cerebelli aksı boyunca çizilen çizgi ile protuberentia occipitalis interna ve proc. clinoides posterior noktalarından geçen Twining çizgisi arasında kalan açı ölçüldü (Şekil 1-a). İkinci olarak; tentorium cerebelli ve supraoksiput aksları boyunca çizilen çizgiler arasındaki açı ölçüldü (Şekil 1-b).

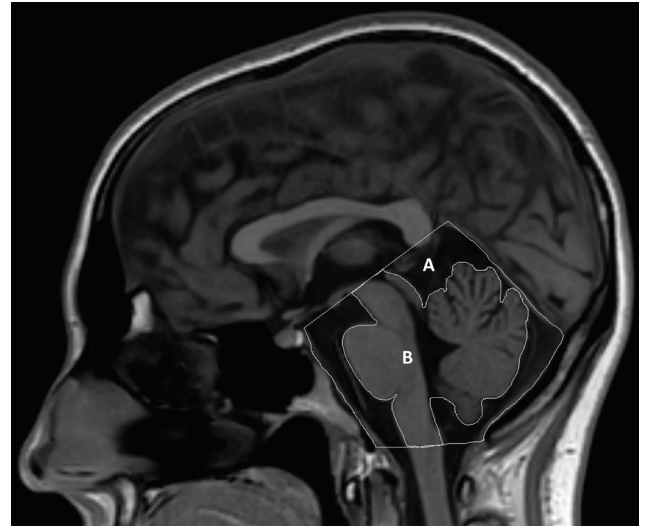
**Tonsilla cerebelli pozisyonu:** Tonsilla cerebelli'nin kesitler içinde en distalde kalan ucunun foramen magnum seviyesinin üstünde kalması şartı ile McRae çizgisine olan dik uzaklığın mesafesi şeklinde ölçüldü (Şekil 2).



**Şekil 2:** T1 ağırlıklı MR görüntüleri üzerinde tonsilla cerebelli pozisyonunun ölçümü

**PKF alanı:** Şekil 3-A'da; klivus, McRae çizgisi, oksipital kemik ve tentorium cerebelli yapıları tarafından sınırlandırılan alan olarak ölçüldü (Şekil 3-A).

**Arka beyin (Hindbrain) (AB) alanı:** PKF alanı içerisinde kalacak şekilde Şekil 3-B'de, beyin sapı bölümleri ve serebellum'un kapladığı alan olarak ölçüldü (Şekil 3-B).



**Şekil 3:** Midsagittal T1 ağırlıklı MR görüntüleri üzerinde PKF alanı (A) ve arka beyin alanı (B) ölçümleri

**PKF kalabalıklığı:** Değerlendirilen her görüntüde AB alanı/PKF alanı olacak şekilde hesaplanmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 programı ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi, tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Kategorik veriler yüzde şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

### Bulgular

#### Demografik Bulgular

Çalışmamıza 60 migren tanılı ve 50 kontrol grubu hastası olmak üzere yüz on kişi dahil edilmiştir. Migrenli hasta grubunda 32 kadın (%53,3) ve 28 erkek (%46,7) hasta yer almıştır. Kadın hastalar 15 aurasız migren ve 17 auralı migren tanılı kişilerden oluşurken erkek hastalar 25 aurasız migren ve 3 auralı migren tanılı kişilerden oluşmuştur. Kontrol grubunda ise 25 kadın ve 25 erkek hasta bulunmaktadır. Migren tanılı grupta ortalama yaş  $35,02 \pm 7,9$  (20-53 yaş) iken kontrol grubunda  $38,02 \pm 9,1$  (21-55 yaş)'dir.

#### PKF Kalabalıklığı Ölçümleri

Prepontin ön-arka mesafesi, migren tanılı hasta grubunda ( $3,4 \pm 1,4$  mm) kontrol grubuna ( $4,1 \pm 1,2$  mm) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa

bulundu ( $p=0,006$ ). Cinsiyete göre ise kadın migrenlilerde ve kontrol grubunda prepontin ön-arka mesafesi sırası ile  $3,2 \pm 1,3$  mm ve  $3,6 \pm 1,2$  mm, ( $p=0,520$ ) olduğu tespit edilirken erkek migrenlilerde anlamlı düzeyde kısa olduğu tespit edildi ( $3,6 \pm 1,5$  mm ve  $4,7 \pm 1,1$  mm,  $p=0,005$ ) (Tablo 1).

PKF ve arka beyin alanları ölçümlerinde hasta ( $3442,1 \pm 295,4$  mm<sup>2</sup> ve  $2348,6 \pm 169,8$  mm<sup>2</sup>) ve kontrol grup ( $3478,4 \pm 323$  mm<sup>2</sup> ve  $2373,9 \pm 217,2$  mm<sup>2</sup>) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0,540$  ve  $p=0,494$ ). Bu sonuçlara bağlı olarak PKF kalabalıklığının gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ( $0,68 \pm 0,04$  ve  $0,68 \pm 0,04$ ) ( $p=0,942$ ). Foramen magnum ön-arka çapı, klivus ve supraoksiput uzunluklarında iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $35,1 \pm 2,4$  mm ve  $35,6 \pm 2,3$  mm,  $p=0,325$ ;  $44,8 \pm 4,4$  mm ve  $44,7 \pm 4,4$  mm,  $p=0,674$ ;  $39,5 \pm 5,1$  mm ve  $40,7 \pm 4,8$  mm,  $p=0,141$ ). Ayrıca tentorium cerebelli eğimi ölçümlerinde migren ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 1).

### Tartışma

Çalışmamızda, migren hastalarının kontrol grubundaki hastalara göre daha dar prepontin mesafeye sahip olduğunu tespit ettik. Migren alt tiplerine göre yaptığımız analizde ise bu sonucun aurasız migren hastalarında daha anlamlı olduğunu bulduk (Tablo 2). Cinsiyete göre yaptığımız analizlerde ise erkek migren hastalarının kontrol grubundakilere göre daha dü-

Tablo 1

Migren ve Kontrol Grupları Arasında PKF Morfometrik Parametrelerin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

	Migren Grubu			Kontrol Grubu			P-değeri		
	Kadın	Erkek	Total	Kadın	Erkek	Total	Kadın	Erkek	Total
For. magnum ön-arka çapı	$34,1 \pm 2$	$36,3 \pm 2,3$	$35,1 \pm 2,4$	$34,8 \pm 2,4$	$34,8 \pm 2,4$	$35,1 \pm 2,4$	0,277	0,855	0,325
Clivus uzunluğu	$41,9 \pm 3,1$	$48,1 \pm 3,3$	$44,8 \pm 4,4$	$41,9 \pm 4,1$	$47,5 \pm 2,6$	$44,7 \pm 4,4$	0,193	0,838	0,674
Supraocciput uzunluğu	$40 \pm 5,6$	<b><math>38,9 \pm 4,4^*</math></b>	$39,5 \pm 5,1$	$39,9 \pm 4,7$	<b><math>41,6 \pm 4,8^*</math></b>	$40,7 \pm 4,8$	0,955	<b>0,042*</b>	0,141
Tonsilla pozisyonu	$1,1 \pm 1$	$1,2 \pm 1,2$	$1,1 \pm 1,1$	$1,6 \pm 1,4$	$1,7 \pm 2$	$1,6 \pm 1,7$	0,252	0,693	0,333
Prepontin mesafe	$3,2 \pm 1,3$	<b><math>3,6 \pm 1,5^*</math></b>	<b><math>3,4 \pm 1,4^*</math></b>	$3,6 \pm 1,2$	<b><math>4,7 \pm 1,1^*</math></b>	<b><math>4,1 \pm 1,2^*</math></b>	0,520	<b>0,005</b>	<b>0,006*</b>
Tentorium cerebellum eğimi-I	$39,9 \pm 4$	$39,1 \pm 3,4$	$39,5 \pm 3,7$	$39 \pm 4,3$	$38,2 \pm 3,3$	$38,6 \pm 3,8$	0,431	0,327	0,204
Tentorium cerebellum eğimi-II	$95,2 \pm 8,2$	$98,6 \pm 7,2$	$96,8 \pm 7,9$	$94,7 \pm 8,2$	$95,5 \pm 4$	$95,1 \pm 6,4$	0,723	0,068	0,087
PKF alan	$3308,7 \pm 297,6$	$3594,6 \pm 209,2$	$3442,1 \pm 295,4$	$3249 \pm 207,3$	$3707,8 \pm 245,8$	$3478,4 \pm 323$	0,397	0,076	0,540
Arka Beyin alanı	$2267,7 \pm 159$	$2441,1 \pm 131,8$	$2348,6 \pm 169,8$	$2230,6 \pm 157,8$	$2517,3 \pm 169,1$	$2373,9 \pm 217,2$	0,384	0,071	0,494
Arka Beyin alanı/ PKF alanı	$0,69 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,04$	$0,69 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,04$	0,975	0,985	0,942

Tablo 2

## Auralı-Aurasız Migren ve Kontrol Grupları Arasında PKF Morfometrik Parametrelerin Karşılaştırılması

	MWA	MwoA	Kontrol	P-değeri
For. magnum ön-arka çapı	34,7 ± 2,1	35,3 ± 2,5	35,6 ± 2,3	0,355
Clivus uzunluğu	43,8 ± 3,7	45,3 ± 4,7	44,7 ± 4,4	0,256
Supraocciput uzunluğu	40,7 ± 6	38,9 ± 4,5	40,7 ± 4,8	0,227
Tonsilla cerebelli pozisyonu	1,2 ± 1,1	1,1 ± 1,1	1,6 ± 1,7	0,563
Prepontin mesafe	3,7 ± 1,2	<b>3,3 ± 1,5*</b>	<b>4,1 ± 1,2*</b>	<b>0,011*</b>
Tentorium cerebellum eğimi-I	38,6 ± 4	40 ± 3,5	38,6 ± 3,8	0,164
Tentorium cerebellum eğimi-II	95,3 ± 8,3	97,5 ± 7,7	95,1 ± 6,4	0,126
PKF alanı	3435,4 ± 286,6	3445,5 ± 303,2	3478,4 ± 323	0,824
Arka beyin alanı	2329,6 ± 144	2358,1 ± 182,3	2373,9 ± 217,2	0,686
Arka beyin alanı/PKF alanı	0,68 ± 0,04	0,69 ± 0,03	0,68 ± 0,04	0,866

MWA: auralı migren; MwoA: aurasız migren

Tablo 3

## Auralı-Aurasız Migren ve Kontrol Grupları Arasında PKF Morfometrik Parametrelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

	Kadın				Erkek			
	MWA	MwoA	Kontrol	P-değeri	MWA	MwoA	Kontrol	P-değeri
For. magnum ön-arka çapı	34,4 ± 2,1	33,8 ± 1,9	34,8 ± 2,4	0,435	36,3 ± 0,9	36,2 ± 2,5	36,4 ± 2	0,983
Clivus uzunluğu	42,7 ± 2,2	41 ± 3,7	41,9 ± 4,1	0,204	50,2 ± 4,2	47,8 ± 3,2	47,5 ± 2,6	0,489
Supraocciput uzunluğu	41,2 ± 6,2	38,7 ± 4,6	39,9 ± 4,7	0,567	38,1 ± 3,6	39 ± 4,5	41,6 ± 4,8	0,121
Tonsilla cerebelli pozisyonu	1,1 ± 0,9	1 ± 1,1	1,6 ± 1,4	0,432	1,6 ± 2,3	1,2 ± 1,1	1,7 ± 2	0,925
Prepontin mesafe	<b>3,8 ± 1,2*</b>	<b>2,6 ± 1,1*</b>	3,6 ± 1,2	<b>0,017*</b>	3 ± 0,9	3,7 ± 1,6	4,7 ± 1,1	0,050
Tentorium cerebelli eğimi-I	38,9 ± 4	41,1 ± 3,7	39 ± 4,3	0,236	36,7 ± 4,2	39,4 ± 3,3	38,2 ± 3,3	0,262
Tentorium cerebelli eğimi-II	94,7 ± 8,2	95,8 ± 8,5	94,7 ± 8,2	0,897	98,7 ± 10,4	98,6 ± 7,1	95,5 ± 4	0,192
PKF alanı	3397,8 ± 286,7	3207,8 ± 285,7	3249 ± 207,3	0,082	3648,6 ± 206	3588,1 ± 212,9	3707,8 ± 245,8	0,192
Arka beyin alanı	2299,7 ± 133,6	2231,4 ± 181,4	2230,6 ± 157,8	0,329	2499,1 ± 59,2	2434,1 ± 137	2517,3 ± 169,1	0,157
Arka beyin alanı / PKF alanı	0,68 ± 0,05	0,7 ± 0,03	0,69 ± 0,04	0,475	0,69 ± 0,03	0,68 ± 0,03	0,68 ± 0,03	0,938

MWA: migraine with aura; MwoA: migraine without aura

şük prepontin mesafesine sahip olduğunu tespit ettik. Ayrıca aurasız kadın hastalarda prepontin mesafesinin auralı kadınlara göre daha düşük olduğunu bulduk (Tablo 3). Gruplar arasında PKF kalabalıklığında anlamlı bir farklılık tespit etmememize rağmen, Lirng ve ark. prepontin mesafesinin PKF kalabalıklığı ile korelasyonunun yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, araştırmacılar iki boyutlu görüntüler üzerinde

yapılan prepontin mesafe ölçümünün, PKF kalabalıklığını değerlendirmek amacıyla kullanılabilir bir yöntem olabileceğini öne sürmektedir (13).

Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada, auralı migren hastalarında prepontin aralıktaki a. basilaris'in lateral yer değiştirme miktarının kontrol grubundaki katılımcılara göre daha yüksek olduğu tespit

edilmiş. Bu sonucun altında yatan neden tam olarak bilinmemekle birlikte araştırmacılar, varyasyonel olabilecek bu durumun, beyin sapı ve n. trigeminalis'e bası yapması sonucunda TVS'yi aktive edebileceğini öne sürmektedir (17). Migren fizyopatolojisinde, TVS aktivasyonu ve duyarlılığının önemli rol oynadığı düşünülmektedir (18). Bu sistemin aktivasyonunu tetikleyen mekanizmalar hala bilinmemekle birlikte, birçok çalışma özellikle auralı migren gelişiminin altında yatan neden olduğu düşünülen KYD olayının anahtar mekanizma olduğu öne sürülüyor (19,20). Bununla beraber beyin sapı ve serebellar enfarktüs gözlenen bazı migren hastalarında, daralan veya oklüde olan a. basilaris tanımlanmıştır (21). Bu sonuçlara dayanarak, migren hastalarında prepontin mesafenin varyasyonel olarak daha dar olabileceği ve vertebrobaziller sistem gelişiminde farklılıklara sebep olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca, damar yapısında gelişen farklılıklara bağlı olarak migren hastalarında genel popülasyona göre prevalansı daha yüksek olan infratentoryal bölgedeki enfarktüs benzeri lezyonlar ile de bağlantılı olabileceğini düşünüyoruz. Bununla beraber Mungover ve ark., epizodik migrenli hastalarda n. trigeminus mikroyapısında anormalliklerin meydana geldiğini bildirmiştir (22). Bu bulgudan yola çıkarak prepontin aralıktaki n. trigeminus'un mesafenin azalmasına bağlı olarak kompresyona uğrayabileceği ve TVS'yi aktive edebileceğini düşünüyoruz.

CM hastaları ile yapılan çalışmalarda, PKF kalabalığının CM gelişiminde önemli rolünün olduğu gösterilmiştir (8). Bununla beraber bazı çalışmalarda, CM hastalarının bir kısmının aynı zamanda migren baş ağrısı tanısı aldığı gösterilmiştir. (9,23). Bu ilişkinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte araştırmacılar, PKF kalabalığına bağlı oluşan kraniyal sinirlerdeki gerilme, beyin sapı çekirdekleri ve bulbus'unun posterolateral kısmının kompresyonu, a. vertebralis ve a. cerebellaris posterior inferior'un beslediği bölgelerde vasküler yetersizlikler ve C1 köküne basının etkili olabileceğini öne sürmektedir. Bununla beraber PKF kalabalıklığı ile ilişkili olduğu gösterilen TN hastalığında da migren baş ağrısının eşlik ettiği ortaya konmuştur (10,12). Guyuron ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, TN hastalarında n. trigeminalis'in r. zygomatico-temporalis'deki miyelin kılıfı hasarının aynı zamanda cerrahi olarak tedavi edilen migren hastalarında da gözlendiğini tespit etmiştir (24). Tüm bu sonuçlar bizlere PKF morfometrisinin migren ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Öncelikle, PKF kalabalıklığını değerlendirmek amacıyla kullandığımız tek ve iki boyutlu ölçümler gerçek PKF hacmi ile korelasyonu tam olarak bilinmemektedir.

İkincisi, katılımcı sayımızın düşük olması ile birlikte, migren alt gruplarında cinsiyete göre dağılımda dengesizlikler bulunmaktadır. Son olarak, migren hastalarında daha dar olduğunu tespit ettiğimiz prepontin mesafesinin vertebrobaziller sistem ve n. trigeminus morfometri özellikleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

## Sonuç

Sonuç olarak migren hastalarında azalan prepontin mesafenin, BOS veya a. basilaris'teki kan akışını etkileyerek ve n. trigeminus'u komprese ederek migren ile ilişkili semptomların açığa çıkmasında rol oynayabileceğini düşünüyoruz.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, "Helsinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19/02/2020 tarih ve 2020/150 sayısı ile onaylanmıştır.

## Araştırmanın Etik ve Yasal Boyutu

Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19/02/2020 tarih ve 2020/150 sayısı ile onaylanmıştır. Araştırma "Helsinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

## Yazar Katkıları

EE: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Araştırma; Metodoloji; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

TÖ: Metodoloji; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Makalenin düzenlenmesi.

NY: Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

## Kaynaklar

- Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *The Lancet Neurology*. 2015;14(1);65–80.
- Silberstein SD. Migraine. *Lancet* (London, England). 2004;363(9406);381–391.
- Pietrobon D. Calcium channels and migraine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2013;1828(7);1655–1665.
- Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005;128(9);2068–2077.
- Flanagan MF. The role of the craniocervical junction in craniocervical hydrodynamics and neurodegenerative conditions. *Neurology Research International*. 2015;794829.
- Asal N, Şahan MH. Is there a relationship between migraine disease and the skull base angles? *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2018;10(4);456–470.
- Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery*. 1999;44(5);1005–1017.
- Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. *Journal of Neurosurgery*. 1997;86(1);40–47.
- Kaplan Y, Oksuz E. Chronic migraine associated with the Chiari type 1 malformation. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2008;110(8);818–822.
- Lin KH, Chen YT, Fuh JL, Wang SJ. Increased risk of trigeminal neuralgia in patients with migraine: a nationwide population-based study. *Cephalalgia*. 2016;36(13);1218–1227.
- Chen YY, Lirng JF, Fuh JL, Chang FC, Cheng HC, Wang SJ. Primary cough headache is associated with posterior fossa crowdedness: a morphometric MRI study. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*. 2004;24(9);694–699.
- Cheng J, Meng J, Liu W, Zhang H, Hui X, Lei D. Primary trigeminal neuralgia is associated with posterior fossa crowdedness: a prospective case-control study. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;47; 89–92.
- Lirng JF, Fuh JL, Chen YY, Wang SJ. Posterior cranial fossa crowdedness is related to age and sex: an magnetic resonance volumetric study. *Acta Radiologica*. 2005;46(7);737–742.
- Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Negro A, Ornello R, Raffaelli B, et al. Male and female sex hormones in primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*. 2018;19(1);117.
- Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *The Journal of Headache and Pain*. 2012;13(2);147.
- Ha SM, Kim SH, Yoo EH, Han I, Shin DA, Cho KG, et al. Patients with idiopathic trigeminal neuralgia have a sharper-than-normal trigeminal-pontine angle and trigeminal nerve atrophy. *Acta Neurochirurgica*. 2012;154(9);1627–1633.
- Zhang C, Detre JA, Kasner SE, Cucchiara B. Basilar artery lateral displacement may be associated with migraine with aura. *Frontiers in Neurology*. 2018;9;80.
- Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *The Lancet Neurology*. 2009;8(7);679–690.
- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine*. 2002;8(2);136–142.
- Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *Journal of Neuroscience*. 1993;13(3);1167–1177.
- Caplan LR. Migraine and vertebrobasilar ischemia. *Neurology*. 1991;41(1); 5.
- Mungoven TJ, Meylakh N, Marciszewski KK, Macefield VG, Macey PM, Henderson LA. Microstructural changes in the trigeminal nerve of patients with episodic migraine assessed using magnetic resonance imaging. *J Headache Pain*. 2020;21;1-11.
- Eppelheimer MS, Houston JR, Bapuraj JR, Labuda R, Loth DM, Braun, AM, et al. A retrospective 2D morphometric analysis of adult female chiari type I patients with commonly reported and related conditions. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2018;12; 2.
- Guyuron B, Yohannes E, Miller R, Chim H, Reed D, Chance MR. Electron microscopic and proteomic comparison of terminal branches of the trigeminal nerve in patients with and without migraine headaches. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;134(5);796e.



# TUR-P VE BİPOLEP UYGULANAN HASTALARIN POST OPERATİF AĞRI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

## COMPARISON OF PATIENTS UNDERWENT TUR-P AND BIPOLEP IN TERMS OF POST OPERATIVE PAIN

Kadir ERYILMAZ<sup>1</sup>, Mücahit BALTİK<sup>2</sup>, Osman ERGÜN<sup>1</sup>, Taylan OKSAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Muş Malazgirt Devlet Hastanesi, Üroloji

**Cite this article as:** Eryilmaz K, Baltik M, Ergun O, Oksay T. Comparison of Patients Underwent Tur-P and Bipolep in Terms of Post Operative Pain. Med J SDU 2024; 31(1): 39-43.

### Öz

#### Amaç

Transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P), benign prostat hiperplazisinin (BPH)'de uzun yıllardır kullanılan altın standart cerrahi tedavidir. Bipolar prostat enükleasyonu (BipoleP); son yıllarda BPH tedavisinde TUR-P operasyonuna önemli bir alternatif yöntem haline gelmiştir. Çalışmamızda bu iki yöntemin post operatif hasta konforu, ağrısı ve ağrı kesici ilaç kullanımını açısından karşılaştırmayı hedefledik.

#### Gereç ve Yöntem

Mayıs 2022 ve Mayıs 2023 tarihleri arasında kliniğimizde TUR-P ve BipoleP cerrahisi yapılan 40 hastanın verileri tarandı. TUR-P grubunda 20 hasta, BipoleP grubunda 20 hasta mevcuttu. Hastaların; pre, intra ve post operatif özellikleri değerlendirildi. Hastalara pre ve post operatif 6 saat aralıklarla ağrı Vizüel Analog Skala(VAS) skorları sorularak kaydedildi. Post operatif alınan cevaplarda en yüksek VAS skoru kayıt altına alınmıştır. Cevaplara uygun ağrı kesici ilaçlar verilmiş ve adetleri kaydedilmiştir.

#### Bulgular

Post operatif VAS ağrı skoru ortalaması TUR-P ve BipoleP gruplarında sırasıyla 2,9 ve 3,2 olarak bulundu ve aralarında anlamlı fark yoktu (p: 0,684). Post operatif ağrı kontrolü için kullanılan NSAİD, tramadol,

parasetemol ve hiyosin-N- Butil Bromür sayıları açısından da anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=1; p=1; p=0,29; p=0,221). TUR-P ve BipoleP yöntemlerinin post operatif ağrı ve medikasyon gerekliliği açısından benzer olduğu görüldü.

#### Sonuç

Çalışmamızda her iki yöntem arasında post operatif ağrı ve gerekli medikasyon açısından bir fark izlenmemiştir. Birbirine yakın ekipmanlar ile yapılması, cerrahi endikasyonları aynı olan yöntemler olması ve benzer hasta gruplarına uygulanmasından dolayı iki grup arasında ağrı açısından fark olmadığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı, BipoleP, TUR-P, VAS skoru

#### Abstract

#### Objective

Transurethral resection of the prostate (TUR-P) has been considered as the gold standard surgical treatment of BPH for many years. Over the past years, Bipolar Prostate Enucleation (BipoleP) has become an important alternative method compared to TUR-P for BPH treatment. In our study, we aimed to compare these two methods in terms of postoperative patient comfort, pain and analgesic use.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address:** K.E./ keryilmaz@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 24.10.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.11.2023

**ORCID IDs of the authors:** K.E: 0000-0001-8428-5055; M.B: 0000-0002-4802-9828;

O.E: 0000-0001-7611-0933; T.O: 0000-0001-9860-5910

## Material and Method

The data of 40 patients who underwent TURP and BipolEP procedures in our clinic between May 2022 and May 2023 were scanned. There were 20 patients in the TUR-P group and 20 patients in the BipolEP group. Pre-, intra- and postoperative features of the patients were evaluated. Pain assessments were recorded using the Visual Analogue Scale (VAS) by asking patients at 6- hour intervals pre and post-operatively. The highest VAS score was recorded during the post-operative responses. According to the answers, the most appropriate painkillers were given and their quantities were recorded.

## Results

The mean post-operative VAS pain score was 2.9 and 3.2 in the TUR-P and BipolEP groups, respectively, and there was no significant difference between them ( $p=$

0.684). Also, no significant difference was observed in the quantities of NSAIDs, tramadol, parasetamol and hyoscine-N-Butyl Bromide used in postoperative pain control ( $p=1$ ;  $p=1$ ;  $p=0,29$ ;  $p=0,221$ , respectively). It was found that TUR-P and BipolEP methods were similar in terms of postoperative pain and medication requirement.

## Conclusion

In our study, no differences were observed between the two methods in terms of postoperative pain and necessary medications. We believe that this outcome is due to the fact that they are both performed with similar equipments and since they have the same surgical indications they are performed on similar patient groups.

**Keywords:** BipolEP, Pain, TUR-P, VAS scores

## Giriş

Transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P), benign prostat hiperplazisinin (BPH)'de altın standart tedavi yöntemidir (1). Bipolar prostat enükleasyonu (BipolEP); BPH tedavisinde TUR-P operasyonuna önemli bir alternatiftir (2). Prostatın transüretral enükleasyonu ilk olarak Hiraoka ve Akimoto tarafından denenmiştir (3). Enükleasyon için bipolar plazmakinetik enerjinin kullanımı ise Neil tarafından önerilmiştir (4).

Endoskopik enükleasyon transüretral yoldan, açık prostatektomiye benzer şekilde kapsül ve adenom arsındaki klivajdan plazmakinetik enerji yardımı ile ilerleyerek prostatın çıkarılmasını hedefler (5). Açık prostatektomiden farklı olarak enükleasyon uygulanan adenom dokusu; rezeksiyon ya da morselasyon gibi yöntemlerle parçalara ayrılarak transüretral yoldan eksterne edilir (6). EAU kılavuzları, prostat boyutu  $>30$  mL olan erkeklerde BPH cerrahi tedavisi için BipolEP'i alternatif bir yöntem olarak göstermektedir (1).

TUR-P ve BipolEP yöntemlerinde benzer cihazlar kullanılır (2). BipolEP yönteminde diğer endoskopik enükleasyon yöntemlerinde olduğu gibi farklı araç ve malzemelere ihtiyaç duyulmamaktadır (7). Çalışmamızda bu iki yöntemin post operatif hasta konforu, ağrısı ve ağrı kesici ilaç kullanımı açısından karşılaştırmayı hedefledik.

## Gereç ve Yöntem

Mayıs 2022 ve Mayıs 2023 tarihleri arasında kliniğimizde TUR-P ve BipolEP uygulanan 40 hastanın

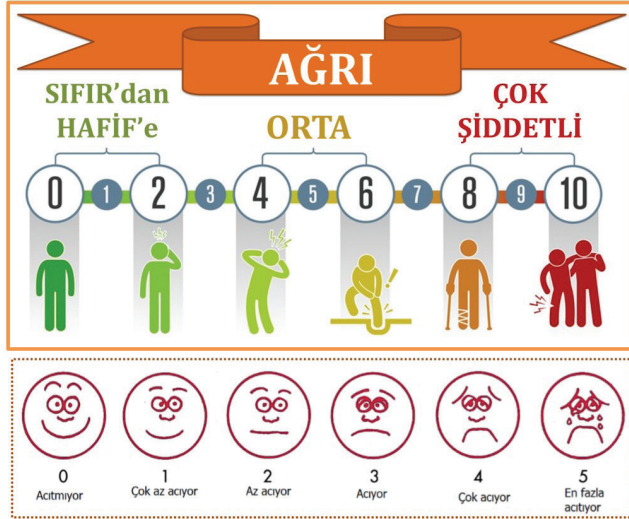
verileri retrospektif olarak tarandı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş hasta onamı alındı. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Çalışmamıza belirtilen tarihlerde yapılan tüm BipolEP hastaları dahil edilmiştir. Ancak bu tarih aralığında çok sayıda TUR-P yapılan hasta mevcuttur. Bu nedenle sadece BipolEP hastaları ile aynı gün opere olan TUR-P hastalarının verileri kullanılmıştır.

Hastaların yaş, ek hastalık varlığı, antitkoagülan ve/ve ya antitrombotik ilaç kullanımı, transüretral girişim öyküsü varlığı, pre operatif olarak; BPH'a yönelik ilaç kullanımı, üretral kateter varlığı, ultrasonda prostat hacmi, PSA, ASA skoru, Vizüel Analog Skala(VAS) skoru, intra operatif olarak; meadarı varlığı, üretra darlığı varlığı, ek girişim uygulanıp uygulanmadığı, operasyon süresi, takılan üretral kateterin kalınlığı, üretral kateterin balonunun kaç cc şişirildiği, üretral kateterde traksiyon varlığı, spinal ve ya genel anestezi alması, post operatif olarak; VAS skoru, kullanılan NSAİDs, tramadol, parasetamol ve hiyosin-N- Butil Bromür adetleri, vezikal tenezm, antikolinerjik ilaç kullanımı, üretral kateter çekilme süresi, hastanede yatış süreleri dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden taranarak kayıt altına alındı. 20 tane TUR-P ve 20 tane BipolEP olan hastanın belirtilen verileri ayrı ayrı kaydedilmiştir. Hastalara pre operatif ve post operatif 6 saat aralıklarla ağrı VAS skorları sorulmuş ve kayıt altına alınmıştır. VAS skoruna göre 0 puan ağrı olmamasını, 1-2 puan hafif ağrıyı, 3-4 puan biraz fazla ağrıyı, 5-6 puan orta şiddette ağrıyı, 7 ve üzeri puan şiddetli ağrıyı temsil eder (Şekil-1). Post operatif alınan cevaplarda en yüksek verilen VAS skor puanı çalışmaya dahil edilmiştir. Cevaplara göre uygun



ağrı kesici ilaçlar verilmiş ve adetleri kaydedilmiştir. Post operatif üretral katetere bağlı vezikal tenezm sorgulması açısından her hastaya 'sürekli ıkınma ihtiyacı hissediyor musun?' sorusu yöneltilmiştir. Olumlu cevap alınan hastalara antikolinergik ilaç (propiverin hidroklorid\* 30mg, 1x1) başlanmıştır. Hastaların ameliyat notları taranmış; TUR-P ya da BipolEP dışında ek girişim uygulanan hastalar belirlenmiştir. İntraüretal girişim başlangıcından bitişine kadar olan süre not edilmiştir. Ameliyat sonunda tüm hastalara 20 french 3 yollu üretral kateter takılmıştır. Üretral kateter balonunun kaç cc şişirildiği ve üretral katetere traksiyon uygulanan hastalar ayrıca belirtilmiştir

## AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ



Şekil 1: Hastalara uygulanan VAS skor şeması

TUR-P grubunda operasyon Lamiday Noury Mcb\* cihazı, 30 derece optiği, working elemanı, rezektoskopu ve TUR loop'u kullanılarak yapılmıştır. BipolEP grubunda ise Storz\* cihazı, 30 derece optiği, working elemanı, rezektoskopu ve enükleasyon loop'u kullanılmış, mesane içine atılan prostat adenomu HAWK\* morselatör cihazı ile eksterne edilmiştir. Her iki grupta da Olympus\* ekran kulesi kullanılmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS versiyon 22 (IBM Co., Chicago, ABD) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma) kullanıldı. İlişkisiz örneklem için T testi ve ortalama karşılaştırmaları yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak tanımlandı.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalaması TUR-P grubu için 71,1; BipolEP grubu için 68,4 olarak hesaplandı ve aralarında anlamlı fark yoktu ( $p=0,318$ ). Her iki grup için de daha önce geçirdikleri transüretal operasyon öyküleri, operasyon öncesi üretral kateter varlığı ve anestezi doktorları tarafından değerlendirilen American Society of Anesthesiologists (ASA) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0,304$ ,  $p=0,478$ ,  $p=0,25$ ). Pre operatif hesaplanan VAS ağrı skorları TUR-P grubunda ortalama 0,9 iken; BipolEP grubunda 0,35 hesaplandı ve anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,55$ ). Pre operatif ölçülen Prostat spesifik anti-jen(PSA) değerleri açısından da anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,757$ ).

Operasyon süresi TUR-P grubunda ortalama 76,25; BipolEP grubunda ise 114,5 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ( $p=0,02$ ). Prostat hacim ortalamaları ise iki grup için sırasıyla 72,5 ve 92,75 olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,048$ ). Operasyon süresinin her iki grup için ayrı ayrı ve toplamda post operatif ağrı ile ilişkisine bakıldığında anlamlı fark izlenmedi (TUR-P grubunda  $p=0,528$ , BipolEP grubunda  $p=0,793$ , toplam grupta  $p=0,984$ ).

Gruplarda spinal ve genel anestezi alan hastalar açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,08$ ). İki grubun toplamında spinal ve genel anestezinin post operatif ağrı ile ilişkisine bakıldığında iki anestezi yöntemi arasında post operatif ağrıya olan etkileri açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,662$ ).

Her iki grupta hastalara yapılan ek girişimler açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,744$ ). TUR-P grubunda ek girişim yapılan hastalarla, post operatif ağrı skoru arasında anlamlı fark izlenmezken ( $p=0,163$ ); BipolEP grubunda ve toplam grupta anlamlı fark izlendi (sırasıyla  $p=0,042$ ;  $p=0,014$ ). Sonuç olarak üretrato-mi interna, hegar dilatasyon, TUR-MT gibi ek işlemler uygulanan hastalarda post-operatif ağrının daha çok olduğu görüldü.

Traksiyon varlığı açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=1$ ). Traksiyon varlığının post operatif ağrı ile ilişkisi incelendiğinde her iki grup için ve toplamda anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla  $p=0,526$ ;  $p=0,218$ ;  $p=0,17$ ).

Post-operatif ağrı VAS skoru TUR-P grubunda ortalama 2,9 iken BipolEP grubunda 3,2 olarak hesaplandı ve her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,684$ ). Yine kullanılan NSAİD, tramadol, parasetamol ve hiyosin-N- Butil Bromür adetleri açısından anlamlı

fark izlenmedi (sırasıyla  $p=1$ ;  $p=1$ ;  $p=0,29$ ;  $p=0,221$ ). TUR-P ve BipolEP yöntemlerinin post operatif ağrı ve medikasyon gerekliliği açısından benzer olduğu görüldü.

Her iki grup vezikal tenezm ve antikolinergik kullanımı açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=0,714$ ).

Gruplar arasında üretral kateter çekilme ve hastanede yatış süreleri açısından da anlamlı farklar izlenmedi (sırasıyla  $p=0,904$ ;  $p=0,753$ ).

## Tartışma

Son 20 yılda, açık prostatektomi ve TUR-P'nin yerini alacak çeşitli transüretal endoskopik enükleasyon teknikleri geliştirilmiştir (8). BipolEP bunlar arasında sık tercih edilen yöntemlerden biridir (8). Mevcut BPH tedavileri arasında en invaziv yaklaşım olan açık prostatektomidir. Bu yöntem uzamış kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresi dahil olmak üzere önemli peri operatif komplikasyonlar ve morbidite ile ilişkilidir. Bu sebeble, 80 cc'den küçük prostatlarda önerilen ve altın standart olarak kabul edilen yöntem TUR-P'dir (9). BipolEP ise henüz yeni bir yöntem olduğu için prostat büyüklüğüne bağlı olarak net endikasyon sınırları belirlenememiştir (10,11). 30cc-80cc arasında ve 80cc'den büyük prostatlarda uygulanabilir bir cerrahi tedavidir (10,11). BipolEP; TUR-P ve açık prostatektomi ile karşılaştırıldığında uygun bir güvenlik profiline ve etkinliğe sahiptir (12,13).

Transüretal prosedürler sırasında ağrı yönetimi önemli bir endişe kaynağıdır (14). Bu nedenle yeni bir yöntem olan BipolEP yöntemini, altın standart olan TUR-P ile karşılaştırmak istedik. Literatürde buna benzer bir karşılaştırmaya rastlanmadı.

Ameliyat sonrası ağrı hastalar için önemli bir sorundur ve iyileşmeyi, ameliyat sonrası komplikasyon riskini ve yaşam kalitesini etkiler (15). Ağrı şiddeti çeşitli skalalar ile ölçülür ancak Visüel Analog Skala (VAS) akut ağrının değerlendirilmesi için iyi bir yöntemdir (16). Çalışmamızda operasyon öncesi ve sonrası hasta ağrı derecesi hesaplanması için VAS kullanılmıştır.

Her iki yöntem için de pre, intra ve post operatif ağrı semptomunu etkileyen birçok faktör mevcuttur. Spinal veya genel anestezi uygulanması bu faktörlerden biridir. Tyritzis ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, spinal anestezi postoperatif ilk 2 saatteki ağrı kontrolünde daha etkili bulunmuştur. Ancak, daha ileriki saatlerde ve daha geniş travmatik yüzeye sahip cerrahi müdahalelerde genel anestezinin ağrı kontro-

lü açısından daha etkili olduğu gözlemlenmiştir (14). Bizim çalışmamızda bu iki yöntem TUR-P ve BipolEP gruplarında ayrı ayrı değerlendirilmiş ve aralarında ağrı kontrolü açısından bir fark izlenmemiştir.

Ueland W ve arkadaşlarının açık herni onarımı için yaptıkları bir çalışmada cerrahi yara büyüklüğü ve operasyon süresi arttıkça post operatif VAS skorumun arttığı tespit edilmiştir (17). Bizim çalışmamız da farklı olarak endoskopik iki farklı yöntem uygulanmıştır. Prostat dışında yapılan intraüretal müdahaleler cerrahi yüzey alanını arttırmakta ve post operatif VAS skorunu arttırmaktadır. Elde ettiğimiz verilerde BipolEP grubunda operasyon süresi ve prostat hacimleri anlamlı olarak yüksektir. BipolEP grubundaki hasta seçiminde prostat hacimleri büyük olanlar daha çok tercih edilmektedir. Bunun neticesi olarak operasyon süresi uzamaktadır. Ancak operasyon süresi ve VAS skoru arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun sebebi çalışmamızda uygulanan her iki cerrahi yöntemin de endoskopik yapılması olabilir.

TUR-P ve BipolEP neredeyse aynı ekipmanlar ile yapılır (18). Sadece farklı loop'lar kullanılır ve BipolEP yönteminde morselatör cihazına ihtiyaç vardır. Çalışmamızda her iki yöntem arasında post operatif ağrı açısından bir fark bulunamamıştır. Birbirine yakın ekipmanlar ile yapılması, cerrahi endikasyonları aynı olan yöntemler olması ve benzer hasta gruplarına uygulanmasından dolayı iki grup arasında ağrı açısından fark olmadığını düşünmekteyiz.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma Helsinki deklarasyonuna göre yapılmıştır ve Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.07.2023 tarihli ve 153 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

**Yazar Katkıları**

KE: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Makalenin Yazımı.

MB: Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Makalenin Yazımı.

OE: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Metodoloji; Makalenin Yazımı; Proje Yönetimi; Denetim

TO: Çalışmanın planlanması; Proje Yönetimi; Denetim; Makalenin düzenlenmesi.

**Kaynaklar**

- Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. Guidelines for the management of benign prostatic male lower urinary tract symptoms obstruction (BPO). *European Association of Urology* 2012;64:118–140. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.004>
- Ryang SH, Ly TH, Tran AV, Oh SJ, Cho SY. Bipolar enucleation of the prostate-step by step. *Andrologia*. 2020;52(8):13631. doi: 10.1111/and.13631.
- Hiraoka Y, Akimoto M. Transurethral enucleation of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1989;142:1247–1250
- Neill MG, Gilling PJ, Kennett KM, et al. Randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with plasmakinetic enucleation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006;68:1020–1024. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.06.021z>
- Geavlete B, Stanescu F, Iacobaie C, et al. Open prostatectomy versus bipolar plasma enucleation of the prostate in large cases of benign prostatic hyperplasia a medium-term, prospective, randomized comparison. *BJU Int* 2013;11:793–803. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11730.x>
- Geavlete B, Stanescu F, Iacobaie C, et al. Bipolar plasma enucleation of the prostate vs open prostatectomy in large benign prostatic hyperplasia cases a medium term, prospective, randomized comparison. *BJU Int* 2013;111(5):793-803. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11730.x.
- Pallauf M, Kunit T, Ramesmayer C, et al. Endoscopic enucleation of the prostate (EEP). The same but different-a systematic review. *World J Urol* 2021;39(7):2383-2396. doi: 10.1007/s00345-021-03705-6.
- Herrmann TR. Langzeitergebnisse nach endoskopischer Enucleation der Prostata: Von der monopolaren Enukleation zu HoLEP und EEP [Long-term outcome after endoscopic enucleation of the prostate: From monopolar enucleation to HoLEP and from HoLEP to EEP]. *Urologe A* 2016;55(11):1446-1454. doi: 10.1007/s00120-016-0245-8.
- Elkoushy MA, Elhilali MM. Management of benign prostatic hyperplasia larger than 100 ml: simple open enucleation versus transurethral laser prostatectomy. *Curr Urol Rep* 2016;17(6):44. doi: 10.1007/s11934-016-0601-7.
- Li M, Qiu J, Hou Q, Wang D, Huang W, Hu C, et al. Endoscopic enucleation versus open prostatectomy for treating large benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015;31;10(3):e0121265. doi: 10.1371/journal.pone.0121265.
- Lin Y, Wu X, Xu A, et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol* 2016;34(9):1207-19. doi: 10.1007/s00345-015-1735-9.
- Zhang Y, Yuan P, Ma D, et al. Efficacy and safety of enucleation vs. resection of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22(4):493-508. doi: 10.1038/s41391-019-0135-4.
- Arcaniolo D, Manfredi C, Vecchia A, et al. EAU Section of Uro-Technology (ESUT) Research Group. Bipolar endoscopic enucleation versus bipolar transurethral resection of the prostate: an ESUT systematic review and cumulative analysis. *World J Urol* 2020;38(5):1177-1186. doi: 10.1007/s00345-019-02890-9.
- Tyritzis SI, Stravodimos KG, Vasileiou I, et al. Spinal versus general anaesthesia in postoperative pain management during transurethral procedures. *ISRN Urol* 2011;2011:895874. doi: 10.5402/2011/895874.
- Blichfeldt-Eckhardt MR, Jensen JM, Møller JF. Treating post-operative pain. *Ugeskr Laeger* 2017;26;179(26).
- Breivik H. Fifty years on the Visual Analogue Scale (VAS) for pain-intensity is still good for acute pain. But multidimensional assessment is needed for chronic pain. *Scand J Pain* 2016;11:150-152. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.02.004.
- Ueland W, Plymale MA, Davenport DL, Roth JS. Perioperative factors associated with pain following open ventral hernia repair. *Surg Endosc* 2019;33(12):4102-4108. doi: 10.1007/s00464-019-06713-1.
- Ryang SH, Ly TH, Tran AV, Oh SJ, Cho SY. Bipolar enucleation of the prostate-step by step. *Andrologia* 2020;52(8):13631. doi: 10.1111/and.13631.



# VARİS DIŞI ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI HASTALARDA HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE VİTAL BULGULARIN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

RETROSPECTIVE REVIEW OF HEMOGRAM PARAMETERS AND VITAL FINDINGS  
IN PATIENTS WITH NON-VARICEAL UPPER GASTROINTESTINAL TRACT  
BLEEDING

Aslıhan ÇELİK<sup>1</sup>, Hamit Hakan ARMAĞAN<sup>2</sup>, Kıvanç KARAMAN<sup>3</sup>, Önder TOMRUK<sup>2</sup>, Nesrin Gökben BECEREN<sup>2</sup>,  
Furkan Çağrı OĞUZLAR<sup>2</sup>, Cihangir ÇELİK<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Isparta Şehir Hastanesi, Acil Servis, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Muğla, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Şarkikaraağaç Dr Sadettin Bilgiç Devlet Hastanesi, Acil Servis, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Çelik A, Armağan HH, Karaman K, Tomruk Ö, Beceren NG, Oğuzlar FÇ, Çelik C. Retrospective Review of Hemogram Parameters and Vital Findings in Patients with Non-Variceal Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. Med J SDU 2024; 31(1): 45-51.

## Öz

### Amaç

Üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları treitz ligamentinin proksimalinden kaynaklanan kanamalar-  
dır. Ağızdan kan gelmesi, dışkıda siyahlaşma veya  
dışkıda kan görülmesi şikâyeti ile başvuran hastalar-  
da dışlanması gereken üst GİS kanaması önemli bir  
morbidity ve mortalite sebebidir. Acil servislerde üst  
GİS kanama tanısı, prognoz ve mortalitenin tahmin  
edilmesi ve erken müdahale oldukça önemlidir. Biz bu  
çalışmamızda acil servise varis dışı üst GİS kanama  
ile başvuran ve yatışı yapılan hastalarda hemogram  
değerleri, vital bulgular ve risk skorlamalarının prog-  
nostik değerini sorgulamayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fa-  
kültesi Acil Servisi'ne üst GİS kanama sebebiyle Ocak  
2015 – Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran 18 yaş

ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Vital bulgular, hemog-  
lobin, hemotokrit, eritrosit dağılım genişliği (RDW),  
beyaz kan hücresi (WBC), trombosit gibi hemogram  
parametreleri, vital değerler ve başvuru sırasındaki  
risk skorları (Glasgow-Blatchford ve AIMS65) hasta-  
ne kayıtlarından kaydedilmiştir. Sonrasında hastaların  
sağkalım durumu incelenmiştir. Çalışmaya gebe olan,  
malignitesi olan, hematolojik hastalığı olan, özefagus  
varisi öyküsü olan, acil servisten direkt taburcu olan,  
sevk edilen, tedavi reddi imzalayarak veya izinsiz ola-  
rak acil servisi terk eden hastalar ile dosya verilerine  
ulaşılabilen hastalar dahil edilmemiştir.

### Bulgular

Çalışmaya varis dışı üst GİS kanaması olan top-  
lam 259 hasta (157 kadın, 102 erkek, ortalama yaş:  
72,7±17 yıl) dahil edildi. Sağkalım durumu incelendi-  
ğinde ölen hastaların anlamlı derecede daha yüksek  
yaşa, şok indeksine, nabız sayısına, nötrofil/lenfosit  
oranına, RDW, Glasgow-Blatchford ve AIMS65 skor-

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address:** A.Ç. /asli.snmez07@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 18.10.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 07.02.2024

**ORCID IDs of the authors:** A.Ç: 0000-0001-9638-0439; H.H.A: 0000-0002-5749-3753;

K.K: 0000-0002-4105-2785; Ö.T: 0000-0003-2997-1938; N.G.B: 0000-0001-7902-1477;

F.Ç.O: 0000-0002-9214-3994; C.Ç: 0000-0002-2453-6139

larına sahip oldukları (p:0,009; p<0,001; p:0,004; p:0,013; p:0,001; p<0,001; p<0,001; sırasıyla), daha düşük ortalama arter basıncına sahip oldukları (p:0,006) görüldü. Yapılan ROC analizi sonucunda üst GİS kanamalı hastalarda mortalite tahmininde AIMS65 skorunun 2 eşik değerinde olması en yüksek sensitiviteye (%82,5) RDW'nin 16,5 eşik değerinde olması en yüksek spesifiteye (%62,6) sahip olduğu gözlemlendi.

### Sonuç

Acil servise başvuran üst GİS kanamalı hastalarda vital değerler, şok indeksi, nötrofil/lenfosit oranı, RDW, AIMS65 ve Glasgow-Blatchford skorunun değerlendirilmesi acil servis hekimine prognoz, erken tedavi ihtiyacı ve mortaliteyi tahmin etmesinde katkı sağlamaktadır. WBC ve trombosit indekslerinin prognoz ve mortaliteyi tahmin etmede bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemogram Parametreleri, Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması, Vital Bulgular

### Abstract

#### Objective

Bleeding originating from proximal to the ligament of Treitz is referred to as upper gastrointestinal tract (GI) bleeding. Upper GI bleeding is an important cause of morbidity and mortality and should be excluded in patients presenting with blood in the mouth, black stools or blood in the stool. Diagnosis of upper GI bleeding, prediction of prognosis and mortality, and early intervention are crucial in emergency departments. In this study, we aimed to determine the prognostic value of hemogram parameters, vital values and risk scores in patients hospitalized with upper GI bleeding from emergency department.

#### Material and Method

In this study, 259 patients aged 18 years and older who were admitted to Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Emergency Department bet-

ween January 2015 and January 2020 for upper GI bleeding were retrospectively evaluated. Vital signs, hemogram parameters such as hemoglobin, hematocrit, red cell distribution width (RDW), white blood cell (WBC), platelet, vital values and risk scores (Glasgow-Blatchford and AIMS65) at admission were recorded from hospital records. Then survival status was also investigated. Patients who were pregnant, had malignancy, hematologic disease, history of esophageal varices, patients who were discharged directly from the emergency department, patients who were referred, patients who left the emergency department by signing a refusal of treatment or without permission, and patients whose file data could not be accessed were not included in the study.

#### Results

A total of 259 patients (157 females, 102 males, mean age: 72.7±17 years) with non-variceal upper GI bleeding were included in the study. Patients who died had significantly higher age, shock index, pulse rate, neutrophil/lymphocyte ratio, RDW, Glasgow-Blatchford and AIMS65 scores (p:0.009; p<0.001; p:0.004; p:0.013; p:0.001; p<0.001; p<0.001; respectively) and lower mean arterial pressure (p:0.006). As a result of the ROC analysis, it was observed that AIMS65 score above the threshold of 2 had the highest sensitivity (82.5%) and RDW above the threshold of 16.5 had the highest specificity (62.6%) in predicting mortality in patients with upper GI bleeding.

#### Conclusion

Evaluation of vital values, shock index, neutrophil/lymphocyte ratio, RDW, AIMS65 and Glasgow-Blatchford score in patients with upper GI bleeding admitted to the emergency department contributes to the emergency physician to predict prognosis, need for early treatment and mortality. WBC and platelet indices are thought to have no effect in predicting prognosis and mortality.

**Keywords:** Hemogram Parameters, Upper Gastrointestinal Bleeding, Vital Signs

### Giriş

Treitz ligamentinin proksimalinden kaynaklanan kanamalar "Üst GİS (gastrointestinal sistem) Kanama", treitz ligamentinin distalinden kaynaklanan kanamalar "Alt GİS Kanama" olarak tanımlanmaktadır (1). Üst

GİS kanamaları geçmişten günümüze gelişmiş tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen yıllık 103-172/100.000 arasında insidansa ve %2-10 arasında mortalite oranlarına sahip ciddi bir klinik tablodur (2). GİS kanamaları mortalite, morbidite ve meydana getirdiği ekonomik yük sebebiyle acil servis için önemli bir yere sahiptir.

Bu sebeple acil servise üst GİS kanama tanısı alan hastalarda prognoz tahmininin erken dönemde yapılması ve agresif tedavi seçeneklerinin erken dönemde planlanması hayati önemdedir.

Günümüzde üst GİS kanama hastalarının prognoz tahmininde çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Bu anlamda hemoglobün değeri başta olmak üzere hemogram parametrelerindeki değişiklikler araştırılmıştır (3). Hemogram parametrelerinin yanında vital bulgu değişikliklerinin de birçok hastalıkta olduğu gibi üst GİS kanama hastalarında da mortalite tahmininde rol oynadığı bilinmektedir (4). Bu parametrelerin yanında üst GİS kanamalarında mortaliteyi öngörmede, hastaları yüksek veya düşük riskli olarak belirlemede ve müdahale ihtiyaçlarını belirlemede özel olarak geliştirilmiş Glasgow-Blatchford ve AIMS65 gibi klinik skorlama sistemleri de mevcuttur (5, 6). Ancak bu klinik parametreler ve skorlama sistemlerinin acil servis mortalite tahminindeki başarılarına ve birbirlerine üstünlüklerine dair literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmamızda varis dışı üst GİS kanamalarında hemogram parametreleri, klinik skorlamalar ve vital bulguların prognoza etkisini incelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi erişkin acil servise 1 Ocak 2015 - 01 Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran hastalar içinden "Gastrointestinal Hemoraji" (K92.2) tanı kodu girilen hastaların dosyaları taranmış ve dosya bilgilerine eksiksiz olarak ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma için uygun olan hastalar belirlendikten sonra cinsiyet, yaş, yatış durumu, yattığı gün sayısı, mortalite durumu, hemogram parametreleri, vital parametre-

leri, şok indeksi, AIMS65 ve Glasgow-Blatchford risk skorlamaları ve hasta sonlanımları kaydedilmiştir.

Çalışmaya 18 yaş altı olan hastalar, gebe olan hastalar, malignitesi olan hastalar, hematolojik hastalığı olan hastalar, özefagus varisi olan hastalar, acil servisten direkt taburcu olan, sevk edilen, tedavi reddi imzalararak veya izinsiz olarak acil servisi terk eden hastalar ile dosya verilerine ulaşılamayan hastalar dahil edilmemiştir.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel verilerde nicel değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ile, nitel değişkenler ise frekans (yüzde) ile özetlenmiştir. Nitel değişkenlerin analizinde ki-kare analizi kullanılmıştır. Değişkenlerin normallik varsayımı örneklem büyüklüğü 50 değerinin üzerinde iken Kolmogorov-Smirnov Testi, örneklem büyüklüğü 50 değerinin altında iken Shapiro-Wilks Testi ile incelenmiştir. Parametrik test koşullarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup arasındaki farklılık t-testi ile incelenmiş, sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. İstatistiksel bulgular SPSS 23.0 programı ile elde edilmiştir. Tüm istatistiksel hipotez testlerinde anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiş, anlamlı çıkan sonuçlar ROC analizi ile değerlendirilmiştir.

## Bulgular

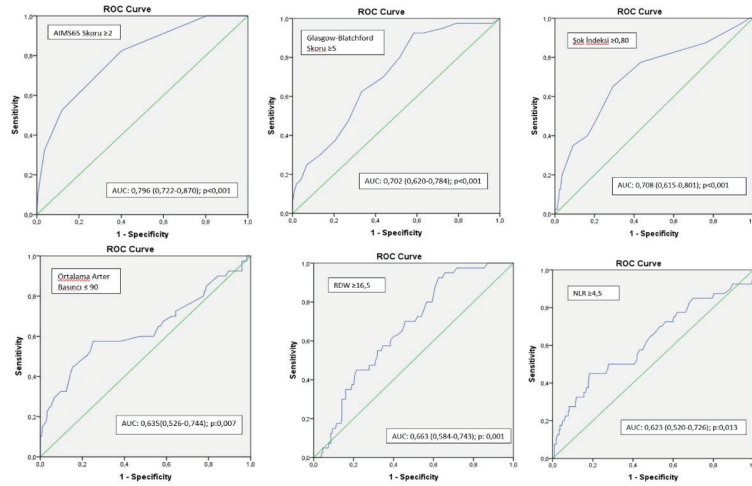
Çalışmamıza %60,6'sı erkek olmak üzere toplam 259 hasta dahil edildi. Ortalama yaş tüm hasta grubunda  $72,7 \pm 17,0$  yıl olarak hesaplandı. Çalışmamızda yoğun bakım ünitesine yatış oranının %86,9 hastane içi mortalitenin %15,4 olduğu gözlenmiştir. Ortalama yatış süresi  $11,2 \pm 10,0$  gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların demografik bilgileri ve sonlanım durumları Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Hastaların başvuru anındaki vital değerleri, hemogram bulguları ve risk skorları Tablo 2'de gösterilmektedir.

**Tablo 1** Hastaların Demografik Özellikleri ve Sonlanım Durumları

	Sayı	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet (Erkek / Kadın)</b>	157 / 102	%60,6 / %39,4
<b>Yaş ortalaması değeri (yıl)</b>	72,7 $\pm$ 17,0	-
<b>Yatış durumu ( Servis/Yoğun bakım)</b>	34 / 225	%13,1 / %86,9
<b>Sağkalım durumu ( Taburcu / Ölüm)</b>	219 / 40	%84,6 / %15,4

Tablo 2 Hastaların Başvuru Anındaki Vital Değerleri, Laboratuvar Bulguları ve Risk Skorları

	Ortalama Değer ± Standart Deviasyon	Ortanca (minimum-maksimum)
Sistolik Tansiyon (mmHg)	115,33 ±23,01	116 (50-200)
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	68,36 ±15,56	70 (30-137)
Nabız Sayısı (atım/dakika)	92,4 ±19,8	87 (50-186)
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	83,97 ±16,68	84 (41-155)
Şok İndeksi Değeri	0,852 ±0,33	0,7 (0,4-3,1)
Hemoglobin (mg/dl)	9,63 ±3,02	9,4 (3-18,1)
Hematokrit (%)	29,09 ±8,64	29 (10-52,4)
RDW (fL)	16,65 ±3,28	15,7 (12,1-29,3)
Lökosit Sayısı (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	10,513 ±5,009	9,5 (0,5-29,5)
Nötrofil Sayısı (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	7,96 ±4,72	6,8 (0,1-26,1)
Lenfosit Sayısı (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,71 ±0,97	1,6 (0,2-6,6)
Nötrofil/Lenfosit Oranı	6,95 ±10,2	4,3 (0,3-113)
Platelet Sayısı (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	257,35 ±116,77	242 (3-796)
MPV (fL)	8,85 ±1,03	8,8 (6,7-14)
Glasgow-Blatchford Risk Skoru	9,93 ±4,42	10 (1-21)
AIMS65 Skoru	1,58 ±1,17	1 (0-5)



### Şekil 1:

AIMS65 skoru, Glasgow-Blatchford skoru, şok indeksi, ortalama arter basıncı, RDW ve NLR değerlerinin mortaliteyi tahmin etmedeki doğruluğunun ROC analizi grafikleri; (RDW:Eritrosit Dağılım Genişliği, NLR:Nötrofil/Lenfosit Oranı)

Hastalar sağ kalım durumuna göre sınıflandırıldı-ğında; ölen hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek yaş, nabız, şok indeksi, RDW, NLR (nötrofil/lenfosit oranı), Glasgow-Blatchford skoru, AIMS65 skoru ve daha düşük sistolik tan-

siyon, diyastolik tansiyon, ortalama arter basıncı, lenfosit sayısı değerlerine sahip oldukları görüldü. Hastaların sağ kalım durumuna göre karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmektedir.



Tablo 3 Hastaların Sağ Kalım Durumuna Göre Karşılaştırılması

	Taburcu	Ölüm	P değeri
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	81/138	21/19	0,079
Yaş (yıl)	71,54±17,49	79,38±12,70	<b>0,009</b>
Sistolik Tansiyon (mmHg)	117,75±21,68	102,08±25,69	<b>&lt;0,001</b>
Diastolik Tansiyon (mmHg)	69,33±14,68	63,03±19,05	<b>0,042</b>
Nabız Sayısı (atım/dakika)	90,99±19,05	100,45±22,21	<b>0,004</b>
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	85,42±15,50	76,03±20,51	<b>0,006</b>
Şok İndeksi	0,81±0,28	1,06±0,46	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobin (mg/dl)	9,75±2,99	8,93±3,16	0,129
Hematokrit (%)	29,50±8,53	26,86±9,05	0,106
RDW (fL)	16,46±3,33	17,74±2,75	<b>0,001</b>
Lökosit Sayısı (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	10,51±4,89	10,52±5,67	0,960
Nötrofil Sayısı (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	7,87±4,60	8,42±5,38	0,518
Lenfosit Sayısı (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,79±0,99	1,25±0,66	<b>0,001</b>
Nötrofil/Lenfosit Oranı	6,29±9,62	10,56±12,50	<b>0,013</b>
Platelet Sayısı (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	259,39±113,69	246,18±133,42	0,500
MPV (fL)	8,84±1,02	8,95±1,09	0,731
Glaskow-Blatchford Risk Skoru	9,43±4,30	12,70±4,07	<b>&lt;0,001</b>
AIMS65 Skoru	1,37±1,02	2,78±1,27	<b>&lt;0,001</b>

(RDW:Eritrosit Dağılım Genişliği, MPV:Ortalama Trombosit Hacmi)

Tablo 4

AIMS65 skoru, Glasgow-Blatchford skoru, şok indeksi, ortalama arter basıncı, RDW ve NLR değerlerinin mortaliteyi tahmin etmedeki doğruluğunun ROC analizleri

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
AIMS65 Skoru ≥2	<b>82,5</b>	59,8	<b>27,3</b>	<b>94,9</b>
Glasgow-Blatchford Skoru ≥5	80,0	48,4	22,1	93,0
Şok İndeksi ≥0,80	77,5	56,6	24,6	93,2
Ortalama Arter Basıncı ≤90	70,0	37,4	17,0	87,2
RDW ≥16,5	57,5	<b>62,6</b>	21,9	89,0
NLR ≥4,5	57,5	55,3	19,0	87,7

Yapılan ROC analizi sonucunda üst GİS kanamalı hastalarda mortalite tahmininde AIMS65 skorunun 2 eşik değerinin üzerinde olması en yüksek sensitivite, PPV ve NPV'ye sahipken (sırasıyla %82,5; %27,3; %94,9), RDW'nin 16,5 eşik değerinin üzerinde olması en yüksek spesifiteye (%62,6) sahip olduğu gözlemlendi.

AIMS65 skoru, Glasgow-Blatchford skoru, şok indeksi, ortalama arter basıncı, RDW ve NLR değerlerinin üst GİS kanamalı hastalarda mortaliteyi tahmin etmedeki başarılarını gösteren ayrıntılı ROC analizleri Tablo 4'te ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

## Tartışma

Üst GİS kanamaları, acil tıbbi müdahale gerektiren, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen ciddi bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda hastaların %60,8'i erkek, %39,2'si kadın, yaş ortalaması 72,7 ±17,0 yıl olarak saptanmıştır. Zaltman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hastaların %68,7'sinin erkek olduğu bildirilmiştir (7). Altınbilek ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ölen hastaların yaş ortalamasının yüksek olduğu bildirilmiştir (8). Çalışmamızda ölen hasta grubunda yaş istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ileri olup cinsiyetin mortalite açısından belirleyici olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların %13,1'inin servise, %86,9'unun yoğun bakıma yatırıldığı, ortalama hastaneye yatış süresinin 11,2±10,0 gün olduğu, hastaların %84,6'sı taburcu olurken, %15,4'ünde ölüm olduğu saptandı. Alyeşil ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastanede yatış süresi ortalama 5 gün olarak bildirilmiştir (9). Robertson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada mortalite oranı %4,2 olarak bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda yatış süresinin ve mortalite oranlarının yüksek seviyelerde olmasının sebebi hastanemizin üçüncü basamak olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın amacı üst GİS kanama ile acil servise başvuran hastalarda mortalitenin tahmin edilebilir nedenlerini ortaya koymaktır. Bishay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük sistolik kan basıncı değerlerine sahip hasta grubunda mortalite oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. (11). Fukada ve arkadaşlarının çalışmasında da taşikardisi olan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu saptanmıştır (12). Rassameehiran ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada üst GİS kanamalı hastalarda şok indeksi değerinin 0,78'in üzerinde olması hastaların transfüzyon ihtiyacı ve mortalite oranının artması ile ilişkili bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda da hastaların vital değerleri incelendiğinde ölüm görülen hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ortalama arter basıncı, yüksek nabız sayısı ve yüksek şok indeksi değerlerine sahip olduğu saptanmıştır.

Üst GİS kanaması ile gelen hastaların hemogram parametreleri incelendiğinde çalışmamızda Hgb, hematokrit, WBC, Plt, MPV değerlerinin mortalite ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Fakat ölüm görülen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek RDW ve NLR değerleri saptanmıştır. Altınbilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDW değeri yükseldikçe mortalite oranının arttığı bildirilmiştir (8). Peng ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada mide kanseri

olan hastalarda yüksek NLR değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamızda mortaliteyi tahmin etmede vital değerlerin laboratuvar bulgularına göre sensitivite ve spesifitesi daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda vital değerler daha değerli gibi gözükse de laboratuvar bulguları daha objektif sonuçlar vermektedir.

Üst GİS kanamalı hastalarda risk skorlamaları önemli klinik sonuçların tümünü doğru bir şekilde gösteremese de özellikle triyaj aşamasında risk sınıflaması yapılması hekimlere hızlı karar vermede yardımcı olmaktadır (15, 16). Abusada ve arkadaşlarının çalışmasında Glasgow-Blatchford skorunun yüksek riski göstermede en iyi skorlama sistemi olduğu savunulmuştur (17). Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hem AIMS65 hem de Glasgow-Blatchford skoru artışa mortalite oranının arttığı saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda da ölüm görülen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek Glasgow-Blatchford skoru ve AIMS65 skoru saptanmıştır. Bununla birlikte yapılan ROC analizi AIMS65 skorunun mortalite tahmininde Glasgow-Blatchford skoru ve diğer parametrelere göre daha başarılı olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın sonuçları ışığında AIMS65 skorunun acil serviste üst GİS kanamalı hastaların prognoz tahmininde acil tıp hekimlerine daha yol gösterici bir klinik parametre olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında tek merkezli olması sebebiyle olgu sayısının kısıtlı olması, retrospektif olması sebebiyle bazı verilere net ulaşılamaması sayılabilir. Bu konuyu inceleyen geniş kapsamlı ve çok merkezli daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## Sonuç

Üst GİS kanama nedeniyle hastaneye başvuran hastaların tanı ve tedavilerinin yönlendirilmesinde hızlı karar verilmesi, mortalitenin erken tahmin edilebilmesi oldukça değerlidir. Bu sebeple acil servis hekimleri üst GİS kanama ile başvuran hastalarda düşük ortalama arter basıncı, yüksek nabız sayısı, yüksek şok indeksi, yüksek RDW ve NLR değerleri, yüksek AIMS65 ve Glasgow-Blatchford skorları görülmesi halinde daha mortal seyredebileceğini göz önünde bulundurmalıdır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma için gerekli etik kurul onayı, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.10.2020 tarih, 23/325 sayılı ka-

rar ile onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu-na uygun olarak yürütülmüştür.

### Araştırmanın Etik ve Yasal Boyutu

Bu çalışmanın protokolü Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 22.10.2020 tarih, 23/325 sayılı karar ile onaylanmıştır. Araştırma "Helsinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır.

### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

### Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede mevcuttur.

### Yazar Katkıları

AÇ: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Kaynakların Sağlanması; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

HHA: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

KK: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

ÖT: Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Proje Yönetimi.

NGB: Formal Analizler; Araştırma; Görselleştirme.

FÇO: Verilerin İşlenmesi; Kaynakların Sağlanması; Makalenin düzenlenmesi.

CÇ: Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi.

### Kaynaklar

1. Khamaysi I, Gralnek IM. Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB)—initial evaluation and management. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2013;27(5):633-8.
2. Tham J, Stanley A. Clinical utility of pre-endoscopy risk scores in upper gastrointestinal bleeding. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2019;13(12):1161-7.
3. O'malley T, Langhorne P, Elton RA, et al. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995;26(6):995-9.

4. Berdzuli N, Lomia N, Staff AC, et al. Audit of early and late maternal deaths in georgia: potential for improving standard obstetric care. *International Journal of Women's Health* 2021;205-19.
5. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for uppergastrointestinal haemorrhage. *The Lancet* 2000;356(9238):1318-21.
6. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP, et al. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013;77(4): 551-7.
7. Zaltman C, Souza HS, Castro ME, et al. Upper gastrointestinal bleeding in a Brazilian hospital: a retrospective study of endoscopic records. *Arquivos de Gastroenterologia* 2002;39:74-80.
8. Altınbilek E, Öztürk D, Kavalci C. Neutrophil/lymphocyte ratio and Red blood cell distribution width are independent risk factors for 30-day mortality in Gastrointestinal system bleeding patients. *Signa Vitae: Journal for Intensive Care and Emergency Medicine* 2019;15(2):59-64.
9. Alyeşil E, Usta H, Kızdanoglu H, et al. Kliniğimize yatırılan üst GIS kanamalı hastaların değerlendirilmesi. *İstanbul Tıp Dergisi* 2005;4:7-10.
10. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, et al. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. *Gastrointestinal Endoscopy* 2016;83(6):1151-60.
11. Bishay K, Tandon P, Fisher S, et al. Clinical factors associated with mortality in cirrhotic patients presenting with upper gastrointestinal bleeding. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 2020;3(3):127-34.
12. Fukuda S, Shimodaira Y, Watanabe K, et al. Risks for rebleeding and in-hospital mortality after gastrointestinal bleeding in a tertiary referral center in Japan. *Digestion* 2020;101(1):31-7.
13. Rassameehiran S, Teerakanok J, Suchartkitwong S, et al. Utility of the shock index for risk stratification in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Southern Medical Journal* 2017;110(11):738-43.
14. Peng B, Wang YH, Liu YM, et al. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2015;8(3):3098.
15. Chen IC, Hung MS, Chiu TF, et al. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med* 2007;25:774-9.
16. Oakland K. Risk stratification in upper and upper and lower GI bleeding: Which scores should we use? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019;42-43:101613.
17. Abusaada K, Asad-Ur-Rahman F, Pec V, et al. Blatchford score is superior to AIMS65 score in predicting the need for clinical interventions in elderly patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleed. *Advances in Medicine* 2016; 6850754.
18. Tantai XX, Liu N, Yang LB, et al. Prognostic value of risk scoring systems for cirrhotic patients with variceal bleeding. *World Journal of Gastroenterology* 2019;25(45):6668.



## ALGILANAN HASTANE DEĞERİ VE HASTANE BAĞLILIĞI İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

### INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF PERCEIVED HOSPITAL VALUE AND HOSPITAL RELIABILITY

Fatma ÇİFTÇİ KIRAÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Kiraç FÇ. Investigation of the Relationship of Perceived Hospital Value and Hospital Reliability. Med J SDU 2024; 31(1): 53-61.

#### Öz

##### Amaç

Araştırmmanın amacı üniversite hastanesine müracaat eden hastalarda algılanan hastane değeri ve hastane bağlılığı ilişkisinin araştırılmasıdır.

##### Gereç ve Yöntem

Araştırmada nicel araştırma deseni ve kolayda örneklem yöntemi kullanılmıştır. Araştırmada veri toplama aracı olarak Moliner (2006) tarafından geliştirilen Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akbolat ve Durmuş (2021) tarafından yapılan Hastane Algılanan Değer ölçeği, Price ve Arnould (1999) tarafından geliştirilen Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ünal (2016) tarafından yapılan Hastane Bağlılığı ölçeği kullanılmıştır. Hastane Algılanan Değer ölçeğinin Cronbach Alpha değeri 0,921, Hastane Bağlılığı ölçeğinin Cronbach Alpha değeri 0,732 olarak bulunmuştur. Araştırmanın örneklemini, Kahramanmaraş'ta bir üniversite hastanesinden ayaktan poliklinik hizmeti alan hastalar oluşturmaktadır. Araştırma kapsamında 321 hastaya ulaşılmıştır. Veriler üzerinde tanımlayıcı istatistikler, bağımsız gruplarda t-testi, varyans analizi ve korelasyon analizleri yapılmıştır.

##### Bulgular

Araştırmadan elde edilen bulgular sonucunda evli olan bireylerin hastane değeri algıları bekâr olan birey-

lere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Kronik rahatsızlığı olan ve sürekli ilaç kullanan bireylerin hastane değeri algıları, kronik rahatsızlığı olmayan ve sürekli ilaç kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Okuryazar olmayan katılımcıların hastane değeri algıları ilköğretim, lise ve lisans mezunlarına göre daha düşük bulunmuştur. Hastanenin algılanan değerinde parasal maliyetlerin önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Parasal olmayan maliyetlerin ise algılanan değerde etkisi düşük bulunmuştur. İşlevsel değer ve hastane kuruluşunun algılanan değeri boyutlarının hastane bağlılığı üzerine anlamlı düzeyde pozitif bir etkisinin olduğu tespit edilmiştir.

##### Sonuç

Araştırmadan elde edilen sonuçlar neticesinde algılanan hastane değeri arttıkça hastane bağlılığının da arttığı sonucu elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hasta, Hastane, Hastane Algılanan Değer, Hastane Bağlılığı

##### Abstract

##### Objective

The aim of the research is to investigate the relationship between perceived hospital value and hospital loyalty in patients applying to a university hospital.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: F.Ç.K. / ciftcfatma50@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 03.11.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 09.01.2024

ORCID IDs of the authors: F.Ç.K: 0000-0001-5996-9068

## Material and Method

Quantitative research design and easy sampling method were used in the study. The hospital perceived value scale developed by Moliner (2006), the Turkish validity and reliability study conducted by Akbolat and Durmuş (2021), and the hospital loyalty scale developed by Price and Arnould (1999), the Turkish validity and reliability study conducted by Ünal (2016) were used as data collection tools in the study. The Cronbach Alpha value of the hospital perceived value scale was found to be 0.921 and the Cronbach Alpha value of the hospital loyalty scale was found to be 0.732. The sample of the study consists of patients receiving outpatient outpatient clinic services from a university hospital in Kahramanmaraş. Within the scope of the research, 321 patients were reached. Descriptive statistics, t test in independent groups, analysis of variance and correlation analyses were performed on the data.

## Results

As a result of the findings obtained from the research, hospital value perceptions of married individuals

were found to be higher than single individuals. The hospital value perceptions of individuals with chronic illness and continuous medication use were found to be higher than those without chronic illness and continuous medication use. Hospital value perceptions of illiterate participants were found to be higher than primary school, high school and undergraduate graduates. It was concluded that monetary costs are important in the perceived value of the hospital. The effect of non-monetary costs on perceived value was found to be low. It has been determined that the dimensions of functional value and perceived value of the hospital organization have a significant positive effect on hospital loyalty.

## Conclusion

As a result of the results obtained from the study, it was concluded that hospital loyalty increases as the perceived hospital value increases.

**Keywords:** Hospital, Hospital Engagement, Hospital Perceived Value, Patient

## Giriş

Sağlık hizmetlerinin evrimiyle birlikte hastaların sağlık kuruluşlarına yönelik algıları ve beklentileri de önemli ölçüde değişiklik göstermiştir. Öyle ki günümüzde müşteri kitlesi kaliteli hizmet almanın yanı sıra olumlu, duyarlı ve duygusal açıdan doyuma ulaştırılan bir deneyim konusunda ısrar etmektedir (1). Hastalar artık yalnızca tıbbi tedaviye odaklanmamakta, aynı zamanda sağlık hizmetlerinin kalitesi, hizmet süresince edinilen deneyim ve genel performans gibi faktörler de hastaneye yönelik değer oluşmasında önemli olmaktadır. Müşterinin bir ürün veya hizmete ilişkin algıladığı değer, müşterinin satın almayı tekrarlama eğiliminin yanı sıra müşteri memnuniyetinin de temel belirleyicilerinden biridir. Tüketicinin sağlık hizmeti sağlayıcısı seçimini etkileyebilecek pek çok değişken bulunmaktadır. Hastanenin hijyen açısından değerlendirilmesi, bürokratik işlemlerin hızlı ilerleyişi, uzman kadro ile hizmet veriliyor olması ya da hastanın hizmet alımı süresince yeterli düzeyde bilgilendiriliyor oluşu gibi değişkenler önceliği bireyden bireye değişmekte ve hastaneye yönelik değeri oluşturmaktadır (2). Bunların yanı sıra deneyim ekonomisi olarak da ifade edebileceğimiz hizmet ekonomisinin yeni konseptinde daha çok duyguların ön plana çıktığı ve algılanan değer de özünü oluşturduğu görülmektedir (1). Algılanan hastane değeri, hastanenin hastaların,

çalışanların ve çevrenin gözünde nasıl görüldüğünün bir yansımasıdır. Olumlu algılanan hastane değeri, hastane için pek çok avantaj sağlayabilirken, olumsuz bir algı, hastanenin itibarına ve performansına zarar verebilmektedir (3). Hastane yönetimi için önemli bir geribildirim kaynağı olan algılanan hastane değeri hastanın kuruma karşı bağlılık göstermesini sağlamaktadır. Sağlık kurumlarında müşteri (hasta) bağlılığı hekim bağlılığı ve hastane bağlılığı şeklinde iki boyutta ele alınmaktadır (4). Hastane bağlılığı bireyde ilk aşamada aynı sağlık kuruluşuna tekrar başvurması, ikinci aşamada farklı bir hastalığın nüksetmesinde tekrar aynı hastaneyi tercih etmesi ve asıl bağlılığın olduğu son aşamada ise sağlık kuruluşunu başkalarına önermesi şeklindedir (5). Diğer bir ifade ile müşteri açısından bağlılık, daha önce tecrübe edilen bir hizmet alımından ihtiyaç halinde tekrar hizmet almaya devam etme durumu şeklinde tanımlanmaktadır (6).

Hastane bağlılığı hastaneye rekabet üstünlüğü, kurumsal itibar, olumlu finansal performans, daha işlevsel bir iş birliği ve ekip çalışması gibi birçok avantaj sağlamaktadır (7,8). Hastane bağlılığının oluşması için de hastanın hastane deneyimleri sonucundaki düşüncelerinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (9,10,11). Buradan hareketle algılanan hastane değeri ile hastane bağlılığı arasındaki ilişki araştırılmaya değer görülmüştür.

## Gereç ve Yöntem

Araştırmada nicel araştırma deseni ve kolayda örneklem yöntemi kullanılmıştır. Araştırmada veri toplama aracı olarak Moliner (2006) tarafından geliştirilen Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akbolat ve Durmuş (2021) tarafından yapılan Hastane Algılanan Değer ölçeği, Price ve Arnould (1999) tarafından geliştirilen Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ünal (2016) tarafından yapılan Hastane Bağlılığı ölçeği kullanılmıştır (12,13,14,4). Hastane Algılanan Değer ölçeğinin Cronbach Alpha değeri 0,921, Hastane Bağlılığı ölçeğinin Cronbach Alpha değeri 0,732 olarak bulunmuştur. Araştırma evrenini Kahramanmaraş'ta bir üniversite hastanesinde 18/11/2022-30/01/2023 tarihleri arasında ayaktan poliklinik hizmeti alan yaklaşık 10.000 hasta oluşturmaktadır. Bu evren büyüklüğüne göre örneklem büyüklüğü formülü kullanılarak örneklem sayısı 384 olarak belirlenmiştir. Araştırma kapsamında araştırmayı gönüllü olarak katılmayı kabul eden 321 hasta araştırmaya dâhil edilmiştir. Veriler üzerinde tanımlayıcı istatistikler, bağımsız gruplarda t-testi, varyans analizi ve korelasyon analizleri yapılmıştır.

## Bulgular

Araştırmanın bu bölümünde çalışmaya dâhil olan hastalara ait bulgular aşağıda tablolar şeklinde verilmiştir. Tablo 1'de görüldüğü üzere araştırmaya dâhil olan hastaların %50,2'si kadın ve %23,4'ü 18-24 yaş aralığındadır. Katılımcıların %68,8'i evli ve %25,9'unun geliri ise 3501-5500 TL aralığındadır. %38 oranında katılımcı ilkökul mezunu olup, %29,6'sı ise ev hanımıdır. Hastaların %61,1'inin kronik bir rahatsızlığı yokken, %55,82'sinin ailesinde kronik bir rahatsızlık mevcuttur. Katılımcıların %26,2'sinin hastane tercih sebebi eğitim ve araştırma hastanesi olmasıdır. Hastaların %57,9'unun hastaneye gitme sıklığı yılda bir defa ve %62,9'u genel sağlık durumunu 6-10 puan aralığında değerlendirmiştir. Katılımcıların %57,5'inin sürekli kullandığı bir ilacı yoktur ve %85,2'sinin son bir yıl içinde doktora başvurma sıklığı 0-10 aralığındadır.

Tablo 2'de hastane algılanan değer ölçeğinin alt boyutlarına ilişkin değerler bulunmaktadır. Alt boyutlarda yer alan ifadeler verilen yanıtların ortalamalarına incelendiğinde parasal maliyetler boyutunun 4,036 ile en yüksek, parasal olmayan maliyetler boyutunun da 3,274 ile en düşük ortalamaya sahip olduğu görülmektedir.

Tablo 3'te araştırmaya dâhil olan hastaların sosyo-demografik özelliklerine göre hastane algılanan değer ölçeği ve hastane bağlılığı ölçeklerinden aldıkları ortalama puanlar arasındaki farkların tespiti için ya-

pılan bağımsız gruplarda t testi ve bağımsız gruplarda tek yönlü varyans (ANOVA) analizi sonuçlarına yer verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre katılımcıların cinsiyetlerine, yaşlarına, medeni durumlarına, kronik rahatsızlık durumlarına, sürekli ilaç kullanma durumlarına, aylık gelir ve öğrenim durumlarına göre hastane bağlılığı ölçeği puan ortalamalarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Hastaların cinsiyetine göre hastane algılanan değer ölçeği puan ortalamalarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Katılımcıların yaşına göre hastane algılanan değer ölçeği puan ortalamalarında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Buna sonuca göre, 55 yaş ve üstü bireylerin hastane değer algıları 18-24,25-34, 35-44 yaş aralığındaki bireylere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda katılımcıların medeni durum, kronik hastalık durumu ve sürekli ilaç kullanma durumuna göre hastane algılanan değer ölçeği puan ortalamalarında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Bu sonuca göre evli olan bireylerin hastane değer algıları bekâr olan bireylere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Kronik rahatsızlığı olan ve sürekli ilaç kullanan bireylerin hastane değer algıları kronik rahatsızlığı olmayan ve sürekli ilaç kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Aylık gelir ve öğrenim durumu ile hastane algılanan değer ölçeği puan ortalamalarında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığı tespit etmek amacıyla yapılan Scheffé test sonucuna göre geliri 3501-5500 TL olan bireylerin hastane değer algıları geliri 9501 ve üzeri olan bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Okuryazar olmayan katılımcıların hastane değer algıları ilkökul, lise ve lisans mezunlarına göre daha yüksek tespit edilmiştir.

Tablo 4'e göre hastane algılanan değer ölçeğinin alt boyutlarından olan işlevsel değer, hastane kuruluşunun algılanan değeri, duygusal değer, sosyal değer, parasal maliyetler, parasal olmayan maliyetler ile hastane bağlılığı ölçeği arasında pozitif yönlü ilişki vardır. Hastane algılanan değer ölçeği ile hastane bağlılığı ölçeği arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,486$   $p<0,001$ ).

Tablo 5'de görüldüğü üzere göre hastane algılanan değer ölçeğinin boyutlarının, hastane bağlılığı üzerine etkisini gösteren regresyon analizi sonuçları verilmiştir. Bu sonuca göre hastane algılanan değer değişkenindeki değişimin %26'sı ( $R^2=0.263$ ) bağımsız değişkenler (işlevsel değer, hastane kuruluşunun algılanan değeri, duygusal değer, sosyal değer, parasal maliyetler, parasal olmayan maliyetler) tarafından açıklanmaktadır. Modelin açıklayıcı gücünün anlamlılığı açısından bir sorun olmadığı tespit edilmiştir ( $F=18,709$   $p=0,001$ ). Bağımsız değişkenlerden işlevsel değer

Tablo 1 Araştırmaya Katılan Hastalara Ait Demografik Veriler

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)	Kronik Rahatsızlık	Sayı(n)	Yüzde (%)
Erkek	161	50,2	Var	125	38,9
Kadın	160	49,8	Yok	196	61,1
Yaş	Sayı (n)	Yüzde (%)	Kronik Rahatsızlık Adı	Sayı(n)	Yüzde (%)
18-24	75	23,4	Tansiyon-diyabet	73	22,4
25-34	67	20,9	Astım-kalp rahatsızlığı	34	10,3
35-44	59	18,4	Diğer	18	6,2
45-54	51	15,9	Ailenizde Kronik Rahatsızlık	Sayı(n)	Yüzde (%)
55 ve üstü	69	21,5	Var	179	55,8
Medeni Durum	Sayı (n)	Yüzde (%)	Yok	142	44,2
Evli	221	68,8	Sürekli Kullanılan İlaç	Sayı(n)	Yüzde (%)
Bekar	100	31,2	Var	136	42,4
Ailenin Aylık Geliri	Sayı (n)	Yüzde (%)	Yok	185	57,6
0-3500	33	10,3	Son Bir Yıl İçerisinde Doktora Başvuru Sayısı	Sayı(n)	Yüzde (%)
3501-5500	83	25,9	0-10	274	85,2
5501-7500	64	19,9	11 ve üzeri	45	14,6
7501-9500	67	20,9	Hastaneyi Tercih Etme Nedeni	Sayı (n)	Yüzde (%)
9501 ve üzeri	74	23,1	Yakın olması	47	14,6
Öğrenim Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)	Güvenilir olması	27	8,4
Okuryazar Olmayan	19	5,9	Tavsiye	26	8,1
İlkokul	122	38,0	Doktor memnuniyeti	68	21,2
Lise	76	23,7	Hastanenin tanınırlığı	21	6,5
Ön-lisans	29	9,0	Eğitim ve araştırma hastanesi olması	84	26,2
Lisans	75	23,4	Diğer	74	28,3
Meslek	Sayı (n)	Yüzde (%)	Hastaneye Gitme Sıklığı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ev hanımı	95	29,6	Hafta 1 defa	27	8,4
Emekli	33	10,3	Ayda 1 defa	108	33,6
Öğrenci	50	15,6	Yılda 1 defa	186	57,9
Memur	46	14,3	Genel Sağlık Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
İşçi	39	12,1	1-5	119	37
Diğer	58	18,1	6-10	202	62,9
Toplam	<b>321</b>	<b>100</b>	<b>Toplam</b>	<b>321</b>	<b>100</b>

( $\beta=-0,315$   $t=3,817$   $p=0,001$ ) ve hastane kuruluşunun algılanan değeri ( $\beta=-0,143$   $t=2,343$   $p=0,020$ ) boyutlarının hastane bağlılığı üzerine anlamlı düzeyde pozitif bir etkisinin olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bağımsız değişkenlerden duygusal değer ( $\beta=-0,130$   $t=0,164$

$p=0,670$ ), sosyal değer ( $\beta=0,101$   $t=1,636$   $p=0,1013$ ), parasal maliyetler ( $\beta=0,084$   $t=1,500$   $p=0,135$ ) ve parasal olmayan maliyetler ( $\beta=-0,072$   $t=-1,342$   $p=0,181$ ) boyutlarının ise hastane bağlılığı üzerine bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.



**Tablo 2** Hastane Algılanan Değer Ölçeği Alt Boyutlarına İlişkin Değerler

Boyutlar	Min.	Max.	Ortalama	S.S
İşlevsel Değer	1	5	3,773	0,695
Hastane Kuruluşunun Algılanan Değeri	1	5	3,855	0,694
Duygusal Değer	1	5	3,788	0,764
Sosyal Değer	1	5	3,847	0,75
Parasal Maliyetler	1	5	4,036	0,808
Parasal Olmayan Maliyetler	1	5	3,274	1,177

**Tablo 3** Katılımcıların Sosyo-Demografik Özellikleri ile Hastane Algılanan Değer Ölçeği ve Hastane Bağlılığı Ölçeği Ortalamalarının Değerlendirilmesi

Bağımsız Değişken	n	Hastane Algılanan Değer (Ort±S.S.)	Hastane Bağlılığı (Ort±S.S.)
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	161	3,81±0,54	4,08±0,59
Kadın	160	3,75±0,61	4,02±0,60
t		0,939	0,925
p		0,348	0,356
<b>Yaş</b>			
18-24 <sup>a</sup>	75	3,64±0,60	3,98±0,75
25-34 <sup>b</sup>	67	3,67±0,49	4,02±0,55
35-44 <sup>c</sup>	59	3,74±0,57	4,07±0,47
45-54 <sup>d</sup>	51	3,78±0,69	3,98±0,71
55 yaş ve üstü <sup>e</sup>	69	4,09±0,43	4,19±0,43
F		7,102	1,445
p		0,001	0,219
Fark (Scheffé)		<b>e&gt;a,b,c</b>	
<b>Medeni Durum</b>			
Evli	221	3,83±0,54	4,07±0,53
Bekâr	100	3,68±0,64	4,00±0,72
t		2,083	0,944
p		<b>0,038</b>	0,399
<b>Kronik Rahatsızlık</b>			
Var	125	3,92±0,55	4,12±0,50
Yok	196	3,70±0,58	4,01±0,65
t		3,403	1,564
p		<b>0,001</b>	0,098

Tablo 3  
Devamı

Katılımcıların Sosyo-Demografik Özellikleri ile Hastane Algılanan Değer Ölçeği ve Hastane Bağlılığı Ölçeği Ortalamalarının Değerlendirilmesi

Bağımsız Değişken	n	Hastane Algılanan Değer (Ort±S.S.)	Hastane Bağlılığı (Ort±S.S.)
<b>Sürekli İlaç Kullanma</b>			
Var	136	3,88±0,54	4,08±0,48
Yok	185	3,71±0,60	4,03±0,63
t		2.533	0.768
p		<b>0.012</b>	0.420
<b>Aylık Gelir</b>			
0-3500 <sup>a</sup>	33	3,74±0,69	3,92±0,93
3501-5500 <sup>b</sup>	83	3,98±0,52	4,17±0,55
5501-7500 <sup>c</sup>	64	3,73±0,50	4,00±0,51
7501-9500 <sup>d</sup>	67	3,77±0,56	4,03±0,50
9501 ve üzeri <sup>e</sup>	74	3,64±0,62	4,04±0,59
F		3,830	1,433
p		0,005	0,223
Fark (Scheffé)		<b>b&gt;e</b>	
<b>Öğrenim Durumu</b>			
Okuryazar Değil <sup>a</sup>	19	4,13±0,46	4,11±0,45
İlkokul <sup>b</sup>	122	3,90±0,49	4,07±0,56
Lise <sup>c</sup>	76	3,84±0,56	4,16±0,53
Önlisans <sup>d</sup>	29	3,68±0,60	3,89±0,62
Lisans <sup>e</sup>	75	3,49±0,64	3,95±0,59
F		8,720	1,791
p		0,001	0,130
Fark (Scheffé)		<b>a&gt; b,c, e</b>	

Tablo 4

Hastane Algılanan Değer Ölçeği ve Alt Boyutları ile Hastane Bağlılığı Ölçeği Ortalamaları Arasındaki Korelasyonlar

		1	2	3	4	5	6	7
1-İşlevsel Değer	r							
	p							
2-Hastane Kuruluşunun Algılanan Değeri	r	,580**						
	p	,001						
3-Duygusal Değer	r	,760**	,521**					
	p	,001	,001					
4-Sosyal Değer	r	,564**	,442**	,554**				
	p	,001	,001	,001				
5-Parasal Maliyetler	r	,423**	,353**	,374**	,387**			
	p	,001	,001	,001	,001			
6-Parasal Olmayan Maliyetler	r	,336*	,224**	,364**	,248**	,338**		
	p	,001	,001	,001	,001	,001		
7-Hastane Algılanan Değer	r	,913**	,713**	,846**	,702**	,609**	,520**	
	p	,001	,001	,001	,001	,001	,001	
8-Hastane Bağlılığı	r	,477**	,391**	,390**	,364**	,288**	,124**	,486**
	p	,001	,001	,001	,001	,001	,026	,001

\*\*p&lt;0,001, \*p&lt;0,05 n=321

Tablo 5

Hastane Algılanan Değer Ölçeğinin Boyutlarının Hastane Bağlılığı Üzerindeki Etkisi

Bağımsız Değişken	Bağımlı Değişken	R	R <sup>2</sup>	F	p	β	t	p
İşlevsel Değer	Hastane Bağlılığı	0,513	0,263	18,709	0,001	0,315	3,817	0,001
Hastane Kuruluşunun Algılanan Değeri						0,143	2,343	0,020
Duygusal Değer						0,130	0,164	0,670
Sosyal Değer						0,101	1,636	0,103
Parasal Maliyetler						0,084	1,500	0,135
Parasal Olmayan Maliyetler						-0,072	-1,342	0,181

## Tartışma

Günümüzde işletmelerin rekabet avantajı elde edebilmesinin yolu rakiplerinden farklılaşmadır. Rekabet avantajının temel kaynağı ise, tüketicilere rakiplerinden daha yüksek derecede değer sağlayan bir hizmet sunmaktır. Sağlık hizmetlerinde tüketici tarafından algılanan hizmet kalitesi ve memnuniyet gibi tüketicinin algıladığı değer, tüketici sadakatının en önemli belirleyicilerindedir (15). Bu bağlamda bu araştırmada algılanan hastane değerinin hastane bağlılığı ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmadan elde edilen bulgular neticesinde hastaların hastaneyi tercih etme nedeni olarak doktor memnuniyeti ve eğitim araştırma hastanesi faktörleri ön plana çıkmaktadır. Evli olan bireylerin hastane değer algıları bekâr olan bireylere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Kronik rahatsızlığı olan ve sürekli ilaç kullanan bireylerin hastane değer algıları kronik rahatsızlığı olmayan ve sürekli ilaç kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. 55 yaş ve üstü bireylerin hastane değer algıları 18-24,25-34, 35-44 yaş aralığındaki bireylere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Geliri 3501-5500 TL olan bireylerin hastane değer algıları geliri 9501 ve üzeri olan bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Okuryazar olmayan katılımcıların hastane değer algıları ilkökul, lise ve lisans mezunlarına göre daha yüksek tespit edilmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre hastanenin algılanan değerinde parasal maliyetlerin önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Parasal olmayan maliyetlerin ise algılanan değerde etkisi düşük bulunmuştur. Bu sonucu destekler nitelikte Filiz ve Güngör (2023) parasal olmayan maliyetlerin ortalamasını düşük bulmuşlardır (16). Ögeve ve Bekâr (2013) parasal olmayan maliyetler boyutu ile algılanan hizmet kalitesi arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki tespit etmiştir (17). Parasal olma-

yan maliyetlerin algılanan değerde düşük bir etkisinin olmasının sebebi olarak hastaneden alınan hizmetin kalitesi yüksek ise hasta hastanede harcadığı fiziksel ve psikolojik çabayı dikkate almayabilir (18). İşlevsel değer ve hastane kuruluşunun algılanan değeri boyutlarının hastane bağlılığı üzerine anlamlı düzeyde pozitif bir etkisinin olduğu bulunmuştur. Duygusal değer, sosyal değer, parasal maliyetler ve parasal olmayan maliyetler boyutlarının hastane bağlılığı üzerine bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Araştırmadan elde edilen sonuçlar neticesinde algılanan hastane değeri arttıkça hastane bağlılığının da arttığı sonucu elde edilmiştir. Literatür taraması sonucunda ise yapılan çalışmalarda bu sonucu destekler nitelikte bulgular elde edilmiştir. Fitriani ve ark. (2020) algılanan değer hastane memnuniyeti üzerinden dolaylı olarak hasta bağlılığını etkilediği tespit etmişlerdir (19). Dahası memnuniyet değişkeninin sadakat üzerinde çok etkili olduğunu, algılanan değer değişkeninin ise hasta sadakati konusunda memnuniyetten daha düşük bir etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Özer ve ark. (2017) araştırmalarında, algılanan değer müşteri memnuniyeti üzerinden hasta sadakatini hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkilediği tespit etmişlerdir (18). Hindistan'daki bir hastanede yapılan araştırma sonucuna göre hizmet kalitesi ile algılanan değer, müşteri memnuniyeti ve müşteri sadakati arasında pozitif bir ilişkinin varlığını doğrulanmıştır (20). Atıgan (2020) araştırmasında hastaların sağlık hizmetlerinden duydukları tatmin ve kuruma bağlılık düzeylerinin kurumla ilgili algılanan değeri olumlu yönde etkilediğini belirlemiştir (21).

Araştırmadan elde edilen bulgular doğrultusunda, hastanelerdeki algılanan değer hastane bireylerin yaşı, medeni durumu, geliri, hastalık durumu ve öğrenim durumu gibi çok çeşitli faktörlerden etkilendiği sonucu-

na ulaşılmıştır. Hastalardaki değer algısı ise hastane bağlılığını artırmaktadır. Üniversite hastanelerinde algılanan değer ve hastane bağlılığının artırılmasında kaliteli hizmet, hekim bilgisi, personelin ulaşılabilirliği gibi birtakım faktörler ön plana çıkmaktadır. Nitekim çalışmadan elde edilen bulgulara göre de hastaların hastane tercih nedeni olarak doktor memnuniyeti ön plana çıkmıştır.

Araştırma sonuçları, hastane yönetimine hastane bağlılığını artırmak için algılanan hastane değerine odaklanma yönünde öngörüler edinilmesinde etkili olabilir. Bu şekilde, hastane hizmetlerinin ve deneyiminin geliştirilmesine yardımcı olarak kurumsal iyileştirme sağlayabilir. Elde edilen bulgular, hastaneler için stratejik planlama ve karar alma süreçlerinde kullanılabilir. Algılanan hastane değerinin hastane bağlılığı üzerindeki etkisi anlaşılabilir, hastane yönetimi daha etkili stratejiler geliştirebilir. Araştırma sonuçları, sağlık politikalarının oluşturulması veya mevcut politikaların yeniden değerlendirilmesi için kullanılabilir. Algılanan hastane değeri ve hastane bağlılığı arasındaki ilişki, sağlık hizmetlerinin kalitesinin artırılmasına yönelik politika önerilerine yol açabilir. Bu tür bir araştırma, hastane bağlılığını etkileyen faktörleri daha iyi anlamamıza yardımcı olacağından daha etkili ölçüm ve değerlendirme araçlarının geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Sonuç olarak, algılanan hastane değeri ile hastane bağlılığı arasındaki ilişkinin akademik olarak incelenmesi, hem akademik alana yeni bilgi eklemek hem de sağlık hizmetleri yönetimi ve politikalarına pratik katkı sağlamak için önemli bir adım olabilir. Hastalardaki değer algısı ve hastane bağlılığı kaliteli hizmet sunumu ile önemli ölçüde artırılabilir. düşünülürken gelecekte yapılacak çalışmalar için algılanan değer ve hastane bağlılığı gibi değişkenlerin algılanan ve beklenen hizmet kalitesi ile ilişkisinin incelenmesi önerilmektedir.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Rektörlüğü Sosyal ve Beşerî Bilimler Etik Kurulundan 11.11.2022 tarihli E.171824 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam için yazılı izin alınmıştır.

### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen

sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

### Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

### Yazar Katkıları

F.Ç.K: Çalışmanın planlanması, verilerin işlenmesi, makalenin yazımı, kaynakların sağlanması, makalenin düzenlenmesi, validasyon, araştırma, denetim, görselleştirme.

### Kaynaklar

1. Rich MK. Emotional value: creating strong bonds with your customers. *Journal of Business and Industrial Marketing* 2000;15(6).
2. Işık O, Erişen MA, Fidan C. Tüketicilerin hastane seçiminde etki eden faktörlere ilişkin algılamaları. *İşletme Bilimi Dergisi* 2016;4(1):99-110.
3. Estiningsih AW, Hariyanti T. Pengaruh customer relationship management terhadap loyalitas ibu hamil pada pelayanan persalinan (studi di rs hermina tangkubanprahu malang). *Jurnal Aplikasi Manajemen* 2013;11(2):280-287.
4. Ünal, Ö. Hasta hekim iletişimin hastanın hekim bağlılığına ve hastane bağlılığına etkisi. *Sakarya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*. Sakarya: Sakarya Üniversitesi. 2016.
5. Peltier JW, Boyt T, Schibrowsky JA. Obstetrical care and patient loyalty. *Marketing Health Services* 1999;18(2):5-12.
6. Czepiel JA, Gilmore R. Exploring the Concept of Loyalty in Services. In: Czepiel JA, Congram CA, Shanahan J. *Services challenge: Integrating for competitive advantage* Chicago. American Marketing Association; 1987;91- 94.
7. Akbolat M, Durmuş A, Ünal Ö, et al. Hastaların kurumsal imaj algılarının hastane bağlılıklarına etkisi. *European Journal of Educational and Social Sciences* 2017;2(2):67-78.
8. Tengilimoğlu D, Mertler A. Özel hastanelerin uygulamakta oldukları pazarlama stratejilerini belirlemeye yönelik araştırma. *Sağlık ve Hastane Yönetimi 2. Ulusal Kongresi (Uluslararası Katılımlı) Bildiriler Kitabı*, Ankara; 2005.
9. Heskett J, Sasser WE, Schlesinger L. *The service profit chain: How leading companies link profit and growth to loyalty, satisfaction, and value*. New York: Free Press; 1997.
10. Solikhah S. Hubungan kepuasan pasien dengan minat pasien dalam pemanfaatan ulang pelayanan pengobatan. *Jurnal Manajemen Pelayanan Kesehatan* 2008;11(4):192-199.
11. Kandampully J, Hu HH. Do hoteliers need to manage image to retain loyal customers. *International Journal of Contemporary Hospitality Management* 2007;19(6):435-443.
12. Moliner MA. Hospital perceived value. *Health Care Management Review* 2006;31(4):328-336.
13. Akbolat M, Durmuş A. Hastane algılanan değer ölçeğinin türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2021;12(2):326-334.
14. Price LL, Arnould EJ. Commercial friendships: Service provider-client relationships in context. *Journal of Marketing* 1999;63(4):38-56. DOI: 10.2307/1251973.
15. Chahal H, Kumari N. Consumer perceived value: The development of a multiple item scale in hospitals in the Indian context. *International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing* 2012;6(2):167-190.
16. Filiz M, Güngör S. Türkiye'de sağlık kurumlarında değer algısına yönelik bir araştırma. *Artvin Çoruh Üniversitesi Uluslararası*

- rası Sosyal Bilimler Dergisi 2023;9(1):91-110. DOI: 10.22466/acusbd.1260691.
17. Örgen C, Bekar T. Non-monetary costs, hospital perceived value and patient satisfaction in health institutions. *International Journal of Alanya Faculty of Business* 2013;5(2), 87-97.
  18. Özer L, Başgöze P, Karahan A. The association between perceived value and patient loyalty in public university hospitals in Turkey. *Total Quality Management and Business Excellence* 2017;28(7-8):782-800.
  19. Fitriani DA, Pasinringi SA, Irwandy I, et al. The effect of perceived value toward loyalty through patient satisfaction in Hasanuddin University Hospital. *Enfermería Clínica* 2020;30:408-411.
  20. Dubey P, Sahu SK. Effect of service quality on perceived value, satisfaction and loyalty of customers: a study on selected hospitals of Chhattisgarh. *International Journal of Computer Sciences and Engineering* 2019;7(3): 55-62.
  21. Atıgan F. Hastaların aldıkları sağlık hizmetinden elde ettikleri tatmin ve hizmet aldıkları kuruma bağlılık düzeylerinin algılanan değer üzerine etkisi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi* 2020;23(3):411-434.



## YENİ NESİL BİLGİSAYAR DESTEKLİ SİMÜLASYON MAKETİNDE KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON EĞİTİMİNİN ASİSTAN EĞİTİMİNDEKİ ETKİNLİĞİ

EFFECTIVENESS OF CARDIOPULMONARY RESUSCITATION TRAINING IN NEW  
GENERATION COMPUTER ASSISTED SIMULATION MODEL IN THE ASSISTANT  
DOCTORS EDUCATION

Eyyüp Sabri ÖZDEN<sup>1</sup>, Mustafa Soner ÖZCAN<sup>1</sup>, Pınar KARABACAK<sup>1</sup>, Burcu KAPLAN<sup>1</sup>, Filiz ALKAYA SOLMAZ<sup>1</sup>,  
Pakize KIRDEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Özden ES, Özcan MS, Karabacak P, Kaplan B, Solmaz FA, Kırdemir P. Effectiveness of Cardiopulmonary Resuscitation Training in New Generation Computer Assisted Simulation Model in the Assistant Doctors Education. Med J SDU 2024; 31(1): 63-70.

### Öz

#### Amaç

Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulamalarında, lisans ve lisansüstü tıp eğitiminde simülasyon teknolojisi kullanımı giderek artmaktadır. Sürekli eğitimin bir parçası olan resüsitasyon eğitiminde yeni nesil bilgisayar destekli simülasyon maketi (YNBDSM) kullanımı ile asistanların bilgi düzeylerinin gelişimi araştırıldı.

#### Gereç ve Yöntem

Eğitime 21 klinikten 192 asistan çağrıldı. Toplam 125 asistan eğitime katıldı. 10 kişilik gruplar halinde toplam 3 makette 3 eğitimci ile 2 saat süre ile KPR eğitimi verildi. Eğitim öncesi katılımcılara 50 soruluk doğru/yanlış testi yapıldı. 100 puan üzerinden değerlendirildi. 2 saatlik uygulamada asistanlar birebir YNBDSM üzerinde havayolu açma manevraları, solunum, kompresyon ve defibrilasyon gibi resüsitasyon aşamalarını uyguladı. Tüm asistanlar YNBDSM tabletinde uygun kompresyon derinliğini gösteren gösterge ile hastaya etkin kompresyon yapıldığı anlaşılacak resüsitasyonu uyguladı. Maketin monitöründe şoklanabilir ve şoklanamaz tüm ritimler gösterilerek, senaryolar

oluşturularak ileri yaşam desteği algoritması uygulandı. Eğitim sonrası katılımcılara aynı doğru/yanlış testi verildi. İlk ve son test karşılaştırması cinsiyet, klinik ve asistan eğitim yıllarına göre yapıldı.

#### Bulgular

Resüsitasyon öncesi test (RÖT) ve resüsitasyon sonrası test (RST) puanlarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. 0-1 yıl, 2-3 yıl ve 3 yıldan fazla çalışanlarda RÖT ve RST puanları arasında istatistik olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. RÖT ile RST puanları ve RST ile RÖT-RST farkı arasında istatistik olarak anlamlı pozitif bir korelasyon, RÖT ile RÖT-RST farkı arasında istatistik olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir.

#### Sonuç

Çalışmalarda resüsitasyon eğitiminde simülasyonun kullanılması eğitim sonuçlarını iyileştirdiği, resüsitasyon yönergelerine daha iyi uyum sağlandığı gösterilmiştir. Yeni nesil bilgisayar destekli simülasyon maketinde asistanların görebilme ve uygulayarak yaptığı KPR eğitiminin bilgi düzeylerini geliştirmede etkin olduğu kanısındayız.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address:** E.S.Ö. / dreyupsabri@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 09.11.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.12.2023

**ORCID IDs of the authors:** E.S.Ö: 0000-0002-8070-0159; M.S.Ö: 0000-0003-0385-2308;

P.K: 0000-0002-6210-5962; B.K.: 0000-0001-8017-4665; F.A.S: 0000-0001-5772-6708;

P.K: 0000-0001-7784-1818

**Anahtar Kelimeler:** Eğitim, Kardiyopulmoner Resüsitasyon, Yeni Nesil Bilgisayar Destekli Simülasyon Maketi

## Abstract

### Objective

The use of simulation technology in cardiopulmonary resuscitation (CPR) applications and undergraduate and postgraduate medical education is increasing. We investigated the development of assistant doctors knowledge levels by using the new generation computer assisted simulation model (NGCASM) in resuscitation training, which is a part of continuing education.

### Material and Method

The training was attended by 192 assistant doctors from 21 departments. A total of 125 assistant doctors participated in the training. In groups of 10, CPR training was given for 2 hours with 3 trainers on 3 models in total. A 50-question true/false test was given to the participants before the training. It was evaluated over 100 points. In the 2-hour practice, assistant doctors performed resuscitation steps such as airway opening maneuvers, breathing, compression and defibrillation on the NGCASM. All assistant doctors performed resuscitation with the indicator showing the appropriate compression depth on the NGCASM tablet, indicating that effective compression was performed on the patient. All shockable and non-shockable rhythms were

displayed on the monitor of the model and advanced life support algorithm was applied by creating scenarios. After the training, the same true/false test was given to the participants. Initial and post-test comparisons were made according to gender, department and assistant doctors education year.

### Results

A significant difference was observed in the comparison of pre-resuscitation test (PreRT) and post-resuscitation test (PRT) scores. A statistically significant difference was observed between the PreRT and PRT scores of those who worked 0-1 year, 2-3 years, and more than 3 years. A statistically significant positive correlation was found between the PreRT and PRT scores and between the PRT and PreRT-PRT difference, and a statistically significant negative correlation was found between the PreRT and PreRT-PRT difference.

### Conclusion

Studies have shown that the use of simulation in resuscitation training improves training outcomes and better compliance with resuscitation guidelines. We believe that the CPR training performed by seeing and practicing by the assistant doctors in the new generation computer assisted simulation model is effective in improving their level of knowledge.

**Keywords:** Cardiopulmonary resuscitation, Education, New generation computer assisted simulation model

## Giriş

Kardiyak arrest mortalitesi çok yüksek bir klinik durumdur. Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) kurslarında, sağlık uzmanları kardiyak veya solunum durmasının yönetimi konusunda eğitilirler (1).

Hastalar, öğrencilerin ve asistanların kendileri üzerinde "pratik yaptığından" giderek daha fazla endişe duymaya başladıkça, eğitimciler müfredatı yeniden yapılandırarak, küçük grup oturumları geliştirerek ve bağımsız araştırmayı artırarak tıbbi simülasyon gibi yeni öğretim tekniklerini, KPR bilgi ve becerilerini güncellemek ve sürdürmek için önermiştir (2,3).

Yüksek kaliteli simülasyon maketi eğitimcilere, klinik senaryolar üretmesini sağlayarak, kardiyak arrest gibi yaşamsal durumları hastaya zarar vermeden öğrencilere pratik yapma fırsatını sağlar (4). Yüksek kaliteli simülasyon maketi kullanımı ile öğrencilerin eğitim

sonuçlarının iyileştiği ve KPR yönergelerine daha iyi uyum sağladıkları bulunmuştur (5).

Bu çalışmada yeni nesil bilgisayar destekli simülasyon maketi (YNBDSM) (Resim 1) kullanılarak yapılan KPR eğitiminin asistanların bilgi düzeyi üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.



**Resim 1:** Yeni Nesil Bilgisayar Destekli Simülasyon Maketi (YNBDSM)



SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ CPR KURSU SORULARI	
Aşağıdaki soruları doğru "D", yanlış "Y" şeklinde cevaplayınız. Süre 10 dk'dır.	
Ad- Soyad	
1. Hastane içi resüsitasyon uygulamasında;	
- 15 kardiyak kompresyon ve 2 kurtarıcı solunum oranı uygulanır.	
- Göğüs kompresyonları için eller sternumun sol tarafında kotarm üzerinde olmalıdır.	
- Kompresyon/relaksasyon süreleri birbirine eşit olmalıdır.	
- Kompresyon dakikada 100-120 atım oluşturacak şekilde uygulanır.	
- Kompresyon derinliği 10 cm olmalıdır.	
2. Hava yolunun değerlendirilmesinde;	
- Solunum durmuş hasta öncelikle emtibe edilmelidir.	
- Kafa ve boyun travmalarında "head tilt-chin lift" (baş geri-çene kaldırma) manevra uygulanır.	
- Hava yolu tıkanıklığının tanınması "bak, dinle, hisset" ile yapılır.	
- Hava yolu tıkanıklığının en sık nedeni dilin geriye kaçmasıdır.	
- Bilinci kapalı hasta eğer uygunsuz hasta yan çevrilmelidir.	
3. Üroloji servisinde 70 yaş erkek hasta kardiyak arrest olduğu gerekçesi ile çağırıldınız. Hastadan nabız alamıyorsunuz. Monitörize ettiğinizde ilk ritim asistoli gösteriyor. Buna göre;	
- Hemen kompresyona başlarsınız.	
- Şok uygulanır.	
- Emtibe etmeye çalışırız.	
- IV yol açarak 1 mg adrenalin uyguluyoruz.	
- Prekordiyal yumruk uyguluyoruz.	
4. Kardiyak ritim monitörize edildiğinde;	
- Asistoli düz bir çizgi olarak gözlenir.	
- İnce Ventriküler fibrilasyon asistoli gibi kabul edilir.	
- Ventriküler fibrilasyon varlığında şok uygulanır.	
- Ventriküler taşikardi varlığında şok uygulanır.	
- Elektriksel aktivite varlığında nabız kontrolüne gerek yoktur.	
5. Göğüs kompresyonu;	
- Nabız kontrolü için kısa bir ara verilebilir.	
- Hastayı havalandırmak için kesilmelidir.	
- Bilinci kapalı herhangi bir hastada başlatılmamalıdır.	
- İki meme başını birleştiren çizginin orta noktasında sternum üzerinden uygulanır.	
- Şok sonrası kompresyona başlama 10 sn'den kısa sürede olmalıdır.	
6. Nabızsız elektriksel aktivite (NEA) görüldüğünde;	
- Şok uygulanır.	
- 300 mg IV amiodaron verilir.	
- Nabız palpe edilemediği halde kardiyak elektriksel aktivitenin bulunması ile karakterizedir.	
- 1 mg IV adrenalin verilir.	
- 3 kez ard arda şok uygulanır.	
7. Yeşam desteği sonlandırma kararında;	
- 45 dk'lık resüsitasyon sonrası yanıt alınmıyorsa, sonlandırılmıdır.	
- Geri dödürülebilir nedenler yoksa, 20 dk asistoli varlığında, CPR sonlandırılabilir.	
- DNR kabul edilmişse hastanın doktoru ile karar verilererek sonlandırılabilir.	
- >90 yaş üstü hastalara CPR başlatılmamalıdır.	
- CPR sırasında herhangi bir anda nabız alınırsa, sonlandırılmamalıdır.	
8. Resüsitasyona bağladık ve hastayı monitörize ettik. VF ve nabızsız VT ritimlerinde;	
- Erten bir şekilde hastanın ve kendi güvenliği sağlayarak defibrilasyon uygulanır.	
- 3 dakikada bir 1 mg adrenalin uygulanır.	
- 3. Şok uygulandıktan sonra 1 mg adrenalin ve 300 mg amiodaron uygulanır.	
- Mümkünse göğüs kompresyonlarını uygulayan kişiyi 2 dakikada bir değiştirilmelidir.	
- 5. Şok sonrası 150 mg amiodaron ek doz uygulayabilmiz.	
9. Hastayı servis odasında hareketlessiz, solunum yokken bulduunuz;	
- Öncelikli olarak yardım çağırırız.	
- Solunum yolu suz acarak emtibe ve ambu ile hastayı havalandırmaya çalışırız.	
- Nabız yoksa kompresyon uygulanır.	
- Damaryolu açarak 3 dakikada bir 1 mg adrenalin uygulanır.	
- Hastayı monitörize ederek ritmine göre defibrilasyon uygulanır.	
10. CPR sırasında kullanılan ilaçlarla ilgili olarak;	
- Toplamda en fazla 3 mg atropin kullanılabilir.	
- Hastanın asidozu olduğu düşünülürse 5 ampul NaHCO3 iv puşe yapılmalıdır.	
- Amiodaron yoksa alternatif olarak lidokain iv 1 mg/kg uygulanabilir.	
- IV damaryolu erişimi olmadığı durumlarda adrenalin intratrakeal yolla verilebilir.	
- Adrenalinin toplam dozu 5 mg'ı geçmemelidir.	

Resim 2:  
Doğru / Yanlış Testi

## Gereç ve Yöntem

Kontrollü olmayan randomize çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (15.10.2020-152983) etik kurul onayı alınmıştır. Süleyman Demirel Üniversitesinde bulunan 21 klinikte çalışan 192 asistan doktor eğitim için bilgilendirildi. Bu asistan doktorlardan 125'i eğitime katıldı. Katılım sağlayan asistanlar anabilim dalları tarafından görevlendirilerek tarafımıza isimleri ulaştırıldı. Eğitime katılanlar 10 kişilik gruplara ayrıldı. Her eğitim süresinde 3 makette 3 eğitimci ile 2 saat süre ile KPR eğitimi uygulamalı olarak verildi. Eğitim öncesi katılımcılara Avrupa Resüsitasyon Konseyi Resüsitasyon Kılavuzları 2015 rehberinden hazırlanan sorular ile 50 soruluk doğru/yanlış testi (Resim 2) yapıldı (6). Test sonuçları 100 puan üzerinden değerlendirildi. 2 saatlik uygulamada asistanlar birbir YNBDSM üzerinde Resüsitasyon kılavuzunda yer alan havayolu açma manevraları, solunum, kompresyon ve defibrilasyon gibi kardiyopulmoner resüsitasyon aşamalarını uyguladı. Tüm asistanlar YNBDSM tabletinde uygun kompresyon derinliğini gösteren gösterge ile hastaya etkin kompresyon yapıldığı anlaşılacak göğüs kompresyonlarını uyguladı. Maketin monitöründe şoklanabilir ve şoklanamaz tüm ritimler gösterilerek, senaryolar oluşturularak ileri yaşam desteği algoritması uygulandı. Eğitim sonrası katılımcılara öncesinde uygulanan testin aynısı son test olarak yeniden yaptırıldı. İlk ve son test karşılaştırması cinsiyet, klinik ve asistan eğitim yıllarına göre yapıldı.

## İstatistiksel Analiz

Resüsitasyon eğitiminin etkinliğinin, öncesi ve son-

rası yapılan testlerle değerlendirildiği bu çalışmanın örnek genişliğini hesaplamada, her değişken için power (testin gücü) en az %80 ve 1. tip hata %5 alınarak belirlenmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.24) istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ( $n>50$ ) ve Skewness-Kurtosis testleri ile değerlendirilmiş ve ölçümler normal dağıldığından dolayı parametrik testler uygulanmıştır. Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum, maksimum; kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlere göre "test puanlarının" karşılaştırılmasında Bağımsız T-testi veya Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) hesaplanmış; Resüsitasyon öncesi ve sonrası test puanlarının karşılaştırılmasında ise Eşleştirilmiş (Paired) T-testi kullanılmıştır. Toplam puanlar arası ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi ( $\alpha$ ) %5 olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Eğitime katılan 125 asistanın cinsiyet ve bölüm tanımlaması Tablo 1'de verilmiştir. Resüsitasyon öncesi test (RÖT) ve resüsitasyon sonrası test (RST) puanlarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p<0,001$ ) (Tablo 2). Cinsiyet ve bölümün RÖT, RST ve RÖT-RST puanı farkı üzerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Resüsitasyon öncesi ve sonrası test puanların karşılaştırıldığında 0-1 yıl çalışanlarda, 2-3 yıl çalışanlarda ve 3 yıldan fazla çalışan-

Tablo 1 Asistanların cinsiyet ve bölüm tanımlaması

		N	%
Cinsiyet	Kadın	65	52
	Erkek	60	48
Bölüm	Aile Hekimliği	8	6,4
	Çocuk Cerrahisi	2	1,6
	Çocuk Psikiyatrisi	5	4,0
	Dermatoloji	2	1,6
	Enfeksiyon Hast.	4	3,2
	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	6	4,8
	Genel Cerrahi	7	5,6
	Göğüs Hast.	1	0,8
	Göz Hast.	6	4,8
	İç Hast.	31	24,8
	Kadın Doğum	9	7,2
	Kulak Burun Boğaz	4	3,2
	Kalp ve Damar Cerrahisi	2	1,6
	Nöroloji	7	5,6
	Ortopedi	9	7,2
	Plastik Cerrahi	2	1,6
	Psikiyatri	11	8,8
	Radyoloji	4	3,2
	Spor Hekimliği	4	3,2
	Üroloji	1	0,8
Bölüm	Dahili Tıp Bilimleri	83	66,4
	Cerrahi Tıp Bilimleri	42	33,6

larda RÖT ve RST puanları arasında istatistik olarak anlamlı bir değişim gözlenmiş ( $p<0,001$ ), RST puanlarında önemli bir artış sağlanmıştır (Tablo 3). Çalışma yılına göre test puanlarının karşılaştırma sonuçlarına bakıldığında RÖT puanında, çalışma yılına göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ( $p>0,05$ ). RST puanında, çalışma yılına göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ( $p>0,05$ ). RÖT-RST farkına bakıldığında çalışma yılına göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4). RÖT ile RST puanları arasında istatistik olarak anlamlı pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ( $p<0,05$ ) ve bu ilişkinin derecesi %30,2'dir. RST ile RÖT-RST farkı arasında istatistik olarak anlamlı pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ( $p<0,05$ ) ve bu iliş-

kinin derecesi %29,1'dir. RÖT ile RÖT-RST farkı arasında istatistik olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ) ve bu ilişkinin derecesi %82,4'dir (Tablo 5).

### Tartışma

KPR eğitimleri pek çok sağlık çalışanları için bilinmesi gereken bir konudur. Uygulayıcıların çoğu bu eğitimi alsa bile uygulama olmayan eğitimlerin etkinliği daha düşüktür. Yüksek kaliteli simülasyon maketi kullanarak yaptığımız KPR eğitimi ile asistanların daha etkin ve kaliteli KPR becerileri edindiğini ve KPR uygulamaları hakkında bilgi düzeylerinin arttığını gözlemledik.

Tablo 2

Resüsitasyon öncesi test (RÖT) ve resüsitasyon sonrası test (RST) puanlarının karşılaştırılması

			N	Mean	Std	*p
Cinsiyet	Kadın	RÖT	65	74,52	8,89	< 0,001
		RST	65	89,44	4,75	
	Erkek	RÖT	60	74,86	7,13	< 0,001
		RST	60	88,50	4,78	
Bölüm	Dahili Bilimler	RÖT	83	74,16	8,34	< 0,001
		RST	83	88,91	4,82	
	Cerrahi Bilimler	RÖT	42	75,71	7,46	< 0,001
		RST	42	89,14	4,71	
Genel	RÖT	125	74,68	8,06	< 0,001	
	RST	125	88,99	4,76		

RÖT: Resüsitasyon öncesi test, RST: Resüsitasyon sonrası test, \*Eşleştirilmiş (paired) T-testi

Tablo 3

Asistanların çalışma yılına göre RÖT ve RST puanlarının karşılaştırılması

		N	Mean	Std	*p
0 - 1 yıl	RÖT	30	76,86	8,04	< 0,001
	RST	30	89,53	4,74	
2 - 3 yıl	RÖT	64	74,53	7,80	< 0,001
	RST	64	89,25	4,82	
3 yıl <	RÖT	31	72,90	8,37	< 0,001
	RST	31	87,93	4,66	

RÖT: Resüsitasyon öncesi test, RST: Resüsitasyon sonrası test, \*Eşleştirilmiş (paired) T-testi

Hastalarla iletişim halinde olan özellikle hemşire, doktor, acil tıp teknisyeni gibi sağlık çalışanları KPR yapmak zorunda kalabilirler. Hemşireler üzerine yapılan KPR eğitimlerinin etkinliği artırdığı gösterilmiş ancak aralıklı tekrar edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (7-9). Çalışmamız tüm hastanedeki asistan doktorlar üzerine yapılmış bir çalışmadır. Diğer çalışmalara benzer olarak eğitim öncesi asistan doktorların KPR üzerine bilgi ve becerilerinin eksik olduğunu ve eğitim sonrası anlamlı olarak bilgi düzeylerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Kardiyak arrest gelişen hastalarda tecrübeli, istekli ve eğitilmiş bir uygulayıcı sağ kalım için oldukça önemli bir unsurdur. Güncellenen kılavuzlarda bu durum her de-

fasında vurgulanmış olsa da bu her zaman mümkün olmayabilir (10).

Kardiyak arrest hastane içi veya hastane dışında spontan dolaşımın durması olarak tanımlanan bir klinik durumdur. Mortalitesi yüksek bu durum nedenle ilişkili olarak doğru ve zamanında yapılan KPR hastanın mortalite ve morbiditesini etkileyen en önemli müdahaledir. Kardiyak arrest olmuş hastada sağ kalım geri döndürülebilir nedenlerin, kardiyak arrestin geliştiği ortamdaki KPR yapan kişilerin başarısı ile değişir. Çalışmalarda KPR yapan eğiticinin eğitiminin önemi vurgulanmıştır. Sağlık çalışanı olmasa da halktan katılımcılarında eğitimleri hastaların sağ kalımlarında oldukça önemlidir. Çalışmalarda uygulanan eğitimle-

Tablo 4 Çalışma yılına göre test puanlarının karşılaştırılması

		N	Mean	Std	*p
RÖT	0 - 1	30	76,86	8,04	0,155
	2 - 3	64	74,53	7,80	
	3 <	31	72,90	8,37	
	Toplam	125	74,68	8,06	
RST	0 - 1	30	89,53	4,74	0,354
	2 - 3	64	89,25	4,82	
	3 <	31	87,93	4,66	
	Toplam	125	88,99	4,76	
RÖT - RST farkı	0 - 1	30	12,66	8,02	0,437
	2 - 3	64	14,71	7,61	
	3 <	31	15,03	8,91	
	Toplam	125	14,30	8,03	

RÖT: Resüsitasyon öncesi test, RST: Resüsitasyon sonrası test, \*Tek yönlü Varyans (ANOVA) analizi

Tablo 5 Testler arası korelasyon analizi

		RÖT	RST
RST	r	0,302**	1
RÖT - RST farkı	r	-0,824**	0,291**

RÖT: Resüsitasyon öncesi test, RST: Resüsitasyon sonrası test, \*p<0,05, \*\*p<0,01, r: Pearson korelasyon katsayısı

rin ve aralıklı olarak bu eğitimlerin tekrar edilmesinin önemi vurgulanmıştır. Yine yapan uygulayıcıların tecrübeleri, eğitim düzeyleri, kardiyak arrest olan hasta ile daha önce karşılaşma oranlarının KPR kalitesini etkilediği gösterilmiştir (11-14).

Simülasyon temelli eğitim, gerçek hastaları tehlikeye atmadan, simüle edilmiş gerçek-yaşam ortamında öğrencilere birbirleriyle hedef odaklı bir şekilde etkileşimde bulunma fırsatı sağlayan öğrenenin aktif olduğu bir eğitim yöntemidir. Yüksek kaliteli simülasyon öğrencilere güvenli çevre koşullarında interaktif öğrenme deneyimi sağlamaktadır (4).

Langdorf ve ark. çalışmasında geleneksel KPR eğitimine yüksek kaliteli simülasyon içeren KPR eğitiminin eklenmesi, KPR ve defibrilasyona kadar geçen

süreyi azaltır ve resüsitasyon sırasındaki performansı artırır. Yüksek kaliteli simülasyon, artan maliyete rağmen, geleneksel KPR eğitimine faydalı ve etkili bir yardımcı olduğu sonucuna varılmış (15). Yüksek kaliteli simülasyon, daha uzman resüsitatörlerin eğitiminde ve daha karmaşık kalp durması senaryolarının öğretilmesinde düşük kaliteli veya statik simülasyona göre bir fayda sağlayabilir (5). Çalışmamızda yüksek kaliteli simülasyon maketi kullanarak ve ön test-son test yaparak asistanların gerçek hastaya zarar verme gerginliğini hissetmeden interaktif bir şekilde uyguladıkları için performanslarının ve bilgi düzeylerinin arttığını gördük.

Yüksek kalitede kompresyon (hızı ve derinliği) uygulamak her zaman kolay değildir. Fakat başarılı bir KPR için temel ve çok önemli bir unsurdur. Teorik

uygulamaların yanısıra yapılan simülasyon temelli maket eğitimleri kompresyon hızı ve derinliğini yani etkinliğini ölçebildiği için uygulayıcıya doğru kompresyon yapmayı öğrenme imkânı sunar. Gerçek hastalar üzerinde bu ölçüm mümkün olmadığı için simülasyon maketi ile yapılacak eğitimlerin yararlı olacağı çalışmalarında gösterilmiştir (16,17). Maketimizin bağlı olduğu tablette doğru hız ve derinlikte kompresyon yaptığımızı gösteren monitörün olması katılımcıların öğrenme isteğini artırdığını ve kompresyonu rehberle daha uygun yaptıklarını gözlemledik.

Yenidoğan resusitasyonunun simülasyon eğitimi ile yapıldığı 15 çalışmayı derleyen bir metaanalizde eğitimden hemen sonra hem resüsitasyon bilgisinde hem de beceri performansında gelişmeler olduğu gösterilmiş ancak bunun ne kadar süre etkin olacağı bu faydalar gerçek yaşam durumlarına aktarılması ile ilgili şüpheler bulunmaktadır (18). Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer olsa da yetişkin hasta maketi üzerinde simülasyon yapılmıştır. Çalışmamızda eğitimin faydalı olduğunu göstermekte çalışmalara benzer olarak gerçek hastada etkinliği konusunda net bir bilginiz bulunmamaktadır. Ancak aralıklı olarak aynı uygulayıcılar ile olan eğitim sıklığının artırılması faydalı olabilir. Yenidoğanda yapılan bir çalışmada yüksek kaliteli simülatör teknolojisi, yenidoğan resüsitasyon eğitiminin geleneksel yöntemden daha üstün olmadığı gösterilmiştir (19). Çalışmamızda simülasyon yöntemi ile eğitimin faydalarını gösterdik ancak başka bir yöntem kullanmadığımız için geleneksel yöntemlerle karşılaştırmadık. Bunlarda çalışmamızın sınırlılıkları oluşturmuştur.

Sonuç olarak kardiyopulmoner resusitasyon bir hekimin mutlaka doğru bilmesi ve uygulaması gereken bir durumdur. Yüksek kaliteli simülasyon maketi kullanarak yaptığımız asistan eğitimi ile asistanların KPR uygulamaları hakkındaki bilgi düzeylerinin arttığını, uygulama sırasında da KPR yönergelerine daha iyi uyum sağlayarak, KPR kalitesinin ve etkinliğinin arttığını gözlemledik. Yüksek kaliteli simülasyon maketleri ile yapılacak olan düzenli eğitimlerle hem KPR kalitesinin hem de etkinliğinin artırılabilceği düşünülmektedir.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların beyan edecekleri herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Etik Onay

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (15.10.2020-152983) etik kurul onayı alınmıştır. Araştırma "Helsinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır.

#### Bilgilendirilmiş Onam

Araştırmaya dahil edilen tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlanması için yazılı izin alınmıştır.

#### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir özel hibe almamıştır.

#### Veri ve Materyallerin Kullanılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

#### Yazar Katkıları

ESÖ, PK: Kavramsallaştırma; Veri Düzenleme; Biçimsel Analiz; Araştırma; Metodoloji; Doğrulama; Görselleştirme; Yazım-Orijinal Taslak.

ESÖ, MSÖ, BK: Kavramsallaştırma; Biçimsel Analiz; Fon Temini; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynaklar; Süpervizyon; Doğrulama; Yazım-İnceleme Ve Düzenleme.

FAS, MSÖ: Araştırma; Doğrulama; Yazım-Orijinal Taslak.

PK, PK: Biçimsel Analiz; Araştırma; Görselleştirme; Yazım-Orijinal Taslak.

PK, ESÖ: Gözetim; Yazım-İnceleme Ve Düzenleme.

#### Kaynaklar

- Chalkias A, Antoniou P, Xanthos T. Education in resuscitation: The need for a new teaching method. *Am J Emerg Med* 2017;35(2):370-371. doi: 10.1016/j.ajem.2016.11.028.
- Okuda Y, Bryson EO, DeMaria S, Jacobson L, Quinones J, Shen B, Levine AI. The utility of simulation in medical education: What is the evidence? *Mount Sinai Journal of Medicine* 2009;76: 330-343.
- Cheng A, Magid DJ, Auerbach M, et al. Part 6: Resuscitation Education Science: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2020;142:551-579.
- Taş D, Akyol A. Kardiyopulmoner resüsitasyon eğitiminde yeni eğilim: Yüksek güvenilirlikli simülasyon. *Journal of Cardiovascular Nursing* 2017;8(17):100-108.
- Conlon LW, Rodgers DL, Shofer FS, Lipschik GY. Impact of levels of simulation fidelity on training of interns in ACLS. *Hospital Practice* 2014; 42(4): 135-141.
- Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;93: 1-80.
- Hamilton R. Nurses' knowledge and skill retention following cardiopulmonary resuscitation training: a review of the literature. *J Adv Nurs* 2005;51(3):288-97. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03491.x.
- Sok SR, Kim JA, Lee Y, Cho Y. Effects of a simulation-based cpr training program on knowledge, performance, and stress in clinical nurses. *J Contin Educ Nurs* 2020;51(5):225-232. doi: 10.3928/00220124-20200415-07.

9. Onan A, Simsek N, Elcin M, Turan S, Erbil B, Deniz KZ. A review of simulation-enhanced, team-based cardiopulmonary resuscitation training for undergraduate students. *Nurse Education in Practice* 2017;27:134-143.
10. Soar J, Monsieurs KG, Ballance JH, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 9. Principles of education in resuscitation. *Resuscitation*. 2010;81(10):1434-44. doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.08.014.
11. Soar J. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support [Internet]. [www.cprguidelines.eu](http://www.cprguidelines.eu). 2021. [cited April 2021]. Available from: <https://www.cprguidelines.eu/assets/guidelines/RESUS-8903-ALS.pdf>
12. Greif R, Bhanji F, Bigham BL, et al. Education, implementation, and teams: 2020 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2020;142(16):222-283.
13. Bray J, Nehme Z, Nguyen A, et al. Education implementation teams task force of the international liaison committee on resuscitation. A systematic review of the impact of emergency medical service practitioner experience and exposure to out of hospital cardiac arrest on patient outcomes. *Resuscitation* 2020;155:134-142. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.07.025.
14. Meaney PA, Bobrow BJ, Mancini ME, et al. CPR quality summit investigators, the american heart association emergency cardiovascular care committee, and the council on cardiopulmonary, critical care, perioperative and resuscitation. Cardiopulmonary resuscitation quality: [corrected] improving cardiac resuscitation outcomes both inside and outside the hospital: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;23:128(4):417-35. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829d8654.
15. Langdorf MI, Strom SL, Yang L, et al. High fidelity simulation enhances ACLS training. *Teaching and Learning in Medicine* 2014;26(3):266-273.
16. Smereka J, Szarpak L, Czekajlo M, et al. The TrueCPR device in the process of teaching cardiopulmonary resuscitation: A randomized simulation trial. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(27):e15995. doi: 10.1097/MD.00000000000015995.
17. Abelairas-Gómez C, Barcala-Furelos R, Szarpak Ł, et al. The effect of strength training on quality of prolonged basic cardiopulmonary resuscitation. *Kardiol Pol* 2017;75(1):21-27. doi: 10.5603/KP.a2016.0165.
18. Huang J, Tang Y, Tang J, et al. Educational efficacy of high-fidelity simulation in neonatal resuscitation training: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Educ* 2019;29;19(1):323. doi: 10.1186/s12909-019-1763-z.
19. Finan E, Bismilla Z, Whyte HE, et al. High-fidelity simulator technology may not be superior to traditional low-fidelity equipment for neonatal resuscitation training. *J Perinatol* 2012;32(4):287-92. doi: 10.1038/jp.2011.96.



## THE EFFECT OF VOLUME STATUS ON QUALITY OF LIFE, ANXIETY, DEPRESSION AND SLEEP QUALITY IN HEMODIALYSIS PATIENTS

HEMODİYALİZ HASTALARINDA VOLÜM DURUMUNUN YAŞAM KALİTESİ, ANKSİYETE, DEPRESYON VE UYKU KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Selma Özlem ÇELİKDELEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Konya, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Çelikdelen SÖ. The Effect of Volume Status on Quality of Life, Anxiety, Depression and Sleep Quality in Hemodialysis Patients. Med J SDU 2024; 31(1): 71-79.

### Öz

#### Amaç

Çalışmada hemodiyalize girmekte olan hastaların biyoimpedans yöntemi ile volüm durumlarının belirlenmesi ve volüm durumunun hastaların yaşam kalitesi, anksiyete, depresyon ve uyku kalitesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

#### Gereç ve Yöntem

Kesitsel olarak planlanan çalışmaya 2016 Yılı Mart Ayı'nda Hemodiyaliz Ünitesinde hemodiyalize girmekte olan toplam 100 hasta alındı. Hastaların volüm durumunu belirlemek için, hafta ortası hemodiyaliz seansları öncesinde vücut kompozisyon monitörü ile biyoelektriksel impedans analizi (BİA) yapıldı. Hastaların yaşam kaliteleri SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile, uyku kalitesi Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) kullanılarak, depresyon taramaları Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), anksiyete taramaları Beck Anksiyete Ölçeği ile değerlendirildi. Hastalar BİA parametrelerinden hücre dışı sıvı/ total vücut sıvısı (HDS/TVS) oranlarına göre üç gruba ayrıldı. Grup1; <25 persentil (HDS/TVS<0,426 Lt, n=24), grup 2; 25-50 persentil (HDS/TVS: 0,426-0,438 Lt, n=37), grup 3; 50-75 per-

sentil (HDS/TVS: 0,438-0,481 Lt, n=39). İstatistiksel analizler üç grup üzerinden yapıldı.

#### Bulgular

Kadın cinsiyette, yalnız yaşayan ve eğitim seviyesi düşük olan hastalarda HDS/TVS oranları yüksek bulundu. HDS/TVS oranı arttıkça, yaşam kalitesi komponentlerinden; fiziksel komponent (p=0,01) ve mental komponentte (p=0,02) bozulma olduğu; fiziksel komponent bileşenlerinden; fiziksel fonksiyon (p<0,001), fiziksel rol güçlüğü (p=0,03), genel sağlık algısında (p=0,03) azalma, mental komponent bileşenlerinden; mental sağlık (p=0,01), sosyal fonksiyon (p<0,001) ve vitalite (p=0,01) alanlarında bozulma olduğu görüldü. Tüm hastalarda depresyon oranı %40, gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde depresyon oranı grup 1'de %25, grup 2'de %43 ve grup 3'de %45 olarak tespit edildi. HDS/TVS oranı arttıkça, depresyon skorlarında istatistiksel anlamlı olmayan bir artış izlendi. Çalışmaya alınan hastaların tamamında PUKİ total skoru 5'in üstünde saptandı.

#### Sonuç

Çalışma sonucunda, HD hastalarında HDS/TVS oranı arttıkça, yaşam kalitesinin azaldığı, depresyon ve ank-

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address:** S.Ö.Ç. / drozlemkoc@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 06.12.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.01.2024

**ORCID IDs of the authors:** S.Ö.Ç: 0009-0000-8546-0070

siyete bulgularının arttığı, uyku kalitesinin bozulduğu, uyku veriminin azaldığı ve uyku süresinin kısaldığını saptadık. Tüm bu faktörlerin, hastaların morbidite ve sağkalımına etkisi göz önüne alındığında, HD hastalarında volüm kontrolü ve kuru ağırlık tespiti önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Biyoimpedans, Depresyon, Hemodiyaliz, Uyku Kalitesi, Yaşam Kalitesi

## Abstract

### Objectives

To determine the volume status of patients undergoing hemodialysis using the bioimpedance method and to investigate the relationship of volume status with the patients' quality of life, anxiety, depression, and sleep quality.

### Material and Method

This cross-sectional study included a total of 100 patients undergoing hemodialysis at the Hemodialysis Unit in March 2016. The volume status of the patients was determined using bioelectrical impedance analysis (BIA) performed with a body composition monitor before their mid-week hemodialysis sessions. The quality of life was evaluated using the 36-item Short Form Survey, sleep quality was assessed using the Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), depression screening was performed with the Beck Depression Inventory, and anxiety screening was undertaken with the Beck Anxiety Inventory. The patients were divided into three groups according to the extracellular fluid/total body fluid (ECF/TBF) ratio, which is one of the BIA parameters: Group 1, <25th percentile (ECF/TBF<0.426 L, n=24); Group 2, 25-50th percentile

(ECF/TBF: 0.426-0.438 L, n=37); and Group 3, 50-75th percentile (ECF/TBF: 0.438-0.481 L, n=39). Statistical analyses were performed for the three groups.

### Results

The ECF/TBF ratio was found to be higher in female patients, individuals who lived alone, and those with a low educational level. As the ECF/TBF ratio increased, there was a deterioration in the physical and mental components of quality of life, including physical functioning (p<0.001), physical role difficulties (p=0.03), general health perceptions (p=0.03), mental component (p=0.02), mental health (p=0.01), social functioning (p<0.001), and vitality (p=0.01). The rate of depression was 40% in all patients, 25% in Group 1, 43% in Group 2, and 45% in Group 3. As the ECF/TBF ratio increased, a statistically non-significant increase was observed in depression scores. The PSQI total score was found to be above 5 in all patients included in the study.

### Conclusion

It was determined that as the ECF/TBF ratio increased in hemodialysis patients, the quality of life decreased, depression and anxiety symptoms increased, sleep quality deteriorated, sleep efficiency decreased, and sleep duration was shortened. Considering the impact of all these factors on patients' morbidity and survival, it is important to determine volume status and dry weight in patients undergoing hemodialysis.

**Keywords:** Bioimpedance, Depression, Hemodialysis, Sleep Quality, Quality Of Life.

## Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a prevalent public health issue that affects a substantial population of over than 750 million individuals across the world (1,2). In 2020, end-stage renal disease (ESRD) that requires renal replacement therapy was found to have a point prevalence of 996.8 per million population in Turkey (3). ESRD has a significant share in healthcare expenditures due to the high cost of treatment. In this context, there has been an increased pace of research focused on factors affecting the prognosis of patients with ESRD receiving renal replacement therapy. It is crucial to prioritize treatment approaches targeting the elimination of elements that adversely affect the quality of life (QoL) of patients. ESRD

treatment primarily aims at extending the lifespan of patients as well as keeping their standard of living at an optimal level.

Hemodialysis is one of the renal replacement therapy methods applied in the management of ESRD. However, the process of hemodialysis seriously affects the patient's life in terms of both physical and psychological aspects. To ensure the appropriate and systemic treatment of CKD, it is very important to determine health-related QoL (HRQoL), anxiety, and depression among these patients (4). Within this particular context, many studies have been conducted to investigate QoL, anxiety, depression and sleep quality in hemodialysis patients and explore the associated factors. In the conducted studies, the SF36



quality of life scale, Beck Anxiety and Depression Scales and Pittsburgh Sleep Quality Index were used to determine these psychiatric conditions.

The SF36 form, used for assessing QoL, developed by the 'medical outcomes study' and its Turkish validity and reliability have been demonstrated by Koçyiğit et al. (5). The scala consists of 8 dimensions: physical functioning, physical role limitations, vitality, general health, pain, emotional role limitations, social functioning and mental health. The arithmetic average of the first five dimensions yields the Physical Component Score (PCS), while the average of the last dimensions produces the Mental Component Score (MCS). Each scale is scored between 0 and 100, with higher scores indicating better QoL during the assessment (6).

The Pittsburg Sleep Quality Index enables the quantitative measurement of sleep quality, facilitating the identification of good and poor sleep. Developed by Buysse et al. in 1989, the reliability and validity of PSQI in Turkey were studied by Agargün et al. in 1996 (7,8). PSQI comprises 7 components: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medication and daytime dysfunction. A higher total scale score indicates poorer sleep quality and a total PSQI score of 5 or above is considered indicative of poor sleep quality (9).

The Beck Depression Inventory, developed by Beck et al. in 1961, underwent validity and reliability studies in Turkey by Tegin and Hisli. It is a self-assessment scale consisting of 21 items, each scored between 0 and 3. The highest total score attainable on the scale is 63. In Turkish populations a score of 15 or higher is considered indicative depression (10).

The Beck Anxiety Inventory developed by Beck et al. in 1988, underwent reliability and validity studies in Turkey by Ulusoy et al. It is a scale that queries subjective anxiety and physical symptoms. The scale consisting of 21 items is scored ranging from 0 to 3. The score range is 0 to 63. The higher total score obtained from the scale the more severe the individuals experienced anxiety (11).

Another important problem for patients undergoing hemodialysis is overhydration (12). It is common in hemodialysis patients and stands out as a significant contributor to mortality rates. In hemodialysis patients, ideal dry weight refers to the body weight closest to the optimal hydration state, where hypovolemia and hypervolemia symptoms are not observed after

hemodialysis. Dry weight is one of the basic concepts in hemodialysis and is essential for achieving adequate dialysis outcomes. However, the determination of the ultrafiltration volume, i.e., quantity of excess fluid, which must be eliminated during every hemodialysis session remains a clinical problem. Currently, the dry weight of hemodialysis patients is determined using traditional methods that are not always able to provide an accurate measurement. Various methods have been devised to accurately assess dry weight among patients undergoing hemodialysis, including echocardiographic measurements, determination of the diameter of the inferior vena cava and the level of natriuretic peptide, and bioelectrical impedance analysis (BIA) (13,14).

Numerous studies have shown that many hemodialysis patients who are clinically considered euvolemic are actually hypervolemic when evaluated by BIA (14-16). The body composition monitor is a device that easily and objectively determines patients body composition and volume status using the bioimpedance method. Measurements are taken at 50 different frequencies within the range of 5 to 1000 kHz with the body composition monitor to calculate the electrical resistance of body fluids. Using BIA, extracellular fluid (ECF) can be estimated from the total body fluid (TBF) content. It is known that ECF also reflects hypervolemia (17). In addition, it has been shown that ECF/TBF, ECF/total body weight, and ECF percentage indicate volume load in a similar manner (17,18). It has also been reported that comorbidities have a significant association with the ECF/TBF ratio among hemodialysis patients.

The aim of this study was to investigate the volume status of patients undergoing hemodialysis using the BIA method and to investigate the relationship of volume status with the patients' QoL, anxiety, depression, and sleep quality.

## Material and Method

This cross-sectionally designed study included 100 patients undergoing hemodialysis at the Hemodialysis Unit in March 2016. The study assessed the eligibility of patients aged 18 to 75 years who had been undergoing hemodialysis for four hours a day for three days a week for at least three months. Other eligibility criteria included a Kt/V value of more than 1.4, where K represents the dialyzer clearance of urea, t represents the treatment duration, and V represents the volume of urea distribution. Excluded from the study were patients who did not agree to participate; those with a heart valve prosthesis or pacemaker; those who

had limb amputation, active infection, or malignancy; those who had undergone cardiac revascularization within the last six months; and those who had signs of acute decompensated heart failure.

The patients' age and gender, hemodialysis duration, place of residence, marital and educational status, occupation, the presence of comorbidities, and a history of psychiatric illnesses were obtained and recorded by the researcher. The weight and height of the patients were measured before the mid-week dialysis session. The body mass index (BMI), expressed in kilograms per square meter (kg/m<sup>2</sup>), was calculated by dividing the body weight in kg by the square of their height in m. The volume status of the patients was determined with a body composition monitor. Bioelectrical impedance analysis indices were measured using a bioimpedance device (Bodystat Quadscan 4000) that utilizes a constant 50 kHz frequency current. Each patient underwent BIA before the mid-week hemodialysis session. Measurements were performed while the patients were in a supine position. The electrodes were placed on the extremities where the patients did not have a fistula or catheter. The electrodes were placed on the dorsal aspect of the wrist in the upper extremity and the anterior aspect of the ankle in the lower extremity. Using BIA, total body weight, total body water, ECF, intracellular fluid, total body fat, and lean body mass were measured at the time of entering dialysis.

The 36-item Short Form Survey (SF-36) was used to assess the patients' QoL, and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was employed to measure their sleep quality. The Beck inventories were administered to perform anxiety and depression screenings, respectively. The researcher administered these scales to the patients. The scoring and assessment of the scales were undertaken according to their respective evaluation instructions (5,8,10,11).

According to the ECF/TBF percentiles determined by BIA, the following three groups were formed: Group 1, <25th percentile (ECF/TBF < 0.426 L, n=24); Group 2, 25-50th percentile (ECF/TBF: 0.426-0.438 L, n=37); and Group 3, 50-75th percentile (ECF/TBF: 0.438-0.481 L, n=39). Statistical analyses and comparisons were performed for the three groups.

The Ethics Committee of Selcuk University Faculty of Medicine granted approval for this clinical research on March 31, 2015, with the decision number 2015/7.

### Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences

version 22.0 was used to perform the statistical analysis of the data obtained. Data were expressed as mean ( $\pm$  standard deviation) or median (min-max) values. The comparison of categorical data between groups was undertaken using the chi-square statistic. Parameters conforming to a normal distribution were compared with the analysis of variance test, and their subgroup analyses were undertaken with the post-hoc Tukey test. Parameters that did not comply with a normal distribution were analyzed with the Kruskal-Wallis test, and their subgroups were analyzed using the Mann-Whitney-U test. The statistically significant levels was accepted as  $p < 0.05$ . In the examination of correlations, the Pearson test was used for variables with a normal distribution and the Spearman test for those that did not comply with a normal distribution. Multivariate regression analysis (independent variables: age, gender, BDI score, PSQI score, marital status, educational level, and renal replacement therapy duration) was undertaken to determine the factors independently associated with the SF-36 component scores.

### Results

The study included 100 individuals diagnosed with ESRD aged 18 to 75 years who had been undergoing hemodialysis treatment for a minimum duration of three months. Sixty of these patients were male (60%), and 40 were female (40%). The patients' average age was calculated as  $60 \pm 10.7$  years, and their average BMI as  $27 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup>. Seventy-three patients were married, 24 patients were widowed, and three patients were single. Fifteen patients were illiterate. Fifty-three patients had no comorbidities, while 23 patients had hypertension and 24 had diabetes. A history of psychiatric illness was present in 14 patients, of whom 13 had also received antidepressant treatment due to depression.

Gender distribution significantly differed between the three groups (Group 1 vs. Group 2 and Group 2 vs. Group 3;  $p < 0.0001$  for both). Thirty-five of the 40 female patients were in Group 3. The ECF/TBF ratio of women was higher than that of men.

The marital status of the patients significantly differed between the groups ( $p = 0.036$ ). The difference between Group 1 and Group 3 in relation to marital status was statistically significant ( $p = 0.04$ ). The number of widowed patients was statistically significantly greater in Group 3 when compared to the remaining groups ( $p = 0.036$ ). The ECF/TBF ratio was higher among patients living alone than among those who did not live alone.

Significant differences were also observed in the educational level of the groups ( $p < 0.001$ ). Thirteen of the 15 illiterate patients were in Group 3. The ECF/TBF ratio exhibited a greater value in patients with a lower educational level, and this was at a statistically significant level.

The comparison of the patient groups according to QoL revealed statistically significant differences concerning the physical ( $p = 0.01$ ) and mental ( $p = 0.02$ ) component scores, as well as the domains constituting these components. The scores of Group

1 were significantly higher than when compared to Group 2 and Group 3. It was also observed that as the ECF/TBF ratio increased, these scores decreased, and the QoL deteriorated (Table-1).

In the correlation analysis of the ECF/TBF ratio and SF-36 scores, ECF/TBF was negatively correlated with the physical functioning score ( $r=-0.201$ ,  $p=0.045$ ) and negatively correlated with the physical role difficulties score ( $r=-0.225$ ,  $p=0.025$ ). As the ECF/TBF increased, there was a decrease in physical functioning and an increase in physical role difficulties.

Table 1

Quality of life (36-item Short Form) scale scores of the patient groups

	Group 1 (<25 <sup>th</sup> percentile)	Group 2 (25-50 <sup>th</sup> percentile)	Group 3 (>50 <sup>th</sup> percentile)	p
Physical component score	44.9 ± 11.2	36.2 ± 12.7	37.5 ± 11.4	0.01
Bodily pain	54.9 ± 10.9	49.1 ± 12.5	52.4 ± 10.8	0.15
Physical functioning	46.7 ± 12.4	34.9 ± 14.5	38.5 ± 13.7	0.01
Physical role difficulties	42.9 ± 13.8	35.4 ± 11.5	36.1 ± 11.8	0.05
General health perceptions	41.6 ± 10.5	36.2 ± 11.7	36.1 ± 10.7	0.11
Mental component score	45.1 ± 10.8	40.3 ± 9.4	44.0 ± 10.3	0.14
Mental health	46.4 ± 11.0	40.8 ± 11.1	44.2 ± 11.7	0.14
Emotional role functioning	43.8 ± 16.4	38.7 ± 14.3	42.6 ± 13.4	0.22
Social functioning	43.5 ± 10.9	34.1 ± 12.3	39.3 ± 11.4	<0.001
Vitality	46.1 ± 9.2	40.0 ± 9.9	40.9 ± 10.5	0.05

Physical component: Group 1 vs. Group 2,  $p = 0.01$ ; Group 1 vs. Group 3;  $p = 0.01$ , physical functioning: Group 1 vs. Group 2,  $p < 0.001$ ; Group 1 vs. Group 3;  $p = 0.02$ , physical role difficulties: Group 1 vs. Group 2,  $p = 0.03$ ; Group 1 vs. Group 3;  $p = 0.03$ , general health perceptions: Group 1 vs. Group 2,  $p = 0.03$ ; Group 1 vs. Group 3,  $p = 0.02$ , mental component: Group 1 vs. Group 2,  $p = 0.02$ , mental health: Group 1 vs. Group 2,  $p = 0.01$ , social functioning: Group 1 vs. Group 2,  $p < 0.001$ , vitality: Group 1 vs. Group 2,  $p = 0.01$ ; Group 1 vs. Group 3;  $p = 0.02$

Table 2

Multiple Variable Linear Regression Analysis Results for Factors Associated with Physical Component and Mental Component Scores

Dependent Variable	Independent Variable	B	Beta	%95 CI	P
PCS	Age	-0,458	-0,401	-0,639 - (-0,276)	0,000
	Marital status	-3,697	-0,258	-5,887 - (-1,507)	0,001
	BDI Score	-0,451	-0,310	-0,680 - (-0,221)	0,000
MCS	Marital status	1,818	0,153	0,053-3,583	0,044
	BDI Score	-0,827	-0,684	-1,006 - (-0,648)	0,000

CI: confidence interval, PCS: physical component score, BDI: Beck Depression Index, MCS: mental component score

**Table 3** PSQI scores of the patient groups

	Group 1 (<25 <sup>th</sup> percentile)	Group 2 (25-50 <sup>th</sup> percentile)	Group 3 (>50 <sup>th</sup> percentile)	p
<b>PSQI total*</b>	7.7 ± 4.8	8.8 ± 3.8	10.1 ± 3.5	0.07
<b>Subjective sleep quality</b>	1.1 ± 0.8	1.4 ± 0.9	1.4 ± 0.8	0.19
<b>Sleep latency</b>	1.1 ± 1.0	1.4 ± 1.1	1.6 ± 1.1	0.18
<b>Sleep duration**</b>	1.7 ± 1.3	1.7 ± 1.2	2.5 ± 0.9	0.08
<b>Sleep efficiency***</b>	1.9 ± 1.3	2.1 ± 1.1	2.5 ± 0.8	0.06
<b>Sleep disturbances</b>	1.1 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0.26
<b>Use of sleeping medication</b>	0.1 ± 0.6	0.1 ± 0.7	0.5 ± 0.3	0.17
<b>Daytime dysfunction</b>	0.5 ± 0.8	0.6 ± 0.8	0.6 ± 0.8	0.90

\*Group 1 vs. Group 2, p = 0.02 \*\*Group 1 vs. Group 3, p = 0.02; Group 2 vs. Group 3, p = 0.00

\*\*\*Group 1 vs. Group 3; p = 0.03, Group 2 vs. Group 3, p = 0.04 PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

**Table 4** Beck Depression Inventory and Beck Anxiety Inventory scores of the patient groups

	Group 1 (<25 <sup>th</sup> percentile)	Group 2 (25-50 <sup>th</sup> percentile)	Group 3 (>50 <sup>th</sup> percentile)	p
<b>Beck Anxiety Inventory score*</b>	5.0 ± 4.5	6.6 ± 4.4	6.2 ± 6.3	0.17
<b>Beck Depression Inventory score**</b>	11 ± 7.4	15.4 ± 9.1	14.2 ± 8.1	0.13

\*Group 1 vs. Group 2, p = 0.04 \*\*Group 1 vs. Group 2, p = 0.03

According to multivariate analysis undertaken to ascertain the variables that were independently related to with the physical and mental component scores, the former had an association with QoL, independent of age, marital status, and the BDI score, while the latter had an association with QoL, independent of marital status, the BDI score, and volume status (Table-2).

The total PSQI score was found to be above 5 in all patients included in the study. Group 1 had a significantly greater total score on the PSQI compared to Group 2 (p=0.02). The scores obtained from the sleep duration (p=0.02) and sleep efficiency (p=0.03) subscales were significantly lower in Group 1 than in Group 3, and these scores were also significantly lower in Group 2 compared to Group 3 (p <0.001 and p = 0.04, respectively). The ECF/TBF ratio had a negative correlation with the sleep duration (r=0.248, p=0.013) and sleep efficiency (r=0.205, p=0.041) scores among the PSQI domains. As the ECF/TBF

ratio increased, the total PSQI score increased, and sleep duration and efficiency decreased (Table-3).

A low level of anxiety was detected in all patients included in the study (mean score: 6.1 ± 5.3). The rate of depression was 40% in all patients. In the evaluation of the groups, the rate of depression was found to be 25% in Group 1, 43% in Group 2, and 45% in Group 3. As the ECF/TBF ratio increased, the depression scores increased, albeit at a statistically non-significant level (Table-4).

## Discussion

This study investigated the relationship between volume status and QoL, anxiety, depression, and sleep quality among patients receiving hemodialysis due to ESRD. Chronic subclinical or significant volume overload among the common complications observed in hemodialysis patients and is closely linked to arterial

stiffness, hypertension, left ventricular hypertrophy, heart failure, and consequently increased rates of death and morbidity (19,20). Many studies have investigated QoL, depression, anxiety, and sleep quality in hemodialysis patients. However, there is no research examining the relationship between these parameters and overhydration. There is a limited body of research exploring the relationship between HRQoL and BIA parameters.

In this study, it was found that overhydration was more common in female patients, individuals with a lower educational level, and those living alone. Given the psychological effects of living alone on patients, it is considered that such circumstances may exacerbate volume status by impeding patients' adherence to treatment regimens and dietary recommendations.

Hemodialysis negatively affects the patient's life, both physically and psychologically. QoL is adversely affected by various factors, including the profound impact of family roles, job proficiency, fear of death, and dependence on treatment. Since hemodialysis results in significant limitations in the patient's life caused by being dependent on a machine, a decrease in QoL can be observed frequently with this treatment (4).

Hypervolemia and the associated acute and chronic complications are closely related to HRQoL, especially its physical domain (16). In the current study, it was observed that as overhydration increased, QoL decreased in the domains of physical role difficulties, physical functioning, vitality, and general health perceptions.

In this study, the comparison of the patient groups according to QoL revealed significant differences in the physical component, physical role difficulties, physical functioning, mental component, mental health, social functioning, general health perceptions, and vitality scores. These scores decreased as the ECF/TBF ratio increased. Additionally, volume status was negatively correlated with the physical functioning and physical role difficulties scores. As the ECF/TBF ratio increased, physical functioning decreased, while physical role difficulties increased. HRQoL has a significant predictive value for survival and hospitalization frequency in patients with CKD (21). It is a consistent and strong indicator of the prognosis of patients with ESRD undergoing hemodialysis. Although it has been reported that QoL increases with some treatments in ESRD, patients often experience physical function limitations and dialysis-related symptoms. QoL has been found to be associated with clinical indicators, morbidity, and

survival in hemodialysis patients (22,23).

The multivariate analysis undertaken to ascertain the variables that were independently related to the QoL components showed that patient age, marital status, and BDI scores were associated with QoL, independent of volume status. As patient age increased, deterioration in the physical component score and the mental component score decreased, which was an expected result. It was also an anticipated result that, given the psychological state of individuals living alone, the negative effects of living alone on patients' adherence to treatment and dietary regimens, as well as the contribution of this situation to depression, were accompanied by a decline in volume status and a deterioration in overall QoL.

In order to treat patients with CKD appropriately and systematically, it is very important to determine their HRQoL, anxiety, and depression status. A detailed examination of the psychoemotional state should be considered an integral part of the treatment process to improve the QoL of this patient population.

Depression is common among individuals with ESRD (24,25). It is known that there is a relationship between a high prevalence of depression and increased morbidity and mortality in dialysis patients (26). In a study by Hedayati et al., who used the DSM-IV criteria and directly interviewed patients, clinical depression was detected in 26.5% of hemodialysis patients. The authors also reported that the hospitalization rate was twice as high in patients with clinical depression when compared to those without clinical depression (27).

In this study, the rate of depression in all patients was 40%. The analysis performed according to the groups showed that the rates of depression in Groups 1, 2, and 3 were 25%, 43%, and 45%, respectively. As the ECF/TBF ratio increased, the severity of depressive symptoms increased, albeit at a statistically non-significant level. In previous studies, an increase in depressive symptoms was found to be associated with markers of poor treatment adherence among dialysis patients (28). Furthermore, it has been observed that depression causes poor nutritional status and a decrease primarily in serum albumin levels in patients with ESRD (29).

In the current study, similar to the literature, depression was associated with a deterioration in volume status and a decrease in QoL.

Anxiety is associated with the process of dialysis, early mortality, social status, and work and financial

conditions in patients with CKD (30). In the current study, low levels of anxiety were detected in all patients. According to the evaluation of the patient groups, there was a statistically non-significant increase in anxiety scores with an increase in the ECF/TBF ratio.

In hemodialysis patients, sleep disorders have an occurrence rate between 40 and 80%, although it varies depending on the evaluation method (31,32). A few studies evaluating polysomnographic parameters in hemodialysis patients have shown that these patients have a reduced total sleep time (260-360 minutes) and experience disrupted sleep patterns characterized by irregular cycles and prolonged durations of awakening during sleep (33,34). In a study by Sabbatini et al., insomnia symptoms were found in 45% of the 694 dialysis patients, and the risk of insomnia was determined to be higher in elderly patients, individuals who had been on dialysis for a long time, and those with high parathormone levels (35). Other studies similarly indicate that insomnia is linked to a deterioration in QoL and increased morbidity and mortality (36,37).

As in the general population, there exists a correlation between poor sleep quality and poor QoL in hemodialysis patients. In a study evaluating sleep quality with the PSQI and QoL with the SF-36 in 89 hemodialysis patients, sleep quality and QoL were found to be correlated (36). In the current study, the total PSQI score was above 5 in all patients, meaning that their sleep quality was low. The comparison of the patient groups according to the PSQI components showed significantly higher total PSQI, sleep duration, and sleep efficiency scores in Group 1 than in Group 2. In addition, Group 2 had significantly higher sleep duration and sleep efficiency scores when compared to Group 3. Volume status had a negative correlation with sleep duration and sleep efficiency among the PSQI components. In other words, as the ECF/TBF ratio increased, sleep duration and sleep efficiency decreased. A previous study found a high prevalence for sleep disordered breathing among hemodialysis patients (38).

Although the causes of the frequent occurrence of this condition in hemodialysis patients are not yet fully understood, it is considered that upper respiratory tract edema due to volume overload, decreased muscle tone associated with uremic myopathy, and neuropathy may contribute to the development of obstructive sleep apnea (38).

In the current study, as expected, an increase in the

ECF/TBF ratio resulted in a decrease in sleep quality, sleep duration, and sleep efficiency.

## Conclusion

This study revealed that as the ECF/TBF ratio increased in hemodialysis patients, their QoL decreased, depression and anxiety symptoms increased, sleep quality deteriorated, sleep efficiency decreased, and sleep duration was shortened. Considering the impact of all these factors on patients' morbidity and survival, volume control and the determination of dry weight are important for hemodialysis patients. There is potential to enhance the QoL of these patients, particularly through the implementation of efficient psychosocial assistance for elderly individuals and those who lack sufficient social support due to living alone, as well as the early diagnosis and treatment of depression in these patients. There is a need for prospective studies that will examine the effects of psychosocial support and depression treatment on the achievement of the optimal dry weight in this patient population.

## Ethical Approval

The Ethics Committee of Selcuk University Faculty of Medicine granted approval for this clinical research on March 31, 2015, with the decision number 2015/7 and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

## Conflict of Interest

The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## Financial Support

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

## Informed Consent

Informed consent and written permission to publish the data were obtained from all individuals participating in the study.

## Availability of Data

Data can be requested from the authors.

## Author Contributions

SÖD: Concept, Literature Review, Analysis and Interpretation, Article Writing

## References

1. Crews DC, Bello AK, Saadi G. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Blood Purif* 2019;48(1):32-39.
2. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, et al. Global, regional,

- and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016;388.10053:1603-1658.
3. Ateş K, Süleymanlar G, Nurhan S. Türkiye'de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon registry 2018. TC Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu, 2019.
  4. Zhu F, Wystrychowski G, Kitzler T, et al. Application of bioimpedance techniques to peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 2006;150:119-128.
  5. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa form-36 (SF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-106.
  6. Liem YS, Bosch JL, Arends LR, et al. Quality of life assessed with the medical outcomes study short form 36-item health survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health* 2007;10(5):390-7.
  7. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TF, et al. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
  8. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7:107-15.
  9. Fiorentini A, Valente R, Perciaccante A, et al. Sleep's quality disorders in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2007;8;114(2):50-2.
  10. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma (A study on the validity of Beck Depression Inventory). *Psikoloji Dergisi* 1988;6:118-122.
  11. Ulusoy M, Şahin N, Erkmen H. Turkish version of Beck Anxiety inventory: Psychometric properties. *Journal of cognitive psychotherapy* 1998;12(2):163.
  12. Onofriescu M, Hogas S, Voroneanu L, et al. Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2014;64(1):111-8.
  13. Chan C, McIntyre C, Smith D, Spanel P, Davies SJ. Combining near-subject absolute and relative measures of longitudinal hydration in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(11):1791-8.
  14. Devolder I, Verleysen A, Vijt D, et al. Body composition, hydration, and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2010;30(2):208-14.
  15. Crepaldi C, Soni S, Chionh CY, et al. Application of body composition monitoring to peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol* 2009;163:1-6.
  16. Beberashvili I, Azar A, Sinuani I, et al. Bioimpedance phase angle predicts muscle function, quality of life and clinical outcome in maintenance hemodialysis patients. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(6):683-9.
  17. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, et al. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(1):243-8.
  18. Park J, Chung HC, Kim MS, et al. Relationship between extracellular water fraction of total body water estimated by bioimpedance spectroscopy and cardiac troponin T in chronic haemodialysis patients. *Blood Purif* 2009;28(1):61-8.
  19. Onofriescu M, Hogas S, Voroneanu L, et al. Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2014;64(1):111-8.
  20. Voroneanu L, Cusai C, Hogas S, et al. The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. *Int Urol Nephrol* 2010;42(3):789-97.
  21. Avramovic M, Stefanovic V. Health-related quality of life in different stages of renal failure. *Artif Organs* 2012;36(7):581-9.
  22. Morch CM, Gonçatves LF, Barros E. Health related quality of life among haemodialysis patients-relationship with clinical indicators, morbidity and mortality. *J Clin Nurs* 2006;15(4):498-504.
  23. Gayle F, Soyibo AK, Gilbert DT, et al. Quality of life in end stage renal disease: a multicentre comparative study. *West Indian Med J* 2009;58(3):235-42.7
  24. Hinrichsen GA, Lieberman JA, Pollack S, et al. Depression in hemodialysis patients. *Psychosomatics* 1989;30(3):284-9.
  25. Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59(4):1599-613.
  26. Kimmel PL, Weihs KL, Peterson RA. Survival in hemodialysis patients: the role of depression. *J Am Soc Nephrol* 1993;4(1):12-27.
  27. Hedayati SS, Bosworth H, Briley L, et al. Death or hospitalization of patients on chronic hemodialysis is associated with a physician-based diagnosis of depression. *Kidney Int* 2008;74(7):930-6.
  28. Kimmel PL. Depression in patients with chronic renal disease: what we know and what we need to know. *J Psychosom Res* 2002;53(4):951-6.
  29. Friend R, Hatchett L, Wadhwa NK, et al. Serum albumin and depression in end-stage renal disease. *Adv Perit Dial* 1997;13:155-7.
  30. Levy J, Morgan J, Brown E. Oxford Diyaliz El Kitabı. Usulan İ (Çeviren). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002;135-153.
  31. Veiga J, Goncalves N, Gomes F. Sleep disturbances in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Dial Transplant* 1997;26:380-4.
  32. Holley JL, Nespor S, Rault R. A comparison of reported sleep disorders in patients on chronic hemodialysis and continuous peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992;19(2):156-61.
  33. Mendelson WB, Wadhwa NK, Greenberg HE, et al. Effects of hemodialysis on sleep apnea syndrome in endstage renal disease. *Clin Nephrol* 1990;33(5): 247-51.
  34. Millman RP, Kimmel PL, Shore ET, et al. Sleep apnea in hemodialysis patients: the lack of testosterone effect on its pathogenesis. *Nephron* 1985;40(4):407-10.
  35. Sabbatini M, Minale B, Crispo A, et al. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(5):852-6.
  36. Iliescu EA, Coo H, McMurray MH, et al. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(1):126-32.
  37. Köktürk O. Uygunun izlenmesi. Polisomnografi. *Tüberk Toraks* 1999;47:499-511.
  38. Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am J Med* 1989;86(3):308-14.





## ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE ANAFİLAKSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

### ANAPHYLAXIS IN CHILDREN: SINGLE CENTER EXPERIENCE

İbrahim Cemal MASLAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Maslak İC. Anaphylaxis in Children: Single Center Experience. Med J SDU 2024; 31(1): 81-88.

#### Öz

##### Amaç

Anafilaksi ani başlangıçlı, hayatı tehdit eden, sistemik alerjik bir reaksiyondur. Bu çalışmada anafilaksi tanısı ile takip ettiğimiz olguların demografik özelliklerini, klinik bulgularını, anafilaksi tetikleyicilerini ve ilk basamak tedavide adrenalin kullanım durumunu değerlendirmeyi amaçladık.

##### Gereç ve Yöntem

Mayıs 2021- Ekim 2023 tarihleri arasında çocuk alerji bölümünde anafilaksi tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arasındaki hastalar incelendi. Anafilaksi tanısı alan olguların demografik özellikleri ve anafilaksi tanısı ve tedavi kayıt bilgileri değerlendirildi.

##### Bulgular

Toplam 46 anafilaksi hastası değerlendirildi. Hastaların 28'i (%61) erkek olup, ortanca yaş 3,5 (ÇAU: 1-10) yıl idi. Tüm yaş gruplarında en sık 3 tetikleyici sırasıyla besin (%61), ilaç (%20) ve böcek zehiri (%20) idi. Süt, besinler içinde anafilaksiden en çok sorumlu tetikleyici idi (%22). Olguların %28'i ağır anafilaksi tanısı ile takip ediliyordu. Birinci basamak tedavisinde adrenalin kullanım oranı %52 idi.

#### Sonuç

Besinler erken çocukluk döneminde anafilaksiden en çok sorumlu olan tetikleyicilerdir. İlk başvuruda adrenalin kullanım oranı oldukça düşüktür. Anafilaksi tanısı ve tedavisine yönelik tüm sağlık çalışanlarına yönelik eğitim programları verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenalin, Anafilaksi, Çocuk

#### Abstract

##### Objective

Anaphylaxis is a sudden-onset, life-threatening, systemic allergic reaction. In this study, we aimed to evaluate the demographic characteristics, clinical findings, triggers of anaphylaxis, and the use of adrenaline in first-line treatment in pediatric patients with anaphylaxis.

##### Material and Method

Patients aged 0-18 years who were followed up with a diagnosis of anaphylaxis in the pediatric allergy department between May 2021 and October 2023 were evaluated. Demographic characteristics, anaphylaxis diagnosis and treatment registry of patients with anaphylaxis were evaluated.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address:** İ.C.M. / icmaslak@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 10.12.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 10.01.2024

**ORCID IDs of the authors:** İ.C.M: 0000-0001-9708-5490

## Results

A total of 46 anaphylaxis patients were evaluated. Twenty-eight (61%) of the patients were male, and the median age was 3.5 years (range: 1–10). The three most common triggers in all age groups were food (61%), drugs (20%), and insect venom (20%), respectively. Milk was the most common trigger responsible for anaphylaxis among foods (22%). 28% of the cases were followed up with a diagnosis of severe anaphylaxis. The rate of adrenaline use at the initial presentation was 52%.

## Conclusion

Foods are the triggers most responsible for anaphylaxis in early childhood. The rate of adrenaline use at first presentation is very low. Training programs should be organized for all healthcare professionals on the diagnosis and treatment of anaphylaxis.

**Keywords:** Adrenaline, Anaphylaxis, Children.

## Giriş

Anafilaksi, çok çeşitli klinik belirtilere sahip olabilen akut, yaşamı tehdit eden sistemik alerjik bir reaksiyondur (1). Anafilaksinin yaşam boyu prevalansının %1,6 ila %5,1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2,3). Kapsamlı sistematik bir derlemede, çocuklarda anafilaksi insidansı 1-761/100 000 kişi/yıl olarak saptanmıştır (4). Çocukluk çağına tüm yaş gruplarında anafilaksi sıklığı giderek artmakla birlikte erken çocukluk dönemi çocukluk çağı anafilaksisinin en sık görüldüğü yaş grubu olmaya devam etmektedir (5). Anafilaksi tetikleyicileri yaşa ve coğrafyaya bağlı olarak değişmektedir (4). Çocukluk çağına anafilaksi tetikleyicileri erişkin döneminin yanı sıra erken ve geç çocukluk dönemlerinde de farklılıklar göstermektedir. Besinler okul öncesi dönemde en sık tetikleyici iken, adölesan dönemde ilaç ve venoma bağlı anafilaksi daha sık görülmektedir (6). Anafilaksinin 1.basamak tedavisinde kullanılması önerilen en önemli ilaç adrenalin (epinefrin)'dir (7). Uygulanmamasının veya geciktirilmesinin ağır ve mortal anafilaksi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Buna rağmen kullanımı yetersiz kalmaya devam etmektedir (6). Anafilaksi atağından sonra, hastaların alerji uzmanına yönlendirilmesi, anafilaksiden sorumlu olan tetikleyicinin belirlenmesi ve anafilaksi tekrarının önlenmesi için gerekli önlemlerin alınması ve olası anafilaksi tekrarına karşı hastalara adrenalin otoenjeksiyon reçete edilmesi ve eğitiminin verilmesi gerekmektedir (7,8).

Bu çalışma ile anafilaksi tanısı alan çocukların demografik ve klinik özellikleri ile anafilaktik reaksiyona neden olan tetikleyicileri ve adrenalin kullanım durumunu değerlendirmek ve ağır anafilaksiye yol açan risk faktörlerini belirlemek hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Mayıs 2021- Ekim 2023 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi çocuk alerji bölümünde anafilak-

si tanısı ile takip edilen olguların tıbbi kayıtları incelemek için "Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü / Besin Alerjisi ve Anafilaksi Ağrı" tanı kriterleri (9) göre anafilaksi tanısı alan olgular çalışmaya dahil edildi. Anafilaksi şiddeti 'Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi Çocukluk Çağı Anafilaksi Yönetimi Görüş Bildirisi' (10) kriterlerine göre belirlendi. Buna göre anafilaksi hafif-orta ve ağır olmak üzere sınıflandırıldı.

Hastaların tıbbi kayıtlarından anafilaktik reaksiyon esnasındaki yaşı, cinsiyeti, komorbid alerjik hastalık durumları, anafilaktik reaksiyona neden olan tetikleyiciler, reaksiyon esnasında etkilenen organ sistemleri ve ortaya çıkan semptomlar, alerjen maruziyeti ile anafilaktik reaksiyon arasında geçen süre, reaksiyonun meydana geldiği ortam, anafilaktik reaksiyonun şiddeti, uygulanan tedaviler, tanısal testler (deri prik testi, alerjen spesifik IgE), total serum IgE ve periferik eozinofil düzeyleri, tekrarlayan anafilaksi durumu kayıt altına alındı. Anafilaktik reaksiyon esnasındaki yaşlarına göre hastalar 0-2 yaş, 3-5 yaş ve 6 yaş ve üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hastanın hikayesinden, anafilaktik reaksiyona yol açtığı düşünülen muhtemel tetikleyiciyi tespit etmek amacıyla kendisi ve/veya ailesi tarafından onam alınan olgulara deri prik testi ve/veya alerjen spesifik IgE testleri uygulandı. Deri testleri anafilaktik reaksiyonu üzerinden en az 4 hafta geçtikten sonra yapıldı. Besinler için ticari alerjen solüsyonları ve/veya "prik to prik" test yöntemi kullanıldı. "Prik to prik" test yöntemi ticari alerjen solüsyonunun olmadığı durumlarda kullanıldı ve test sonrası anafilaksi riski nedeniyle hastalar en az 1 saat gözetim altına alındı. Negatif kontrolün en az 3 mm üzerinde endurasyon olması durumunda test pozitif kabul edildi. Besin ve venom spesifik IgE düzeyleri ImmunoCAP (Pharmacia Diagnostic AB, Uppsala, Sweden) sistemi kullanılarak ölçüldü. Spesifik IgE düzeyi >0.35 kU/L olması durumunda test pozitif olarak kabul edildi. Anafilaksi teşhisi için in vivo veya in vitro testler yapılamadığında (onam alınmaması veya uygun test

materyalinin olmaması), hikâyenin çok kuvvetli olması durumunda anafilaksi tanısı konuldu.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS 29.0 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortanca ve çeyrekler arası uzaklık (ÇAU), kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde oranı (%) değerleri verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki Kare Testi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogrov Smirnov normallik testi ile kontrol edilip iki düzeyli karşılaştırmalar normal dağılım gözlenmeyen durumlarda Mann Whitney-U testi ve medyan testi ile yapıldı. Ağır anafilaksi üzerinde etkili olan faktörlerin belirlenmesi için iki kategorili tek değişkenli (binary) lojistik regresyon modelleri oluşturuldu. Anlamlı bulunan faktörler için çok değişkenli modeller yeniden oluşturuldu. Analizlerin tamamında anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### Bulgular

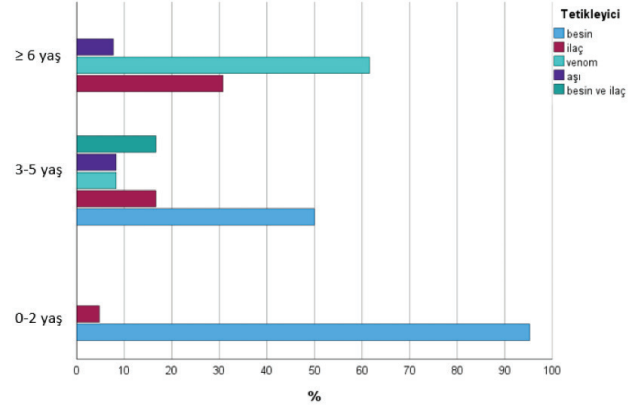
Çalışmamızda 46 anafilaksi hastası değerlendirildi. Olguların büyük çoğunluğu ( $n=28/46$ , %61) erkekti. Anafilaktik reaksiyon esnasında olguların ortanca yaşı 3,5 (ÇAU: 1-10) yıl idi. Hastaların çoğunda ( $n=33/46$ , %72) eşlik eden alerjik hastalık öyküsü mevcuttu. Bunlar sırasıyla besin alerjisi (%50), atopik dermatit (%44) ve astım (%28) idi. Deri prik testi 30 (%66) olguya yapıldı ve 27' sinde (%90) pozitif saptandı. Alerjen spesifik IgE testi 18 (%39) vakaya uygulandı ve pozitiflik oranı %94 olarak saptandı. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Olguların büyük çoğunluğunda (%61) besinler anafilaksiden sorumlu tetikleyiciler idi. Bunu sırasıyla ilaçlar (%20), böcek zehirleri (%20) ve aşılarda (%4) izlemekte idi. 2 hastada besin ve ilaç anafilaksisi birlikteliği mevcuttu. Anafilaktik reaksiyonun ortaya çıktığı yaş, gruplara kategorize edildiğinde 0-2 yaş grubunda anafilaksi olgularının neredeyse tamamından besinler sorumlu iken 6 yaşından sonra böcek zehirine ve ilaca bağlı anafilaksi başlıca tetikleyiciler idi. Yaş gruplarına göre anafilaksiden sorumlu başlıca tetikleyiciler Şekil 1' de gösterilmektedir.

İnek sütü, besinlere bağlı anafilaksiler içinde ilk sırada yer almakta idi ( $n=10$ , %22). İlaça bağlı anafilaksi grubunda ise beta laktam grubu antibiyotikler ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar en sık sorumlu ilaçlardı ( $n=4$ , %9;  $n=4$ , %9). Böcek zehirleri, bal arısı başta olmak üzere anafilaksi olgularının %20' sinden sorumlu idi. Ülkemizde çocukluk çağı arı anafilaksisi sıklığı %10-37.5 arasında iken(11,12), 10 Avrupa ülke-

sini içeren çocukluk ve adölesan yaş grubu anafilaksi kayıtlarına göre bu oran %19 olarak saptanmıştır(6). Anafilaksiden sorumlu olan tetikleyiciler Tablo 2' de gösterilmektedir.

Çalışmamızda anafilaksi olgularında anafilaktik reaksiyon esnasında en sık etkilenen sistemler cilt ( $n=42$ , %91) ve solunum sistemi ( $n=39$ , %85) idi. Olguların anafilaksi semptomları Tablo 3' te gösterilmektedir.



Şekil 1:

Yaş Gruplarına Göre Anafilaksin Tetikleyicileri

Olguların büyük çoğunluğunda ( $n=37/46$ , %80) maruziyet ile semptomlar arasında geçen süre <30 dk idi. 17 olguda (%37) tekrarlayan anafilaksi hikayesi vardı. 17 olgunun 10' u (%59) 0-2 yaş grubunda iken tekrarlayan anafilaksi olgularının büyük çoğunluğu (14/17, %82) besin ile tetiklenen anafilaksi hastaları idi.

Çalışmamızda anafilaktik reaksiyonların çoğunun (30/46, %66) ev ortamında gerçekleştiği saptandı. Olguların tamamı reaksiyon sonrası sağlık kuruluşuna başvurmuştu. Adrenalin vakalarının %52' sine uygulanmıştı. Antihistaminik ve sistemik steroid tedavisi ise en sık uygulanan tedavilerdi (sırasıyla %94 ve %85).

Çalışmamızda 13 hasta (%28) ağır anafilaksi tanısı aldı. Bu grubun tamamında maruziyet ile semptom başlangıcı arasında geçen süre <30 dk idi. Hafif orta grup ile kıyaslandığında aradaki fark anlamlı saptandı ( $p=0,04$ ). Ağır grupta adrenalin uygulanma oranının hafif orta gruba göre daha fazla olduğu görüldü ( $p=0,03$ ). Astım ağır anafilaksi grubunda hafif-orta gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha sık görülen komorbid alerjik hastalık idi ( $p=0,03$ ). Cinsiyet, tanı esnasında yaş, tanı esnasındaki yaş grubu, serum eozinofil ve total IgE düzeyleri açısından hafif-orta ve ağır anafilaksi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 1** Anafilaksi Tanılı Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

	n=46 n (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Kız	18(39)
Erkek	28(61)
<b>Tanı Anındaki Yaş (yıl)</b> Median(ÇAU)	3.5(1-10)
<b>Yaş Grubu (yıl)</b>	
0-2	21(46)
3-5	12(26)
6-18	13(28)
<b>Eşlik Eden Alerjik Hastalık</b>	
Besin Alerjisi	33(72)
Atopik dermatit	23(50)
Astım	20(44)
Alerjik rinit	13(28)
<b>Reaksiyonun Gerçekleştiği Yer</b>	
Hastane	7(15)
Ev	30(66)
Okul/İşyeri	2(4)
Açık Hava	7(15)
<b>Reaksiyonun Şiddeti</b>	
Hafif-Orta	33(72)
Ağır	13(28)
<b>Maruziyet ve Semptomlar Arasındaki Süre(dk)</b> Median(ÇAU)	10(5-15)
<b>Maruziyet ve Semptomlar Arasındaki Süre</b>	
0-30 dk	37(80)
>30 dk	9(20)
<b>Tekrarlayan Anafilaksi</b>	17(37)
<b>Tedavi</b>	
Adrenalin	24(52)
Antihistaminik	43(94)
Sistemik kortikosteroid	39(85)
Nebülize beta-2 agonist	19(41)
<b>Deri Prik Testi</b>	
Pozitif	27(59)
Negatif	3(7)
Yapılmadı	16(34)
<b>Spesifik IgE (IU/mL)</b>	
Pozitif	17(37)
Negatif	1(2)
Yapılmadı	28(61)
<b>Serum Total IgE (IU/mL)</b> Median(ÇAU)	197(91-673)
<b>Serum Eozinofil Sayısı(hücre/<math>\mu</math>L)</b> Median(ÇAU)	250(100-600)

ÇAU, çeyrekler arası uzaklık

Tablo 2 Anafilaksi Tetikleyicileri

Tetikleyiciler	n(%)
<b>Besin</b>	28(61)
İnek sütü	10(22)
Yumurta	3(7)
Buğday	1(2)
Yer fıstığı	1(2)
Fındık	2(4)
Ceviz	2(4)
Antep fıstığı	1(2)
Susam	3(7)
Balık	1(2)
Tavuk	1(2)
Nohut	1(2)
Mercimek	1(2)
Bezelye	1(2)
Acı bakla	1(2)
<b>Böcek zehirleri</b>	9(20)
Arı zehirleri	8(18)
Diğer	1(2)
<b>İlaçlar</b>	9(20)
Antibiyotikler	4(9)
Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar	4(9)
Anestezi ilaçları	1(2)
<b>Aşı</b>	2(4)
KKK	1(2)
mRNA	1(2)

KKK, kızamık-kızamıkçık-kabakulak

Ağır anafilaksi risk faktörlerini saptamak amacıyla ikili lojistik regresyon modelleri kuruldu. Hafif-orta ve ağır anafilaksi grupları arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler modele alındı. Buna göre cinsiyet (erkek), yaş grubu (0-2 yaş), alerjik hastalık (astım), maruziyet ile reaksiyon arasındaki süre(dk), anafilaktik reaksiyon esnasında klinik belirtiler (kutanöz) değişkenleri seçildi. Astım varlığı tek değişkenli analizde ağır anafilaksi için bir risk faktörü olarak saptanırken (OR=5,25; p=0,02), çok değişkenli analizde anlamlı etkiye sahip bulunmadı (p=0,08).

## Tartışma

Çalışmamızda anafilaksi tanılı 46 hasta değerlendirildi. Diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da erkek hakimiyeti (%61) mevcuttu (13,14). Atopik komorbite anafilaksi olgularında sık bildirilmektedir. Besin alerjisi, atopik dermatit ve astım anafilaksi olgularına en sık eşlik eden alerjik hastalıkları oluşturmaktadır (14–16). Çalışmamızda da besin alerjisi (%50) ve atopik derma-

tit (%44) ilk sırada yer alan komorbid atopik hastalıkları oluşturuyordu.

Besin; pediatrik anafilaksi olgularında yaştan bağımsız olarak en sık sorumlu olan tetikleyicidir. Özellikle yaşamın ilk yıllarında besine bağlı anafilaksinin belirgin bir hakimiyeti söz konusudur. Fakat geç çocukluk dönemine doğru bu oran giderek azalmaktadır (17). İlaça bağlı anafilaksi daha çok geç çocukluk döneminde ve erişkinlerde görülmekle (18) birlikte son yıllarda sıklığı giderek artmakla birlikte yaş ortalaması da giderek düşmektedir (11,19).

Çalışmamızda yaşamın ilk 2 yılında anafilaksi olgularının neredeyse tamamından besinler sorumlu iken 6 yaşından sonra besine bağlı anafilaksi olgusu yoktu. İlaç ve böcek zehiri 6 yaşından sonra ortaya çıkan anafilaksin en sık görülen tetikleyicileriydiler. Anafilaksiden sorumlu olan besinler yaşa, coğrafyaya, beslenme alışkanlıklarına göre değişmektedir. Anafilaksiden sorumlu olan başlıca besinler, inek sütü, yumurta, kuruyemiş-

Tablo 3 Hastaların Anafilaktik Reaksiyon Esnasında Klinik Belirtileri

Klinik Belirtiler	n=46 n(%)
<b>Cilt</b>	42(91)
Ürtiker	30(65)
Anjiyoödem	19(41)
Kaşıntı(ürtikersiz)	2(4)
Ciltte kızarma, sıcak basması	7(15)
Konjonktival eritem, kızarıklık	20(44)
Dil/dudak/uvula kaşıntısı	27(59)
<b>Solunum</b>	39(85)
Burunda akıntı/tıkanıklık/kaşıntı	22(48)
Stridor	16(35)
Nefes darlığı	20(44)
Öksürük	27(59)
Hışıltı	11(24)
Siyanoz	8(17)
<b>Kardiyovasküler</b>	10(22)
Hipotansiyon	10(22)
Senkop	4(9)
<b>Gastrointestinal</b>	19(41)
Bulantı	8(17)
Kusma	14(30)
Karın ağrısı	8(17)
İshal	3(7)
<b>Nörolojik</b>	3(7)
Bilinç kaybı	3(7)

lerdir (20). Çalışmamızda, ülkemizde yapılan pediatrik anafilaksi çalışmaları (21,22) ile uyumlu olarak, inek sütü, kuruyemişler ve yumurta anafilaksiden sorumlu olan başlıca besinlerdir.

Cilt ve solunum sistemi çocukluk dönemi anafilaksi olgularında en sık tutulan iki organdır (11,17). Çalışmamızda da cilt (%91) ve solunum (%85) sistemi ilişkili semptomlar ilk sırada yer almaktaydı.

Çocukluk yaş grubunda ağır anafilaksi oranı %1.3 ile %36.2 arasında değişmektedir (6,11,23). Çalışmamızda ise ağır anafilaksi oranı %28 idi. Anafilaktik reaksiyon esnasında 2 hastada solunum arresti, 10 hastada hipotansiyon (%22), 4 hastada (%9) senkop, 8 hastada (%17) ise siyanoz gelişmişti. Ağır anafilaksi oranlarındaki bu tutarsızlığın anafilaksi ağırlığı sınıflandırmasında kullanılan ölçütlerin farklılığından kaynaklandığını düşündük. Benzer şekilde ağır anafilaksi tetikleyicileri de çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. 1970 çocuk anafilaksi hastasının dahil olduğu bir çalışmada besinler ağır anafilaksinın başlıca tetikleyicileri iken (6) ülkemizde yapılan çalışmalarda (11,23) ise ilaçlar en sık tetikleyici olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise 13 ağır anafilaksi hastasının 7'inde (%54) besin,

3'ünde (%23) ilaç ve 3'ünde de (%23) böcek zehiri tetikleyiciler idi. Çalışmaların tek merkezde yapılması ve merkezler arasındaki takip edilen anafilaksi olgularının farklı karakteristik özelliklere sahip olması ağır anafilaksi tetikleyicilerindeki bu farklılığı açıklayabilir. Astım ve kardiyovasküler hastalıklar ağır anafilaksi için iyi tanımlanmış risk faktörleridir (1,24). Bazı çalışmalarda ise anafilaksinın geç çocukluk döneminde ortaya çıkması ve ilaç ile tetiklenmesi ağır anafilaksi risk faktörleri arasında saptanmıştır (11,25). Çalışmamızda ise sadece astım komorbiditesi tek değişkenli analizde ağır anafilaksi için risk faktörü iken çok değişkenli analizde bu riskin ortadan kaybolduğunu gözlemledik.

Adrenalinin ilk basamak anafilaksi tedavisinde geciktirilmesinin fatal anafilaksi ile ilişkili olduğu öne sürülmüş olmasına rağmen ilk basamak tedavide adrenalin kullanım oranları arasında farklılıklar vardır (26). Adrenalin kullanım oranı ülkemizde yapılan çalışmalarda %36.5-%78.3 arasında saptanmıştır (11,21,23). Çalışmamızda adrenalin ilk basamak tedavide hastaların 24'ünde (%52), ağır anafilaksi hastalarının ise %77'inde kullanılmıştı. Bu veriler, anafilaksi tedavisinde epinefrin kullanımını teşvik etmek için hem birinci basamak hekimlerinin hem de ebeveynlerin/hastaların eğitilmesi

Tablo 4

## Hafif-Orta ve Ağır Anafilaksi Hastalarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hafif-Orta (n=33) n(%)	Ağır(n=13) n(%)	p değeri n(%)
<b>Cinsiyet</b>			
Kız	15(45)	3(23)	0.16
Erkek	18(55)	10(77)	
<b>Tanı anındaki yaş(yıl) median (ÇAU)</b>	2(1-7)	4(1-14)	0.60
<b>Yaş grubu(yıl)</b>			
0-2	17(52)	4(31)	0.20
3-5	7(21)	5(39)	0.28
6-18	9(27)	4(30)	1
<b>Maruziyet ve semptomlar arasındaki süre (dk) median (ÇAU)</b>	10(2-30)	10(6-15)	0.85
<b>Maruziyet ve Semptomlar Arasındaki Süre</b>			
0-30 dk	24(73)	13(100)	<b>0.04</b>
>30 dk	9(27)	0	
<b>Eşlik Eden Alerjik Hastalık</b>			
Atopik dermatit	22(67)	11(85)	0.29
Astım	15(46)	5(39)	0.67
Alerjik rinit	6(18)	7(54)	<b>0.03</b>
	16(49)	7(54)	0.74
<b>Tedavi</b>			
Adrenalin	14(42)	10(77)	<b>0.03</b>
<b>Serum Eozinofil Sayısı(hücre/µL) median(ÇAU)</b>	200(100-600)	200(150-450)	0.71
<b>Serum Total IgE (IU/mL) median(ÇAU)</b>	162(93-446)	233(93-1230)	0.44

ÇAU, çeyrekler arası uzaklık

gerektiğini ortaya koymaktadır. Birinci basamak tedavide önerilmemesine (1) rağmen antihistaminik ve sistemik steroid tedavileri anafilaksi olgularında yüksek oranlarda kullanılmakta ve adrenalin tedavisinin önüne geçmektedir (11,27). Benzer şekilde çalışmamızda da antihistaminik ve sistemik steroid kullanım oranlarını sırasıyla %94 ve %85 saptadık. Güncel retrospektif bir çalışmada ağır anafilaksi ile acil servise başvurup adrenalin kullanılmamasına rağmen morbidite ve/veya mortalite gelişmeyen olgular bildirilmiştir. Bu durum; acil bakım ekibinin hızla hava yolu, solunum ve dolaşım problemlerine odaklanması ve adrenalinin az kullanımının ortaya çıkaracağı olumsuzlukların bu yolla telafi edilmesi ile açıklanmıştır (27). Adrenalin anafilaksiden etkilenen her organ sistemi içinde mevcut olan tüm adrenerjik reseptörlerin selektif olmayan agonistidir. Anafilaksi ile ilişkili semptomları tedavi etmekle kalmaz, aynı zamanda semptomların ilerlemesini de durdurur. Buna rağmen yetersiz kullanımında fatal anafilaksi prevalansı milyonda 0,47-0,69 arasındadır (1). Etik ilkelerden dolayı randomize kontrollü çalışmaların yapılamaması, uygun dozda ve yolla erken dönemde adrenalin kullanılan hiçbir anafilaksi olgusunda mortalite bildirilmemiş olması birinci basamak anafilak-

si tedavisinde adrenalinin eşsiz kılmasıdır.

Tek merkez çalışması olması nedeniyle az sayıda hasta sayısı ve çeşitliliği çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biriydi. Bu durum çalışmanın bulgularında ön yargı sorununa neden olabilir. Anafilaksi tanısı klinik olarak konulmaktadır; ancak özellikle ilaca ve böcek zehirine bağlı anafilaksi olgularında serum triptaz testi tanıya yardımcı olmaktadır(28). Anafilaksi tanısında serum triptaz düzeyine bakılmaması çalışmamızın diğer önemli kısıtlılıklarındandı. Çalışmamız; Isparta ilinde çocukluk yaş grubu anafilaksi olgularını içeren ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır.

## Sonuç

Sonuç olarak, besinler ilk 5 yaşta anafilaksin başlıca tetikleyicisi iken sonraki yıllarda böcek zehirleri ve ilaçlar ön plana çıkmaktadır. Besinler içinde ise en sık sorumlu alerjen süttür. Cilt ve solunum sistemi çocukluk çağı anafilaksisinde en sık etkilenen iki organdır. İlk basamak tedavide adrenalin kullanımı oldukça düşüktür. Sağlık çalışanlarına buna yönelik eğitim programlarının verilmesi gerekmektedir.

**Çıkar Çatışması Beyanı**

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma "İnsan Deneklerini İçeren Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler" bildirisini ile Helsinki Deklarasyonu uyarınca gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi bilimsel araştırmalar ve yayın etiği kurulundan (Numara/Tarih:72867572-050.01.04 /31.10.2023) onay alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam**

Tüm hastalardan alerji testi öncesi aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

**Finansman**

Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

**Verilerin Ulaşılabilirliği**

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

**Yazar Katkıları**

İ.C.M: Çalışmanın Planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Proje Yönetimi; Makalenin Yazımı; Çalışmanın Planlanması; Araştırma; Verilerin İşlenmesi; Makalenin Düzenlenmesi; Makalenin Yazımı.

**Kaynaklar**

1. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;145(4):1082–123.
2. Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):461–7.
3. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(5):596–602.
4. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy*. 2019;74(6):1063–80.
5. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, et al. Increasing emergency department visits for anaphylaxis, 2005-2014. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(1):171-175.e3.
6. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):1128-1137.e1.
7. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal* 2020;13(10):100472.
8. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines

- from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69(8):1026–45.
9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):391–7.
10. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62(8):857–71.
11. Cimen SS, Süleyman A, Yücel E, et al. Evaluation of the triggers and the treatment models of anaphylaxis in pediatric patients. *North Clin Istanbul* 2023;10(5):609–17.
12. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, et al. Anaphylaxis in Turkish children: A multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy* 2011;41(12):1767–76.
13. Carrillo E, Hern HG, Barger J. Prehospital administration of epinephrine in pediatric anaphylaxis. *Prehospital Emergency Care* 2016;3;20(2):239–44.
14. Andrew E, Nehme Z, Bernard S, Smith K. Pediatric anaphylaxis in the prehospital setting: Incidence, characteristics, and management. *Prehospital Emergency Care* 2018;4;22(4):445–51.
15. Lee WS, An J, Jung YH, et al. Characteristics and treatment of anaphylaxis in children visiting a pediatric emergency department in Korea. *Biomed Res Int* 2020;2020:2014104.
16. Trainor JL, Pittsenbarger ZE, Joshi D, et al. Outcomes and factors associated with prehospital treatment of pediatric anaphylaxis. *Pediatr Emerg Care* 2022;1;38(1):e69–74.
17. Gaspar Â, Santos N, Faria E, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The Portuguese Anaphylaxis Registry. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(6):1278–86.
18. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(4):362-373.e2.
19. Hsin YC, Hsin YC, Huang JL, et al. Clinical features of adult and pediatric anaphylaxis in Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29(4):307–12.
20. Vetander M, Helander D, Flodström C, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children--a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy* 2012;42(4):568–77.
21. Misirlioglu ED, Vezir E, Toyran M, et al. Clinical diagnosis and management of anaphylaxis in infancy. *Allergy Asthma Proc* 2011;38(1):38–43.
22. Aydogan M, Topal E, Yakıcı N, et al. Food-induced anaphylaxis in early childhood and factors associated with its severity. *Allergy Asthma Proc* 2021;1;42(5):e135–44.
23. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, et al. Severe anaphylaxis in children: a single-center experience. *Pediatr Neonatol* 2014;55(4):320–2.
24. Tanno LK, Gonzalez-Estrada A, Olivieri B, et al. Asthma and anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2019;19(5):447–55.
25. Kim SY, Kim MH, Cho YJ. Different clinical features of anaphylaxis according to cause and risk factors for severe reactions. *Allergol Int* 2018;67(1):96–102.
26. Kastner M, Harada L, Wasserman S. Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients, and the community: a systematic review of the literature. *Allergy* 2010;65(4):435–44.
27. Lin YY, Chang HA, Kao YH, et al. Investigation of the underuse of adrenaline (epinephrine) and prognosis among patients with anaphylaxis at emergency department admission. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1163817.
28. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7(1):9.



## GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ HEKİMLERİNİN AYDINLATILMIŞ ONAM KAVRAMI HAKKINDAKİ BİLGİ DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

DETERMINING THE KNOWLEDGE LEVEL OF THE INFORMED CONSENT CONCEPT AMONG THORACIC DISEASES AND THORACIC SURGERY PHYSICIANS

Cüneyt Destan CENGER<sup>1</sup>, Zarif Asucan ŞENBAŞ<sup>1</sup>, Giray KOLCU<sup>2</sup>, Volkan ERDOĞU<sup>3</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Cenger CD, Şenbaş ZA, Kolcu G, Erdoğan V. Determining the Knowledge Level of the Informed Consent Concept Among Thoracic Diseases and Thoracic Surgery Physicians. Med J SDU 2024; 31(1): 89-101.

### Öz

#### Amaç

Aydınlatılmış onam, ayırt etme gücüne ve davranışlarının hukuki sonuçlarını değerlendirme yeteneğine sahip olan hastanın, uygulanacak işlem ve tedavi hakkında karar verebilmesi için hekim tarafından bilgilendirilerek sözlü ve yazılı olarak alınan izindir. Bu çalışmada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi hekimlerinin aydınlatılmış onam hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

#### Gereç ve Yöntem

Araştırmacılar tarafından hazırlanan "Aydınlatılmış Onam Bilgi Düzeyi Anketi" yüz yüze görüşme tekniğiyle Şubat-Mayıs 2020 tarihleri arasında, hastanede çalışan Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi hekimlerine uygulanmıştır.

#### Bulgular

Anket 84 hekime uygulanmıştır. Katılımcıların %69'u kadın, %71,4'ü göğüs hastalıkları, %28,6'sı göğüs cerrahisi hekimi, yaş ortalaması ise 36,93±11,58 yıl ola-

rak belirlenmiştir. Katılımcıların %71,4'ünün üniversite eğitimi sırasında veya sonrasında aydınlatılmış onam hakkında eğitim aldığı, %97,6'sının çalıştığı bölümde aydınlatılmış onam formu bulunduğu tespit edilmiştir. Hekimlerin %92,9'u hastaya aydınlatılmış onam formu imzalatmanın kendilerini malpraktis davalarından koruyacağını düşünmektedir. Aydınlatılmış onam bilgi düzeyinin ortalama 70,46±9,09 (min:50-max:85) olduğu belirlenirken, statü, branş, hekimlikte ve branşta çalışma süresi, aydınlatılmış onam konusunda eğitim alan ve almayan hekimler arasında aydınlatılmış onam bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı ( $p>0,05$ ) saptanmıştır.

#### Sonuç

Çalışma sonucunda; hekimlerin aydınlatılmış onam uygulamasının kendilerini malpraktis davalarından koruyacağını düşündükleri, onam alma ile ilgili uygulamanın yaygınlaştığı ancak hekimlerin onam konusunda eğitim alma ihtiyacı hissetmeye devam ettikleri saptanmıştır. Aydınlatılmış onam bilgi düzeyi ile çalışmada elde edilen parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiş olmakla birlikte, hekimle-

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address:** C.D.C. /dr.cenger@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 30.10.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 21.12.2023

**ORCID IDs of the authors:**C.D.C: 0000-0003-0320-0158; Z.A.Ş: 0000-0003-1658-1308;

G.K: 0000-0001-8406-5941, V.E: 0000-0002-7524-0151

rin bu konuda devam eden eğitim ihtiyaçları da göz önüne alınmalıdır. Aydınlatılmış onam bilgi düzeyine etki eden faktörlerin daha iyi anlaşılabilmesi açısından farklı hastaneler, farklı coğrafi bölgeler, farklı yaş grupları ve statülere göre sınıflandırılmış geniş çaplı bir anket yapılması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aydınlatılmış Onam, Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Malpraktis

## Abstract

### Objective

Informed consent is the permission obtained verbally and in writing by the physician, so that the patient, who has the power of discrimination and has the ability to evaluate the legal consequences of his/her actions, can make a decision about the procedure and treatment to be applied. This study is a survey study aiming to determine the level of knowledge of Thoracic Diseases and Thoracic Surgery physicians about informed consent.

### Material and Method

The "Informed Consent Knowledge Level Questionnaire" prepared by the researchers was applied to the Thoracic Diseases and Thoracic Surgery physicians working in the hospital between February and May 2020 by face-to-face interview technique. Significance was evaluated at the  $p < 0.05$  level.

### Results

The questionnaire was applied to 84 physicians. 69% of the participants were women, 71.4% were thoracic

diseases physicians, 28.6% were thoracic surgeons, and the mean age was  $36.93 \pm 11.58$  years. It was determined that 71.4% of the participants received training on informed consent during or after university education, and 97.6% had an informed consent form in their department. 92.9% of the physicians think that having the patient sign an informed consent form will protect them from malpractice lawsuits. While it was determined that the mean level of informed consent knowledge was  $70.46 \pm 9.09$  (min:50-max:85), it was established that there was no statistically significant relationship between status, branch, length of service in medicine and branch, and having been educated about informed consent and the level of informed consent knowledge ( $p > 0.05$ ).

### Conclusion

It has been determined that physicians think that informed consent will protect them from malpractice lawsuits, that the practice of obtaining consent has become widespread, but physicians continue to feel the need to receive education on consent. Although no significant relationship was found between the level of informed consent knowledge and the parameters obtained in the study, the ongoing education needs of physicians on this subject should also be taken into consideration. In order to better understand the factors affecting the level of informed consent knowledge, it is recommended to conduct a large-scale survey classified according to different hospitals, different geographical regions, different age groups and statuses.

**Keywords:** Informed Consent, Thoracic Surgery, Thoracic Diseases, Malpractice

## Giriş

Aydınlatılmış onam; hastanın kendisine uygulanacak işlem veya tedavi hakkında karar verebilmesi için kişinin özgür iradesi ile alınan sözlü ve yazılı izindir. Kişiden izin alınabilmesi için hekimin hastasının ayırt etme gücüne ve davranışlarının hukuki anlam ve sonuçlarının değerlendirme yetisine sahip olduğuna kanaat getirmesinden sonra, hastanın hastalığı ve tedavisi hakkında sorularını hastanın anlayabileceği bir dilde cevaplandırması gerekmektedir. Onam sürecinde hastanın mevcut sağlık durumu, tanısı, vücut bütünlüğüne müdahale gerektiren tedavi yöntemi, başarı şansı ve süresi, tedavi yönteminin hastanın sağlığı için taşıdığı avantajlar ve riskler, tedavinin potansiyel sonuçları, ilaçların kullanılışı ve olası yan etkileri, hastanın önerilen tedaviyi kabul etmemesi durumunda

hastalığın yaratacağı sonuçlar, olası tedavi seçenekleri ve riskler, tedavi sonrası rehabilitasyon süresi ve evde bakım hizmetleri ile herhangi bir zamanda tedaviden vazgeçebileceği konularında bilgilendirilmesi gerekmektedir (1,2).

Dünya Tabipler Birliği tarafından kabul edilmiş Lizbon Hasta Hakları Bildirgesi'nin 3. maddesine göre aydınlatılmış onam kavramı ortaya çıkmıştır. Bu bildirmede tıp mesleğinin onayladığı temel hasta hakları çerçevesinde vurgulanmaktadır. Bunun yanında hekimler ve sağlık hizmeti sunumunda yer alan diğer kişi veya kuruluşların hasta haklarını tanımak ve korumak konusunda ortak bir sorumluluğa sahip olduğu belirtilmiştir (3). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1994 yılında yayınlanmış olan Amsterdam Bildirgesi'nde ise, hastanın aydınlatılma hakkı ve onamının alınmasına,

bilgilendirmenin önemine ve rıza konusuna da değinilmiştir (4).

14 Nisan 1928 yılında yürürlüğe giren 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanununun 70. maddesi ülkemizde aydınlatılmış onam konusunda ilk düzenlemedir (5). Hasta-hekim ilişkileri ve aydınlatılma hakkından bahseden bir diğer düzenleme 1960 yılında hazırlanan Tıbbi Deontoloji Tüzüğüdür. Tüzüğün 14. maddesinde hastaya açıklıkla bilgi verilmesi gerektiği belirtilmiştir (6). Türk sağlık mevzuatında Hasta Hakları Yönetmeliği'nde Mayıs 2014'te yapılan değişiklikten sonra söz konusu ayrıntıların yer alması gerçekleşmiştir (7,8).

Hastaların aydınlatılması ve onamlarının alınması çağdaş tıp uygulamaları çerçevesinde hem etik hem de yasal bir sorumluluktur. 2006-2019 yılları arasındaki 76 Yargıtay temyiz kararının incelendiği çalışmada tıbbi uygulama hatası iddiası bulunan davaların 2013 yılından sonra sayıca arttığı ve dosyaların sadece %46'sının dosya içeriğinde aydınlatılmış onam formu bulunduğu saptanmıştır (9). Özellikle sonuçları açısından kritik tıbbi müdahalelerden önce hastanın yazılı olarak aydınlatılmış onamın alınması ispat gücünü artırmaktadır (10).

Aydınlatılmış onam hakkında görüşlerin değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların %33,5'nin aydınlatılmış onam hakkında resmi eğitim ve öğretim aldığı, %67,1'inin bu konuda daha fazla eğitime ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (11). Bir anket çalışmasında %56'sının asistanlık eğitimi öncesinde aydınlatılmış onam eğitimi aldıkları belirtilmiştir (12). Hekimlerin aydınlatılmış onam formları hakkında bir eğitim programına ihtiyacı olduğunu %87,7'sinin bildirildiği çalışmada, 10 yıldan fazla mesleki deneyime sahip hekimlerin eğitim programına daha fazla ihtiyaç duyduğu tespit edilmiştir (13). Asistanlarının çoğunun başka bir asistan veya uzmanı gözlemleyerek aydınlatılmış onam almayı öğrendiği, yaklaşık %90'ının tüm risklerinden emin olmadıkları bir prosedür için onam aldığı ve %61,6'sının onam konusunda daha fazla eğitim almak istediğini bildirdiği saptanmıştır (14). Kalitatif yaklaşımla cerrahların aydınlatılmış onama yaklaşımlarının araştırıldığı bir çalışmada ise cerrahların planlanan tedaviyi matbu onam formunu kullanarak tartışmanın bürokratik yönünü sevmediklerini, ancak formun okunması ve imzalanması gerekliliğinin yapılacak işlem hakkında hastaya bilmesi gereken şeylerin söylendiğinden emin olmak için bir fırsat sağladığını belirtmişlerdir (15).

Bu çalışmada, Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi hekimlerinin aydınlatılmış onam hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Türkiye'de bu

iki branştaki hekimlerle ilgili benzer bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi hekimleri günlük rutinlerinde yaptıkları girişimsel işlemler ve ameliyatlardan dolayı aydınlatılmış onam almaktan yasal olarak sorumlu olsalar da bunu yaparken sahip oldukları bilgi düzeyleri ile böyle bir süreçte karşılaştıkları zorluklar ve engeller hakkında genel bir veri eksikliği bulunmaktadır.

## Gereç ve Yöntem

Araştırma yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanan bir anket çalışmasıdır. Anket soruları oluşturulurken Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan Hasta Hakları Yönetmeliği, Hasta Hakları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik ve literatürdeki benzer çalışmalar incelenmiştir (7,8). Aydınlatılmış onam bilgi düzeyi anketi formunda katılımcıların sosyodemografik özelliklerini belirlemeye yönelik (cinsiyet, yaş, medeni durum, mesleki statü, branş, hekimlik ve branştaki çalışma yılı) kısma ek olarak aydınlatılmış onam asgari bilgi düzeyini belirlemeye yönelik 18 soru bulunmaktadır. Araştırmacılar tarafından hazırlanan "Aydınlatılmış Onam Bilgi Düzeyi Anketi" Şubat-Mayıs 2020 tarihleri arasında, eğitim araştırma hastanesinde Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi branşlarının da görev yapan hekimlere uygulanmıştır (7,8).

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı, çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar kullanılmıştır. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn test kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır (16).

Aydınlatılmış onam kavramı hakkında sorulan sorulara verilen cevaplar likert tipi ölçeklenmiştir. Hekimlere aydınlatılmış onam kavramı hakkında sorulan 18 soruya verilen cevaplar üzerinden Aydınlatılmış Onam Bilgi Düzeyi hesaplanması gerçekleştirilmiştir. Sorulara verilen cevapların iç tutarlılığı değerlendirilerek doğru anlaşılıp anlaşılmadığı değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışma, Şubat-Mayıs 2020 tarihleri arasında 84 hekim ile gerçekleştirilmiştir. Hekimlerin yaşları ortalama  $36,93 \pm 11,58$  (min: 24, maks: 63) yıl olup %51,2'si

evli, %69,0'u kadın cinsiyetteydi. Hekimlerin %52,4'ü (n=44) asistan, %28,6'sı (n=24) uzman, %2,3'ü (n=2) öğretim üyesi, %13,1'i (n=11) doçent ve %3,6'sı (n=3) profesör unvanına sahiptir. Göğüs hastalıkları branşından 60 (%71,4), göğüs cerrahisi branşından 24 (%28,6) hekim çalışmaya katılmıştır. Hekimlerin çalışma süreleri incelendiğinde, %42,9'unun hekimlik mesleğinde, %39,3'ünün de branşında 10 yıldan fazla süredir çalıştığı gözlenmiştir. Çalışmaya katılan hekimlerin demografik verileri ve mesleki özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Hekimlerin %28,6'sı (n=24) üniversite eğitimi sırasında veya sonrasında aydınlatılmış onam konusun-

da eğitim almazken, %71,4'ü (n=60) eğitim almıştır. Eğitim alanların aldıkları eğitimi değerlendirmesine bakıldığında %61,7'si (n=37) yeterli, %33,3'ü (n=20) orta derecede yeterli, %5,0'i (n=3) yetersiz bulunduğunu belirtmiştir. Çalışılan bölümde herhangi bir tıbbi müdahale ile ilgili matbu aydınlatılmış onam formu olma oranı %97,6 (n=82) bulunmuştur. Çalıştığı bölümde matbu onam formu olduğunu belirten hekimlerin %25,6'sı (n=21) form içeriğini her zaman yeterli bulurken, %67,1'i (n=55) çoğu zaman, %6,1'i (n=5) ara sıra ve %1,2'si (n=1) nadiren yeterli bulmaktadır. Aydınlatılmış onam konusunda eğitim alma ve çalışılan bölümde aydınlatılmış onam formu olma durumlarına ilişkin dağılımlar Tablo 2'de yer almaktadır.

**Tablo 1** Demografik ve Mesleki Özelliklerin Dağılımları

		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
<b>Yaş (yıl)</b>		24-63 (30,5)	36,93±11,58
		n	%
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	58	69,0
	<b>Erkek</b>	26	31,0
<b>Medeni durum</b>	<b>Evli</b>	43	51,2
	<b>Bekâr</b>	38	45,2
	<b>Diğer</b>	3	3,6
<b>Statü</b>	<b>Asistan Dr.</b>	44	52,4
	<b>Uzman Dr.</b>	24	28,6
	<b>Dr. Öğretim üyesi</b>	2	2,3
	<b>Doçent Dr.</b>	11	13,1
	<b>Profesör Dr.</b>	3	3,6
<b>Branş</b>	<b>Göğüs hastalıkları</b>	60	71,4
	<b>Göğüs cerrahisi</b>	24	28,6
<b>Hekimlikte çalışma süresi</b>	<b>1 yıldan az</b>	8	9,5
	<b>1-2 yıl</b>	15	17,9
	<b>3-5 yıl</b>	19	22,6
	<b>6-10 yıl</b>	6	7,1
	<b>10 yıldan fazla</b>	36	42,9
<b>Branşta çalışma süresi</b>	<b>1 yıldan az</b>	23	27,4
	<b>1-2 yıl</b>	17	20,2
	<b>3-5 yıl</b>	5	6,0
	<b>6-10 yıl</b>	6	7,1
	<b>10 yıldan fazla</b>	33	39,3

Tablo 2

Aydınlatılmış Onam Konusunda Eğitim Alma ve Çalışılan Bölümde Aydınlatılmış Onam Formu Olma Durumlarına İlişkin Dağılımlar

		n	%
Üniversite eğitimi sırasında veya sonrasında aydınlatılmış onam konusunda eğitim alma durumu	Hayır	24	28,6
	Evet	60	71,4
Eğitimin yeterliliği hakkındaki düşünce (n=60)	Yeterli	37	61,7
	Orta derecede yeterli	20	33,3
	Yetersiz	3	5,0
Çalışılan bölümde herhangi bir tıbbi müdahale ile ilgili aydınlatılmış onam formu olma durumu	Hayır	2	2,4
	Evet	82	97,6
Formun içeriğini yeterli bulma durumu (n=82)	Yeterli	76	92,7
	Orta derecede yeterli	6	7,3
	Yetersiz	0	0

Hekimlerin aydınlatılmış onam kavramı hakkında sorulara vermiş oldukları yanıtlara ilişkin ayrıntılı dağılım Tablo 3'te verilmiştir.

Sorulara verilen cevapların iç tutarlılık katsayısı Cronbach alpha değeri 0,852 olarak saptanmış olup soruların doğru anlaşıldığı ve iç tutarlılığın çok iyi düzeyde olduğu görülmektedir. Hekimlere aydınlatılmış onam kavramı hakkında sorular sorulardan 18 tanesine (min:18-max:90) verilen cevapların toplamı ile yapılan "Aydınlatılmış Onam Bilgi Düzeyi" hesaplanması sonrası elde edilen bilgi düzeyi puanları 50 ile 85 arasında değişmekte olup, hekimlerin bilgi düzeyi ortalaması  $70,46 \pm 9,09$ 'dur.

Üzerinde işlem yapılacak veya sağaltım uygulanacak hastalara önerilen tedavinin içeriği konusunda bilgi veren kişiler; %77,4 (n=65) uzman hekim, %58,3 (n=49) asistan hekim, %11,9 (n=10) hemşire olarak belirtilmiştir. Tedavinin içeriği konusunda hastaya bilgi veren kişilere ilişkin dağılım Tablo 4'te verilmiştir.

Demografik özelliklere göre aydınlatılmış onam asgari bilgi düzeyleri Tablo 5'te verilmiştir. Yaş ile aydınlatılmış onam bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Cinsiyete ve medeni duruma göre de aydınlatılmış onam bilgi düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Tablo 5'te ayrıca mesleki özelliklere göre aydınlatılmış onam asgari bilgi düzeyleri de verilmiştir. Statü, branş, hekimlikte ya da branşta çalışma süresi ile aydınlatılmış onam bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Ay-

dınlatılmış onam konusunda eğitim alan ve almayan hekimlerin bilgi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Bunun yanında göğüs hastalıkları hekimlerinin göğüs cerrahisi hekimlerine göre aydınlatılmış onam formları ile ilgili eğitim programlarına daha fazla ihtiyaç olduğunu belirttiği tespit edilmiştir ( $p=0,022$ ).

Göğüs hastalıkları hekimlerinin %60'ının her zaman, %36,7'sinin çoğu zaman, %3,3'ünün ara sıra, göğüs cerrahisi hekimlerinin %54,2'sinin her zaman, %41,7'sinin çoğu zaman, %4,2'sinin nadiren sözel onam aldığı, dolayısıyla göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahi hekimlerinin hepsinin sözel onam aldığı belirlenmiştir. Göğüs hastalıkları hekimlerinin %33,3'ünün her zaman, %30'unun çoğu zaman, %23,3'ünün ara sıra, %6'sının nadiren, göğüs cerrahisi hekimlerinin %41,7'sinin her zaman, %45,8'sinin çoğu zaman, %12,5'inin nadiren yazılı onam aldığı, buna göre göğüs hastalıkları hekimlerinin %3,3'ünün yazılı onam almadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda aydınlatılmış onama karar verme süresi göğüs hastalıkları hekimlerinde; 11'inin 20 dakikadan az, 6'sının 30-60 dk, 43'ünün 24 saatten fazla, göğüs cerrahi hekimlerinde; 5'inin 20 dakikadan az, 9'unun 30-60 dk, 1'inin 2,5 saat, 1'inin 16 saat, 8'inin 24 saatten fazla olarak belirlenmiştir (Tablo 6). Aydınlatılmış onam formunu doldururken hastaya verilen bilgileri değerlendirmesi için en az 24 saat zaman verme bakımından göğüs hastalıkları ile göğüs cerrahi hekimleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,01$ ).

Tablo 3

## Aydınlatılmış Onam Konusunda Eğitim Alma ve Çalışılan Bölümde Aydınlatılmış Onam Formu Olma Durumlarına İlişkin Dağılımlar

	Her zaman		Çoğu zaman		Ara sıra		Nadiren		Hiçbir zaman	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara önereceğiniz tedavinin içeriği konusunda bilgi veriyor musunuz?	46	54,8	37	44,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara önereceğiniz tedavinin içeriği konusunda bilgiyi sözel olarak veriyor musunuz?	49	58,3	32	38,1	2	2,4	1	1,2	0	0,0
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara önereceğiniz tedavinin içeriği konusunda bilgiyi yazılı veriyor musunuz?	30	35,7	29	34,5	14	16,7	9	10,7	2	2,4
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara önereceğiniz tedavinin amacı ve başarılı olma şansı konusunda bilgi veriyor musunuz?	40	47,6	35	41,7	7	8,3	2	2,4	0	0,0
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara önereceğiniz tedavinin avantajları ve riskleri konusunda bilgi veriyor musunuz?	43	51,2	34	40,5	6	7,1	1	1,2	0	0,0
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara önereceğiniz tedavinin varsa alternatifleri konusunda bilgi veriyor musunuz?	32	38,1	33	39,3	13	15,5	6	7,1	0	0,0
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara önereceğiniz tedavinin potansiyel sonuçları konusunda bilgi veriyor musunuz?	40	47,6	36	42,9	6	7,1	2	2,4	0	0,0
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara önereceğiniz tedavinin reddilmesi durumunda ortaya çıkabilecek riskler ve yararlar konusunda bilgi veriyor musunuz?	45	53,6	35	41,7	3	3,6	1	1,2	0	0,0
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara önereceğiniz tedavi sonrası rehabilitasyon süresi konusunda bilgi veriyor musunuz?	17	20,2	30	35,7	23	27,4	14	16,7	0	0,0
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara önereceğiniz tedavi için kullanılacak ilaçlar konusunda bilgi veriyor musunuz?	22	26,2	39	46,4	12	14,3	11	13,1	0	0,0
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara önereceğiniz tedavi sonrası evde bakım hizmeti konusunda bilgi veriyor musunuz?	16	19,0	14	16,7	26	31,0	21	25,0	7	8,3
*Üzerinde işlem yapacağınız veya sağaltım uygulayacağınız hastalara herhangi bir zamanda tedaviden vazgeçebileceğini belirtiyor musunuz?	27	32,1	21	25,0	19	22,6	11	13,1	6	7,1
*Aydınlatılmış onam formu imzalatırken hastanın karar verme yeterliğini dikkate alıyor musunuz?	33	39,3	36	42,9	11	13,1	4	4,8	0	0,0

Tablo 3  
Devamı

## Aydınlatılmış Onam Konusunda Eğitim Alma ve Çalışılan Bölümde Aydınlatılmış Onam Formu Olma Durumlarına İlişkin Dağılımlar

	Her zaman		Çoğu zaman		Ara sıra		Nadiren		Hiçbir zaman	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
*Hastalarınızın aydınlatılmış onam formlarını özgür irade ile imzalamasına özen gösteriyor musunuz?	44	52,4	32	38,1	5	6,0	3	3,6	0	0,0
*Aydınlatılmış onam formlarını hastalara hastanın anlayabileceği bir dilde anlatıyor musunuz?	36	42,9	32	38,1	11	13,1	5	6,0	0	0,0
Servisinizde kullandığınız aydınlatılmış onam formlarını tümüyle okudunuz mu?	13	15,5	30	35,7	19	22,6	16	19,0	6	7,1
Okuduysanız içeriği hakkında yerli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?	16	20,5	41	52,6	12	15,4	7	9,0	2	2,6
*Aydınlatılmış onam formlarını doldururken hastanın sorularını yanıtlıyor musunuz?	35	41,7	39	46,4	5	6,0	5	6,0	0	0,0
Hastaya aydınlatılmış onam formları imzalatmanın hekimi malpraktis davalarından koruyacağını düşünüyor musunuz?	11	13,1	43	51,2	13	15,5	11	13,1	6	7,1
Aydınlatılmış onam formları imzalatmanın malpraktis davalarının seyriyi değiştireceğini düşünüyor musunuz?	10	11,9	43	51,2	20	23,8	8	9,5	3	3,6
Sizce aydınlatılmış onam formları ile ilgili eğitim programlarına ihtiyaç var mıdır?	34	40,5	25	29,8	16	19,0	4	4,8	5	6,0
*Hasta- hekim ilişkisi açısından onam alınmasını gerekli görüyor musunuz?	60	71,4	19	22,6	4	4,8	0	0,0	1	1,2
*Hasta- hekim ilişkisi açısından onam alınmasını onaylıyor musunuz?	59	70,2	19	22,6	4	4,8	2	2,4	0	0,0

\*Aydınlatılmış Onam Asgari Bilgi Düzeyi hesaplamasında kullanılmıştır

Tablo 4

## Tedavinin İçeriği Konusunda Hastaya Bilgi Veren Kişilere İlişkin Dağılım

		n	%
Üzerinde işlem yapılacak veya sağaltım uygulanacak hastalara önerilen tedavinin içeriği konusunda bilgi veren kişi	Sadece tedavi eden uzman hekim	31	36,9
	Tedavi eden uzman ve asistan hekim birlikte	25	29,8
	Sadece tedavi eden asistan hekim	18	21,4
	Uzman ve asistan hekim, hemşire birlikte	5	6
	Uzman hekim ve hemşire birlikte	4	4,8
	Asistan hekim ve hemşire birlikte	1	1,2

Tablo 5

## Demografik Özelliklere Göre Aydınlatılmış Onam Asgari Bilgi Düzeylerinin Değerlendirmesi

		n Min-Mak (Medyan)	Aydınlatılmış Onam Bilgi Düzeyi		p
			Ort±Ss		
Yaş (yıl)	r		0,085		
	p		0,440		
Cinsiyet	Kadın	58	50-85 (72,5)	70,09±9,49	<sup>a</sup> 0,572
	Erkek	26	57-84 (71,5)	71,31±8,25	
Medeni durum	Evli	43	51-84 (73)	71,00±8,11	<sup>a</sup> 0,585
	Bekâr	41	50-85 (71)	69,90±10,10	
Statü	Asistan Dr.	44	50-85 (71)	70,00±10,20	<sup>b</sup> 0,490
	Uzman Dr.	24	51-83 (72)	69,00±8,71	
	'Dr. Öğretim üyesi	2	67-78 (72,5)	72,50±7,78	
	Doçent Dr.	11	66-80 (73)	73,36±5,30	
	'Profesör Dr.	3	74-79 (78)	77,00±2,65	
Branş	Göğüs hastalıkları	60	50-85 (71,5)	69,55±9,17	<sup>a</sup> 0,146
	Göğüs cerrahisi	24	54-84 (75)	72,75±8,67	
Hekimlikte çalışma süresi	1 yıldan az	8	55-84 (72)	70,88±10,45	<sup>b</sup> 0,797
	1-2 yıl	15	50-85 (66)	68,13±10,94	
	3-5 yıl	19	53-85 (71)	69,63±9,36	
	6-10 yıl	6	62-84 (72,5)	73,00±9,63	
	10 yıldan fazla	36	51-83 (73,5)	71,36±7,96	
Branшта çalışma süresi	1 yıldan az	23	50-85 (69)	69,96±11,50	<sup>b</sup> 0,833
	1-2 yıl	17	53-84 (71)	69,76±8,81	
	3-5 yıl	5	59-84 (71)	71,60±8,88	
	6-10 yıl	6	60-75 (67,5)	67,50±6,53	
	10 yıldan fazla	33	51-83 (74)	71,55±8,04	
Aydınlatılmış onam konusunda eğitim alma durumu	Hayır	24	51-84 (72)	70,38±10,69	<sup>a</sup> 0,955
	Evet	60	50-85 (72)	70,50±8,47	

r: Pearson Korelasyon Katsayısı, <sup>a</sup>Student t Test, <sup>b</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>†</sup> Gruptaki kişi sayıları yetersiz olduğundan karşılaştırmaya dahil edilmemiştir.

## Tartışma

Aydınlatılmış onam kavramı hem etik hem de hukuk açısından, hekim hasta ilişkisinde en önemli unsurlardan biridir. Hastanın anlama kapasitesine göre sade ve anlaşılır bir dil ile ve uygun yolla yapılacak işlem hakkında bilgi verilmesi, bilgilerin hasta tarafından anlaşılması ve bu anlaşılmaya dayanarak verilen gönüllü karar ile doktorun yetkilenmesi anlamını

taşımaktadır (17). Aydınlatılmış onam alınması yasal bir zorunluluk ve hastaların özerkliğine saygı gösterilmesinin bir koşulu olduğundan, hekimler aydınlatılmış onamın içeriğini, ne zaman ve kimden alınması gerektiğini bilmelidir. Aydınlatılmış onam hakkında hekimlerin aldıkları eğitim ve bu eğitimin yeterlilik düzeyi hakkında yapılan çalışmalara bakıldığında bu konuda bir eksiklik hissedildiği görülmektedir (11,14). Pakiş ve ark. çalışmasında hekimlerin %61,4'ü tıp eğitimi



Tablo 6

Branşlara Göre Aydınlatılmış Onam Formları İçin Verilen Sürelerin Değerlendirilmesi

Aydınlatılmış onam formlarını doldururken hastaya verilen bilgileri değerlendirebilmesi için ne kadar zaman veriyorsunuz?	Branşlar			
	Göğüs hastalıkları		Göğüs cerrahisi	
	n	%	n	%
20 dakikadan az	11	18.3	5	20.8
30-60 dakika	6	10	9	37.5
150 dakika	0	0	1	4.2
16 saat	0	0	1	4.2
24 saatten fazla	43	71.7	8	33.3
<b>Toplam</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

süreçlerinde hekimlerin hak ve yükümlülükleri konusunda yeterli bilgi almadıklarını belirtirken, Yaşar Teke ve ark. yaptığı çalışmada bu oran %82,4'tür (18,19). Çalışmamızda hekimlerin %28,6'sının aydınlatılmış onam konusunda eğitim almadığı, eğitim alan hekimlerin ise %5'inin aldıkları eğitimi yetersiz, %33,3'ünün orta derecede yeterli bulduğu saptanmıştır.

Hekimlerin aydınlatılmış onam hakkındaki bilgi düzeylerinin farklı olgu senaryoları üzerinden belirlenmesinin amaçlandığı çalışmalara bakıldığında ise yetersiz bilgiye sahip oldukları, bu konudaki eğitimin tıp müfredatına dahil edilmesinin önerildiği görülmektedir (20,21). Çalışmamızda, Aydınlatılmış Onam Bilgi Düzeyi (min:18-max:90) hesaplanması sonrası elde edilen bilgi düzeyi puanları 50 ile 85 arasında değişmekte olup, hekimlerin bilgi düzeyi ortalamasının 70,46±9,09 olduğu belirlenmiştir.

2003 yılında Turla ve ark. yaptığı çalışmada hekimlerin %64,7'sinin tüm mesleki uygulamaları öncesi hastadan aydınlatılmış onam aldığı belirlenirken, Teke ve ark. tarafından yapılan çalışmada hekimlerin %60,6'sının tıbbi işlem öncesi aydınlatılmış onam aldıkları, %31'inin ise çalıştığı kurumca düzenlenmiş onam formları aracılığıyla bu işlemi gerçekleştirdiği saptanmıştır (19,22). Yıldırım ve ark. tarafından yapılan anket çalışmasında katılımcıların %89,2'si hastalarından tıbbi işlem öncesi herhangi bir onam aldığını bildirirken, Pakiş ve ark. çalışmasında hekimlerin %96,7'sinin cerrahi işlem öncesi hastalarını bizzat bilgilendirdikleri belirtilmiştir (18,23). Sönmez'in tez çalışmasında ise 513 hekimin %14,8'i aydınlatılmış onam almadığını belirtmişlerdir (24). Çalışmamızda ise katılımcıların hepsinin aydınlatılmış onam aldığı

saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda yıllar ilerledikçe hekimlerin hastalarından aydınlatılmış onam almasının arttığı görülmektedir.

Ülkemizde üniversite hastanesinde görev yapan 371 hekimin katıldığı çalışmada; hekimlerin %84,3'ünün bilgilendirme ve aydınlatma amacıyla 10 dakikadan daha az zaman ayırdığı belirtilmiş, bunun nedenlerinin hekim başına düşen hasta sayısının fazlalığı ve hekimlerin yasal zorunluluklarını tam olarak bilmemesi olabileceği değerlendirilmiştir (22). Yapılan bir diğer çalışmada ise personel sayısı yetersizliği, özensizlik, yetersiz sorumluluk, iş koşulları ve fiziki ortamın yetersizliği onamın istenen düzeyde uygulanamaması konusunda gösterilen sebepler arasında bulunmuştur (25). Sönmez'in tez çalışmasında 513 hekimin %5,3'ü hastasına aydınlatma yükümlülüğünü tam yerine getirmek için yeterli zaman tanıdığını belirtmiş, ancak bunun yanında hekimlerin çok büyük bir çoğunluğu aydınlatma yükümlülüklerini yerine getirmek için yeterli zamanlarının olmadığını belirtmişlerdir (24). Cenger ve ark. çalışmasında, doktorların %30'unun aydınlatılmış onam formları doldurulurken hastaya 20 dakikadan fazla zaman verdiği, %18,9'unun acil bir durum olmadığı sürece hastaya verilen bilgileri değerlendirmesi ve başka hekimlere danışabilmesi için istediği kadar zaman verdiği tespit edilmiştir (13). Jukic ve ark. çalışmasında ise aydınlatılmış onam için doktorların %60'ının 10 dakika ve ancak %3'ünün 30 dakikadan uzun süre verdiği belirtilmiştir (26). Yapılan başka bir anket çalışması ise zaman kısıtlamaları ve iş yükü ile birlikte yüksek hasta sayıları nedeniyle doktorların büyük çoğunluğunun aydınlatılmış onam almak için ortalama 5-10 dakika harcadığını, bu sürenin birçok doktor tarafından yetersiz görüldüğünü göstermektedir (27).

Hastaların aydınlatılmış onam hakkındaki görüşlerinin incelendiği çalışmalara bakıldığında; Jawaid ve ark. çalışmasında cerrahi hastalarının %56'sından operasyondan bir gün önce, %42,6'sından hastaneye girişte, %0,6'sından operasyon olacağı günün sabahında, %0,9'undan operasyon odasında onam alındığı belirtilirken Türk ve ark. çalışmasında hastaların %90'ının onam formunu doldurmak için kendilerine yeterli zamanın verildiğini düşündüğü, %75'inin ise onam formunu ameliyattan 1-2 gün veya daha önce okuduğu saptanmıştır (28,29).

Aydınlatma ne çok erken ne de çok geç yapılmalı, zamanında yapılmalıdır. Acil bir durum söz konusu olmadığı sürece, hastaya düşünmesi için makul ve uygun bir zaman verilmelidir. Hasta Haklarına İlişkin Avrupa Statüsü Ana Sözleşmesinin Bölüm 2'de bulunan "Rıza Hakkı" başlığı altında ameliyat veya tedaviye ilişkin tüm bilgiler konusundaki aydınlatmanın en azından 24 saat önce yapılması gerektiği belirtilmiştir (30). Ayaktan tedavilerde aydınlatmanın müdahale gününde yapılması durumunda ise zamanında yapılmış sayılacağı belirtilmiştir (31).

Jukić ve ark. yaptığı çalışmada dahili branşlardaki hekimlerin hastayı bilgilendirmek için anesteziistlere ve cerrahlara göre daha fazla zaman harcadıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (26). Çalışmamızda aydınlatılmış onama karar verme için verilen süreye bakıldığında göğüs hastalıkları hekimlerinin %71,7'sinin (n=43), göğüs cerrahi hekimlerinin %33,3'ünün (n=8) 24 saatten fazla zaman ayırdığı belirlenmiştir. Aydınlatılmış onam formunun değerlendirilmesi için en az 24 saat zaman verilmesi uygulamasını göğüs hastalıkları hekimlerinin, göğüs cerrahisi hekimlerine göre daha sık yaptığı ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,01).

Aydınlatılmış onam doktor ile hasta arasında önemli bir iletişim biçimidir. Aydınlatılmış onamı tıbbi müdahaleyi uygulayacak doktorun almasının gerektiği, ancak bu görevi başka bir doktorun yerine getirmesi durumunda da müdahaleyi uygulayacak doktorun bu görevin uygun şekilde getirildiğinden emin olması gerektiği bildirilmektedir (32). Ekipte yer alan tüm hekimlerin hastayı aydınlatma yükümlülüğü bulunmaktadır, her hekim uzmanlık alanına göre hastayı aydınlatmalıdır ancak hekimler aralarından bir kişiyi aydınlatma hususunda tayin edebilirler (33,34). Hem Amerikan hukuk sisteminde hem de Avrupa Birliği üye ülkelerinde onam alma, hastayı tedavi eden/edecek olan hekimin sorumluluğuna verilmiştir (35,36).

Güçük Yalçın'ın tez çalışmasında hekimlere çalıştıkları kurumda hastayı aydınlatılmış onam konusunda

kimin bilgilendirdiği sorulduğunda, %42,8'i uzman hekim, %40,2'si asistan hekim olarak cevaplandırmıştır (37). Kendi kliniklerinde en sık yapılan operasyonlarla ilgili bilgileri sorgulanan 25 ilk yıl cerrahi asistanı ile yapılan bir çalışmada; hiçbir asistanın uygulamanın risklerini, yararlarını ve alternatif tedavi yöntemlerini eksiksiz olarak aktarmadığı, %58'inin hasta tarafından sorulacak herhangi bir soruyu cevaplayabilecek düzeyde olduğu belirlenmiştir (38). Çalışmamızda, üzerinde işlem yapılacak veya sağaltım uygulanacak hastalara önerilen tedavinin içeriği konusunda bilgi veren kişilerin %77,4'ünün uzman hekim, %58,3'ünün asistan hekim olduğu, işlem yapılacak veya sağaltım uygulanacak hastalara önerilen tedavinin içeriği konusundaki bilgilerin hekim dışı diğer sağlık çalışanının tek başına vermediği görülmüştür.

Pakiş ve ark. çalışmasında çoğunluğu hastalarını bilgilendirdiklerini belirtmiştir (18). Siddiqui ve ark. çalışmasında aydınlatılmış onam alınırken hastaların yarısından fazlasına alternatif tedavi ve ameliyatın riskleri hakkında bilgi verilmediği belirtmiştir (39,40). Çalışmamızda ise hekimlerin %54,8'inin her zaman, %44'ünün çoğu zaman hastalara uygulanacak tedavi içeriği konusunda bilgi verdikleri, %53,6'sının her zaman, %41,7'sinin çoğu zaman uygulanacak tedavinin reddedilmesi durumunda ortaya çıkabilecek riskler ve yararlar konusunda bilgi verdikleri, %38,1'inin her zaman, %39,3'ünün çoğu zaman alternatif tedavi yöntemleri hakkında hastalarını bilgilendirdikleri, %20,2'sinin her zaman, %35,7'sinin çoğu zaman hastalarına tedavi sonrası rehabilitasyon süresi konusunda bilgi verdikleri belirlenmiştir.

Oluş Alkan'ın doktorlara yönelik aydınlatılmış onam bilincini ölçmeyi hedefleyen anket çalışmasında "Tedavi görmemenin (tedavi reddinin) olası sonuçları yer almalıdır." sorusuna hekimlerin %77'si katılırken, %10,8'i katılmadığını, %10,1'i ise kararsız olduğunu belirtmiştir (41). Ertürk ve ark. tarafından hastalara uygulanan anket çalışmasında ise tedaviyi kabul etmeme durumunda hastalığın yaratacağı sonuçlar hakkında bilgilendirilme durumuna katılımcıların %50'si hayır, %46,6'sı evet, %3,4'ü biraz bilgi verildiği şeklinde cevap vermiştir (42). Çalışmamızda ise hekimlerin %53,6'sının her zaman, %41,7'sinin çoğu zaman, %3,6'sının ara sıra, %1,2'sinin nadiren bu konuda bilgi verdikleri saptanmıştır. Bunun yanında %51,2'sinin her zaman, %40,5'inin çoğu zaman tedavinin avantajları ve riskleri konusunda bilgi verdiklerini belirttiği tespit edilmiştir.

Jawaid ve ark. çalışmasında cerrahi hastalarının %3,1'ine alternatif cerrahi seçenekleri anlatıldığı belirtilirken çalışmamızdaki bu oran cerrahi branştaki

hekimlerin %94,1'idir. Yine Jawaid ve ark. çalışmasında cerrahi hastalarının %4,3'ünde tedavi olmamanın sonuçlarının anlatıldığı bildirilirken çalışmamızdaki bu oran ise cerrahi branştaki hekimlerde %94,8'dir (28).

Aynacı'nın tez çalışmasında cerrahi tıp hekimlerinin dahili tıp hekimlerine göre daha yüksek oranda her zaman ve çoğu zaman yanıtını verdikleri belirlenirken, Cenger ve ark. çalışmasında ise hekimlerin %42,3'ünün hastaya aydınlatılmış onam formlarını imzalatmanın doktoru malpraktis davalarından koruyacağını düşündüğü saptanmıştır (13,43). Çalışmamızda ise hekimlerin %92,9'unun hastaya aydınlatılmış onam formlarını imzalatmanın doktoru malpraktis davalarından koruyacağını düşündüğü belirlenmiştir.

Pratikte aydınlatılmış onam sürecinde hasta sözlü olarak bilgilendirildikten sonra yazılı matbu formların kullanıldığı bilinmektedir. Aydınlatmanın şekli hekimin sorumluluğunda olmakla ve hukuksal olarak şekil hakkında net bir çerçeve de bulunmamakla birlikte aydınlatılmış onamın ispatı bakımından yazılı hale getirilmesi önerilmektedir (44). Hasta Hakları Yönetmeliği Madde 26'da rıza formu hazırlanması gerektiği ve detayları belirtilmektedir (7). Sağlık kurumlarınca hazırlanan onam formlarının yanında Göğüs Cerrahisinin uyguladığı işlemler için Türk Göğüs Cerrahisi Derneği'nin, Göğüs Hastalıklarında yapılan işlemler için ise Türk Toraks Derneği'nin her bir işleme yönelik hazırlanmış formları bulunmaktadır (45,46). Çalışmamızda çalıştığı bölümde onam formu olduğunu belirten hekimlerin %92,7'si form içeriğini yeterli, %5,3'ü orta derecede yeterli bulurken hiçbir hekim içeriği yetersiz bulmamıştır. Almanya'da kullanılan onam formlarının yeterliliğinin değerlendirildiği bir çalışmada kullanılan formların bilinçli bir kararı desteklemek için uygun olmadığını gösterdiği, özellikle alternatif tedavi yöntemleri ile yapılacak karşılaştırmada fayda ve zararların sayısal bir açıklamasının eksik olduğu dolayısıyla farklı tedavi seçeneklerini değerlendirmek için destekleyici bilgi verilmediği belirtilmiştir (47). Amerika'da 25 hastanenin onam formlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise formların üçte birinden azının yapılacak işlem hakkında bilgi içerdiği ve yalnızca %10'unun işlemin nasıl yapıldığını açıkladığı, bunun yanında formların işleme özgü riskler, faydalar veya alternatifler hakkında çok az bilgi sağladığı tespit edilmiştir (48).

Çalışmamıza katılan hekimlerin %71,4'ü göğüs hastalıkları (dahili branş), %28,6'sı göğüs cerrahisi (cerrahi branş) alanında görev yapmaktadır. Hekimlerin %52,4'ünün asistan, %28,6'sının uzman, %19'unun öğretim üyesi olduğu belirlenmiştir. Hekimlerin çalışma süreleri incelendiğinde, %42,9'unun hekimlik

mesleğinde, %39,3'ünün de branşında 10 yıldan fazla süredir çalıştığı gözlenmiştir. Bunun yanında statü, branş, hekimlikte ya da branşta çalışma süresi veya yaş ile aydınlatılmış onam bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bu araştırmanın sınırlaması, çalışmanın amacı gereği yalnızca iki ana uzmanlık alanıyla çalışılması, dolayısıyla anketin branşlar arası değerlendirme yapılabilecek şekilde farklı uzmanlık dallarına yaygınlaştırılmamış olmasıdır. Aydınlatılmış onam bilgi düzeyi ile çalışmada toplanan veriler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Bununla birlikte aydınlatılmış onam bilgi düzeyine etki eden faktörlerin daha iyi anlaşılabilmesi açısından farklı hastaneler, farklı coğrafi bölgeler, farklı yaş grupları ve statülere göre sınıflandırılmış geniş çaplı bir anket yapılması konunun daha iyi anlaşılabilmesi açısından önerilmektedir.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Etik Kurul Onayı

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.02.2020 tarihli ve 283 sayılı etik kurul onay alınmıştır. Araştırma "Helsinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır.

#### Araştırmanın Etik ve Yasal Boyutu

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (sayı: 283, tarih 14.02.2020). Çalışma sırasında Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalmıştır.

#### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

#### Finansman

Bu çalışma için, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

#### Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Bu çalışmanın çıktıları daha önce 3. Uluslararası 19. Ulusal Adli Bilimler Kongresi'nde, 04/11/2022 tarihinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

#### Yazar Katkıları

CDC: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon;

Görselleştirme; Denetim; Proje Yönetimi; Makalenin Yazımı.

ZAŞ: Araştırma; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin düzenlenmesi.

GK: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Validasyon; Formal Analizler; Metodoloji; Makalenin düzenlenmesi.

VE: Araştırma; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin düzenlenmesi.

## Kaynaklar

- Bernat JL. Informed consent. *Muscle Nerve* 2001;24(5):614-21.
- Erdoğan N, Kara M, Hızal A, Arslan Hızal S. Aydınlatılmış onam: uygulama ve tıp hukuku açısından sorunlar. *Erciyes Tıp Dergisi* 2011;33(2):165-70.
- World Medical Association. WMA Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient [Internet]. WMA Policy. 2015 [cited 5 September 2023]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-lisbon-on-the-rights-of-the-patient/>
- World Health Organization Regional Office for Europe. A declaration on the promotion of patients' right in Europe: European Consultation On The Rights Of Patients [Internet]. 1994 [cited 5 September 2023]. Available from: <https://bmop.pt/declaracao-pelosdireitosdosdoentesnaeuropa.pdf>
- Resmî Gazete. Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun [Internet]. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. 1928 [cited 5 August 2023]. Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.3.1219.pdf>
- Resmî Gazete. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi [Internet]. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. 1960 [cited 6 August 2023]. Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/2.3.412578.pdf>
- Resmî Gazete. Hasta Hakları Yönetmeliği [Internet]. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. 1998 [cited 6 August 2023]. Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=4847&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
- Resmî Gazete. Hasta Hakları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik [Internet]. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. 2014 [cited 6 September 2023]. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/05/20140508-3.htm>
- Şeker Z. Malpraktis davalarında aydınlatılmış onam ile ilgili yargıtay kararlarının değerlendirilmesi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi. 2020.
- Alkanat MB. Tıbbi müdahalelerden doğan hukuki sorumluluk. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2002;11(5):177-80.
- Alomar AZ. Confidence level, challenges, and obstacles faced by orthopedic residents in obtaining informed consent. *J Orthop Surg Res* 2021;16(1):390.
- Eftekhari K, Binenbaum G, Jensen AK, Gorry TN, Sankar PS, Tapino PJ. Confidence of ophthalmology residents in obtaining informed consent. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(1):217-21.
- Cenger CD, Kolcu G, Fincanc SK. Identifying the minimum knowledge level of physicians in terms of informed consent at Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University. *SAS Journal of Medicine* 2020;6(8):173-81.
- Propst K, O'Sullivan DM, Ulrich A, Tunitsky-Biton E. Informed consent education in obstetrics and gynecology: A Survey Study. *J Surg Educ* 2019;76(4):1146-52.
- McKneally MF, Martin DK, Ignagni E, D'Cruz J. Responding to trust: surgeons' perspective on informed consent. *World J Surg* 2009;33(7):1341-7.
- Akgül A, Çevik O. İstatistiksel Analiz Teknikleri. Ankara: Emek Ofset; 2003.
- Türk Tabipleri Birliği. Aydınlatılmış Onam Kılavuzu [Internet]. Türk Tabipleri Birliği Mevzuat. 2013 [cited 7 September 2023]. Available from: [https://ttb.org.tr/mevzuat\\_goster.php?Guid=78a19f94-a285-11e7-9205-300896da83fe](https://ttb.org.tr/mevzuat_goster.php?Guid=78a19f94-a285-11e7-9205-300896da83fe)
- Pakış I, Bektaş G, Kaya BA, Kılıç CH. Importance of informed consent in clinical practice. *Istanbul Medical Journal* 2022;23(2):139-43.
- Yaşar Teke H, Alkurt Alkan H, Başbulut AZ, Cantürk G. Tıbbi uygulama hataları ile ilgili kanuni düzenlemelere hekimlerin bakışı ve bilgilendirme düzeyi anket çalışması. *Türkiye Klinikleri Adli Tıp ve Adli Bilimler Dergisi* 2007;4(2):61-7.
- Plaiasu MC, Alexandru DO, Nanu CA. Physicians' legal knowledge of informed consent and confidentiality. A cross-sectional study. *BMC Med Ethics* 2022;23(1):93.
- Gupta G, Singh AN, Bansal N, Wander GS. Knowledge about informed consent among doctors of various specialities: A pilot survey. *Journal of Association of Physicians of India* 2018;66(10):57-62.
- Turla A, Karaarslan B, Dabak Ş. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde görev yapan hekimlerin "aydınlatılmış onam" konusundaki bilgi ve tutumları. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 2004;21(2):57-63.
- Yıldırım A, Aksu M, Çetin İ, Şahan AG. Tokat ili merkezinde çalışan hekimlerin tıbbi uygulama hataları ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2009;31:356-66.
- Sönmez A. Türkiye Cumhuriyeti'nde yüksek yargı kararları çerçevesinde aydınlatılmış onamın incelenmesi ve hekimlerin aydınlatılmış onama yaklaşımları. Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. Çankırı: Çankırı Karatekin Üniversitesi. 2022.
- Yıldırım G, Bilgin İ, Tokgöz H. Cerrahi kliniklerdeki sağlık çalışanlarının aydınlatılmış onam hakkındaki görüşleriyle uygulamaları örtüşüyor mu? *Cumhuriyet Medical Journal* 2014;36(4):451-8.
- Jukić M, Kvolik S, Kardum G, Kozina S, Tomić A, Juraga. Knowledge and practices of obtaining informed consent for medical procedures among specialist physicians: questionnaire study in 6 croatian hospitals. *Croat Med J* 2009;50(6):567-74.
- Chima SC. Evaluating the quality of informed consent and contemporary clinical practices by medical doctors in South Africa: An empirical study. *BMC Med Ethics* 2013;14(1):3.
- Jawaid M, Farhan M, Masood Z, Husnain SMN. Preoperative informed consent: Is it truly informed? *Iran J Public Health* 2012;41(9):25-30.
- Türk Y, Makay O, Icoz G, Akyıldız M. How informed are endocrine surgery patients about the risks of surgery after approving an informed consent? *Turk J Surg* 2014;30(2):93-6.
- Active Citizenship Network. European Charter of Patients' Rights [Internet]. ACN Basis Document. 2002 [cited 8 September 2023]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/ph\\_overview/co\\_operation/mobility/docs/health\\_services\\_co108\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_overview/co_operation/mobility/docs/health_services_co108_en.pdf)
- Hakeri H. 4. Bölüm: Tıbbi Müdahalenin Hukuka Uygunluğunun Şartları. In: Hakeri H. Tıp Hukuku. (25th Ed) Ankara, Seçkin Yayıncılık, 2022;392-4.
- Hakeri H. 4. Bölüm Tıbbi Müdahalenin Hukuka Uygunluğunun Şartları. In: Hakeri H. Tıp Hukuku. (25th Ed) Ankara, Seçkin Yayıncılık, 2022;389-90.
- Hasan Seçkin O. Hekimlerin hastalarını aydınlatma yükümlülüğü. *Ankara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi* 2003;52(3):55-77.
- Kaya M. Hekimin hastayı aydınlatma yükümlülüğünden kaynaklanan tazminat sorumluluğu. *TBB Dergisi* 2012;(100):45-82.
- Texas Constitution and Statutes. Title 4: Liability in Tort, Chapter 74: Medical Liability, Subchapter C: Informed Consent [In-

- ternet]. Texas, USA. 2003 [cited 8 September 2023]. Available from: <https://statutes.capitol.texas.gov/>
36. European Society for Emergency Medicine Ethics Committee. Recommendations on Informed Consent for European Emergency Departments [Internet]. EUSEM. 2020 [cited 8 September 2023]. Available from: [https://eusem.org/images/Patient\\_Informed\\_Consent\\_in\\_the\\_ED-FINAL.pdf](https://eusem.org/images/Patient_Informed_Consent_in_the_ED-FINAL.pdf)
  37. Güçük Yalçın S. Kadın Hastalıkları ve Doğum Hekimlerinin Aydınlatılmış Onam Alınması Konusundaki Bilgi Düzeylerinin Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi. 2022.
  38. Makay Ö, Samancılar Ö, Terek CM, ve ark. İlk yıl asistanı aydınlatılmış onam alabilir mi? Ege Tıp Dergisi 2007;46(3):123-7.
  39. Siddiqui FG, Shaikh JM, Memon MM. An audit of informed consent in surgical patients at a university hospital. J Ayub Med Coll Abbottabad 2010;22(1):133-5.
  40. Ertem A. Determination of the opinions and suggestions of the patients undergoing cardiac surgery on preoperative informed consents. Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2013;21(2):378-91.
  41. Oluş Alkan G. Dahili ve Cerrahi Tıp Hekimlerinin Tıbbi Müdahale Öncesinde Hastalardan Alınan Aydınlatılmış Onam Bilinci ve Uygulamaları. Medipol Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Medipol Üniversitesi. 2021.
  42. Ertürk T, Yorgancıgil E, Bozbiyık S ve ark. Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran hastaların aydınlatılma ve onam alınma düzeylerinin değerlendirilmesi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2013;20(4):144-8.
  43. Aynacı Y. Hekimlerde Defansif (Çekinik) Tıp Uygulamalarının Araştırılması. Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi. 2008.
  44. Hakeri H. 4. Bölüm Tıbbi Müdahalenin Hukuka Uygunluğunun Şartları. In: Hakeri H. Tıp Hukuku. (25th Ed) Ankara, Seçkin Yayıncılık, 2022;399-411.
  45. Türk Toraks Derneği. Türk Toraks Derneği Onam Formları [Internet]. [cited 7 September 2023]. Available from: <https://toraks.org.tr/>
  46. Türk Göğüs Cerrahisi Derneği. Türk Göğüs Cerrahisi Derneği Onam Formları [Internet]. 2013 [cited 7 September 2023]. Available from: <https://www.tgcd.org.tr/onam-formlari/>
  47. Luehnen J, Muehlhauser I, Steckelberg A. The quality of informed consent forms-a systematic review and critical analysis. Dtsch Arztebl Int 2018;115(22):377-83.
  48. Spatz ES, Bao H, Herrin J et al. Quality of informed consent documents among US. hospitals: a cross-sectional study. BMJ Open. 2020;10(5):e033299.



# PARKİNSON HASTALIĞI İLE TIRAP GEN POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

## INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PARKINSON'S DISEASE AND TIRAP GENE POLYMORPHISM

Merve KIR KAYAN<sup>1</sup>, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karayazı TEB İlçe Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

**Cite this article as:** Kır Kayan M, Şahin Calapoğlu N. Parkinson Hastalığı ile TIRAP Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Med J SDU 2024; 31(1): 103-109.

### Öz

#### Amaç

Parkinson hastalığı (PH), beyinde dopamin üreten hücrelerin kaybıyla ilerleyen bir hastalıktır. PH'li hastaların beyin dokularında  $\alpha$ -sinüklein adlı bir protein birikir ve nöroinflamasyona neden olur. Nöroinflamasyon, beyindeki bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonu ve iltihaplanma ile ilgili moleküllerin salınımını içerir. Bu süreçte rol oynayan Toll Like Reseptör (TLR)'ler patojenleri ve hasarlı hücreleri tanıyarak bağışıklık yanıtını başlatır. Bu çalışmada, TLR sinyal yolağında yer alan bir adaptör protein olan Toll/IL-1 reseptör ilişkili protein (TIRAP) gen bölgesi üzerindeki polimorfik allelin PH'li hastalarda ve kontrol grubunda karşılaştırmalı olarak ilişkisini araştırmayı amaçladık.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 39 PH hastası ve 40 sağlıklı kişi katıldı. Katılımcılardan kan örnekleri alınarak DNA izolasyonu yapıldı. TIRAP rs8177374 (975C/T) polimorfizmi PCR ve RFLP yöntemleri ile belirlendi.

#### Bulgular

T allel frekansı PH hastalarında 0,218; kontrol grubunda ise 0,200 olarak bulundu. C allel frekansı ve CC genotip frekansı her iki grupta da yüksek bulun-

du. F değeri PH hastalarında 0,128; kontrol grubunda ise 0,250 olarak bulundu. OR değeri 1,115; CI değeri ise [0,517-2,402] olarak bulundu. Total OR=1,508; P=0,758 olarak bulundu.

#### Sonuç

TIRAP polimorfizmi ile PH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. TIRAP polimorfizminin PH hastalarında risk faktörü olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Parkinson Hastalığı, Toll Like Reseptör, Nöroinflamasyon, TIRAP

#### Abstract

#### Objective

Parkinson's disease (PD) is a progressive disease characterized by the loss of dopamine-producing cells in the brain. A protein called  $\alpha$ -synuclein accumulates in the brain tissue of patients with PD and causes neuroinflammation. Neuroinflammation involves the activation of immune system cells in the brain and the release of inflammation-related molecules. The Toll Like Receptors (TLRs) involved in this process recognize pathogens and damaged cells and initiate the immune response. In this study, we aimed to investigate the association of the polymorphic allele on

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: M.K.K./drmervekir@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 14.09.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 01.03.2024

ORCID IDs of the authors: M.K.K: 0000-0002-5407-7068; N.Ş.C: 0000-0002-7376-1607

the Toll/IL-1 receptor-associated protein (TIRAP) gene region, an adaptor protein involved in the TLR signaling pathway, in patients with PD and in the control group.

### Material and Method

39 PD patients and 40 healthy individuals participated in the study. Blood samples were taken from the participants and DNA isolation was performed. TIRAP rs8177374 (975C/T) polymorphism was determined by PCR and RFLP methods.

### Results

T allele frequency was found to be 0.218 in PD patients and 0.200 in the control group. C allele frequency and

CC genotype frequency were found to be high in both groups. F value was found to be 0,128 in PD patients and 0,250 in the control group. OR value was 1.115; CI value was [0,517-2,402]. Total OR=1,508; P=0,758.

### Conclusion

No statistically significant association was found between TIRAP polymorphism and PD. It was concluded that TIRAP polymorphism is not a risk factor in PD patients.

**Keywords:** Parkinson's Disease, Toll Like Receptor, Neuroinflammation, TIRAP

## Giriş

Parkinson hastalığı (PH), beyin sapında özellikle bazal ganglionlardaki dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır (1). PH'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Çevresel ve genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir (2). Histopatolojik olarak, PH'li hastaların nöronlarında Lewy body adı verilen intraselüler eozinofilik inklüzyon cisimcikleri birikir. Bunlar yanlış katlanmış  $\alpha$ -sinüklein agregatlarından oluşur ve sadece beyinde değil; omurilikte, periferel sinir sisteminde, enterik sinir sisteminde ve diğer bölgelerde de bulunabilir (3-5). Nöroinflamasyonun temelinde nörodejeneratif süreç olabileceği ve bağışıklık sisteminin kilit rol oynadığı varsayılmaktadır (6). Ancak nöroinflamasyon nasıl başladığı ve devam ettiği tam olarak anlaşılamamıştır. PH hastalarının bazal ganglionlarında ve beyin omurilik sıvısında IL-1b, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler bulunmuştur (7, 8). PH'da mikrogliyal aktivitenin mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, büyük olasılıkla proinflamatuvar sitokinler ve toksik  $\alpha$ -sinüklein beyinde mikrogliya aktivasyonuna sebep olabilir (9). Son zamanlarda yapılan in vitro çalışmalar  $\alpha$ -sinükleinin farklı konformasyonlarının mikrogliyal aktivasyonu tetiklediğini ve daha çok kimyasal mediyatörün salınımına sebep olduğunu göstermiştir (10-13). Mikrogliyal aktivasyon, birçok merkezi sinir sistemi (MSS) patolojilerinin gelişiminde ve yeniden doku yapılımasında önemli rol oynar. Mikrogliaların aktive olması için TLR-4 sinyalizasyonu gereklidir. TIRAP ise TLR-4 sinyalizasyonunun önemli bir bileşenidir. Ancak TIRAP'ın mikrogliyal aktivasyonda nasıl bir rol oynadığı tam olarak anlaşılamamıştır. Lipopolisakarit (LPS) ve IFN-g uygulanan mikrogliyalarda TIRAP seviyesinin arttığı ve bunun da IL-6, IL-1b, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salgılanmasını uyarmış olduğu gözlemlenmiştir. TIRAP eksikliği ise bu proinflamatuvar

sitokinlerin üretimini baskılamıştır (14). PH hastalarında mikrogliyal hücrelerin aktivasyonu ve sitokin üretimi artmıştır. Bu da beyindeki iltihaplanma ve immün süreçleri bozmuştur (6). Mikrogliyal aktivasyonunun engellenmesi için TLR sinyal yolunun incelenmesi gerekmektedir. Doğal bağışıklığı uyaran patojenik molekülleri tanıyan çeşitli reseptörler mevcuttur. Bu reseptörler içerisinde sinyal ileten reseptör grubunu oluşturan Toll like reseptör (TLR) ailesidir (15). TLR'ler bağışıklık yanıtını başlatmak için iki farklı yol kullanır: MyD88 bağımlı ve MyD88 bağımsız yollar. MyD88 bağımlı sinyal yolunda Toll/IL-1 reseptör ilişkili protein (TIRAP) adaptör molekülü yer almaktadır. Bu yolda TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 gibi proinflamatuvar sitokinler üretimi indüklenir (16-18). TIRAP geni, kromozom 11q24.2 'de lokalize olup, 5 ekzonlu 14.2 kb lık ve 221 aminoasitlik protein kodlar ve üzerinde 975C/T bölgesinde polimorfizm vardır (19). TIRAP polimorfizmi, iltihaplanma yanıtını etkileyebilir. LPS ile uyarılan farelerde TIRAP eksikliği iltihaplanmayı azaltmıştır. LPS, mikropların bir bileşeni olup TLR-4 reseptörünü aktive eder (20). Bu veriler ışığında TIRAP polimorfizmi, PH patolojisinde de benzer bir etkiye sahip olabileceğini bize düşündürmektedir. TLR sinyal yolağı, nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde nörotoksik ve nörokoruyucu etkilere sahiptir. Bu etkilerin aydınlatılması, hastalıkların mekanizmalarını anlamak ve yeni tedavi seçenekleri geliştirmek için önemlidir. Bu çalışmada, TLR sinyal yolağında yer alan TIRAP adaptör protein gen bölgesi üzerindeki 975C/T polimorfik allelin PH hastalarında ve kontrol grubunda karşılaştırılması olarak ilişkisi araştırıldı. TIRAP rs8177374 (975C/T) polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi (RFLP) yöntemleri ile araştırıldı. Bu çalışmamızda olduğu gibi bazen PCR tekniğinde hedef dizi çoğaltılırken mismatch primer kullanmak gerekebilir. Mismatch primer, primer dizisinde hedeflenen bölgede tek nükleotid değişikliği



olan bir primerdir. RFLP yöntemi, DNA dizisindeki tek nükleotid değişikliklerini tespit etmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde DNA dizisi belirli bir enzim ile kesilir ve kesilen parçalar elektroforez ile ayrılır. Farklı genotipler farklı kesim yerlerine sahip olduğu için farklı bantlar oluştururlar.

## Gereç ve Yöntem

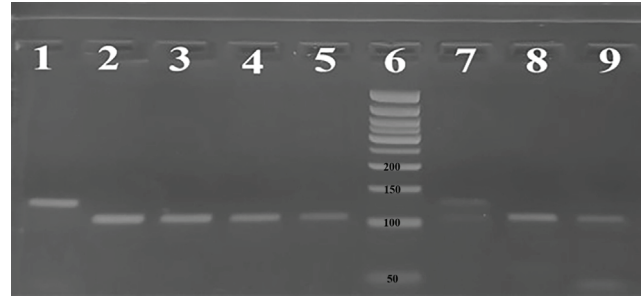
Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Laboratuvarında yapıldı. Çalışma için etik kurul izni alındı (Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı, 15/07/2015 tarih ve 166 sayılı karar). Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya 39 PH hastası ve 40 sağlıklı kişi (kontrol grubu) dahil edildi. PH hastaları Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve başka bir nörolojik hastalığı olmayan hastalardan seçildi. Kontrol grubu ise diğer polikliniklere başvuran ve herhangi bir nörolojik veya inflamatuvar hastalığı olmayan hastalardan seçildi. Katılımcılardan EDTA'lı tüplere (hemogram tüpü) kan örnekleri alındı. Kan örneklerinden DNA izolasyonu Jena Bioscience DNA İzolasyon Kiti (Jena Bioscience GmbH, Almanya) kullanılarak yapıldı. TIRAP rs8177374 (975C/T) polimorfizmi için belirlenen PCR protokolü kullanılarak PCR yöntemi ile hedef diziler çoğaltıldı (Tablo 1). PCR ürünleri etidyum bromürlü %3'lük agaroz jel elektroforezinde 80 Volt'ta 40 dk yürütülerek kontrol edildi. Beklenen bantlar görüldükten sonra RFLP aşamasına geçildi. Bu çalışmada TIRAP polimorfizmini tespit etmek için *Hpy 188I* adlı bir enzim kullanıldı (New England Biolabs Inc., ABD). Bu enzim TIRAP gen bölgesindeki C veya T nükleotidini tanıyarak keser. Ancak bu enzimin kesim yapabilmesi için primer dizisinde bir değişiklik yapılması gerekmektedir. Bu amaçla reverse primerin 19. pozisyonunda T nükleotidi ile mismatch primer hazırlandı. Gen dizisi, primerler ve enzim kesim bölgesi (Tablo 2) şöyledir:

TIRAP rs8177374 (975C/T)

```
TGCTCATCACGCCGGGCTTCCTTCAG-
GACCCCTGGTGCAAGTACCAGATGCTG-
CAGGCCCTGACCGAGGCTCCAGGGGCC-
GAGGGCTGCACCATCCCCCTGCTGT[C/T]
GGGCCTCAGCAGAGCTGCCTA
```

## Bulgular

*Hpy 188I* enzimi, TIRAP gen bölgesindeki C veya T nükleotidini tanıyarak keser. C alleli olanlarda 20 bç + 107 bç'lik bantlar, T alleli olanlarda 127 bç'lik bantlar ve heterozigot olanlarda hem 20bç + 107 bç hem de 127 bç'lik bantlar görülür (Resim 1 ve Resim 2). Resim 1 ve Resim 2'de bir kısmı gösterildiği gibi bütün örneklerin RFLP sonucu agaroz jel elektroforezinde yürütüldü ve elde edilen bulgular kaydedildi (Tablo 3). Allel frekansı; Allel frekansı (p) = ((2xhomozigot) + heterozigot) / (2xN) formülüne göre hesaplandı (N: toplam birey sayısı).



**Resim 1**

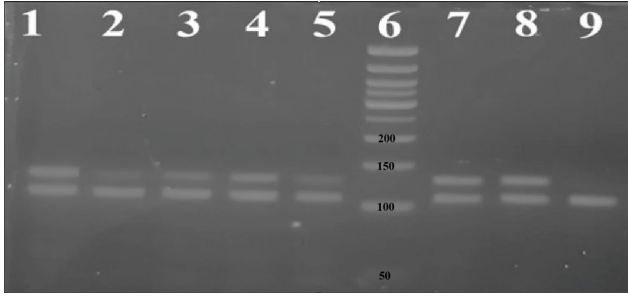
Parkinson Hasta Grubu RFLP elektroforez jel görüntüleri.

1. Homozigot Polimorfik (127bç) 2. Homozigot Normal (107bç) 3. Homozigot Normal (107bç) 4. Homozigot Normal (107bç) 5. Homozigot Normal (107bç) 6. 50bç DNA Ladder 7.Heterozigot (127bç ve 107bç) 8. Homozigot Normal (107bç) 9. Homozigot Normal (107bç)

**Tablo 1**

PCR protokolü

Başlangıç denatürasyonu	95°C 5 dk	35 döngü
Denatürasyon	95°C 30sn	
Primerlerin bağlanması	56°C 30sn	
Zincirin uzaması	72°C 30sn	
Bitiş ekstansiyonu	72°C 2 dk	
Bekleme	4°C	

**Resim 2**

Kontrol Grubu RFLP elektroforez jel görüntüleri  
 1. Heterozigot (127bç ve 107bç) 2. Heterozigot (127bç ve 107bç) 3. Heterozigot (127bç ve 107bç) 4. Heterozigot (127bç ve 107bç) 5. Heterozigot (127bç ve 107bç) 6. 50bç DNA Ladder 7. Heterozigot (127bç ve 107bç) 8. Heterozigot (127bç ve 107bç) 9. Homozigot Normal (107bç)

Çalışmada 39 PH hastası ve 40 sağlıklı kişi (kontrol grubu) incelendi. Genotip frekansları CC, CT ve TT için sırasıyla PH hastalarında %58,97, %38,46 ve %2,56; kontrol grubunda ise %60, %40 ve %0 olarak bulundu. TT genotipi sadece bir PH hastasında görülürken kontrol grubunda hiç görülmedi. T allel frekansı PH hastalarında 0,218; kontrol grubunda ise 0,200 olarak bulundu. C allel frekansı ve CC genotip frekansı her iki grupta da yüksek bulundu.

Bulgular Hardy-Weinberg dengesi (HWE) analizi ile değerlendirildi. HWE analizinde P-Pearson's goodness of fit chi square ve P-exact test sonuçlarına göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ancak P-log likelihood ratio chi square testi kontrol grubunda  $P<0,05$  olarak bulundu. Bu test daha hassas bir test olduğu için kontrol grubunda HWE dengesinin bozulduğunu göstermektedir.

Ayrıca akrabalık sabiti F (sabitlenme istatistiği) değeri de hesaplandı. PH hastalarında F değeri 0,128; kontrol grubunda ise 0,250 olarak bulunmuştur. Bu sonuç kontrol grubunda akraba evliliğinin PH hastalarına göre daha fazla olduğunu göstermektedir.

Genotip frekansları CC, CT ve TT için sırasıyla PH hastalarında %58,97, %38,46 ve %2,56; kontrol grubunda ise %60, %40 ve %0 olarak bulundu. TT genotipi sadece bir PH hastasında görülürken kontrol grubunda hiç görülmedi. T allel frekansı PH hastalarında 0,218; kontrol grubunda ise 0,200 olarak bulundu. C allel frekansı ve CC genotip frekansı her iki grupta da yüksek bulundu.

Bulgulara göre TIRAP polimorfizmi PH hastalarında ve sağlıklı kişilerde benzer şekilde dağıldığı görüldü. Hasta ve kontrol grupları arasında TIRAP polimorfizminde genotip ve allel frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P=0,758$ ). Bu çalışmada odds ratio (OR) değeri 1,115; confidence interval (CI) değeri ise [0,517-2,402] olarak hesaplandı. Bu sonuçlar TIRAP polimorfizminin PH hastalarında risk faktörü olmadığını göstermektedir.

Bu çalışmada farklı modeller kullanarak OR ve CI değerleri hesaplanmıştır. TT homozigot modelde CC ile karşılaştırıldığında  $OR=3,128$ ;  $CI=[0,121-80,684]$ ;

**Tablo 2**

Primerler ve enzim kesim bölgesi

<b>Forward primer:</b>	5' TGCTCATCACGCCGGCTTCCTT 3'
<b>Reverse primer:</b>	5' TAGGCAGCTCTGCTGAGGICC 3'
<b>Hpy 188I enzim kesim bölgesi</b>	5'... TCNGA ... 3' 3'... AGNCT ... 5'

**Tablo 3**

Çalışmada kullanılan örneklerin genotip dağılımı

C-T	Homozigot normal (CC)	Heterozigot (CT)	Homozigot polimorfik (TT)
<b>Parkinson (n=39)</b>	23	15	1
<b>Kontrol (n=40)</b>	24	16	0

P=0,312 olarak bulundu. CT-TT modelde CC ile karşılaştırıldığında OR=1,043; CI=[0,425-2,563]; P=0,926 olarak bulundu. TT modelde CC-CT ile karşılaştırıldığında OR=0,317; CI=[0,013-8,017]; P=0,308 olarak bulundu.

Ayrıca Armitage's trend testine göre total OR=1,508; P=0,758 olarak bulundu. İstatistiksel veri sonuçlarına göre TIRAP 975C/T polimorfizminde C alleli hastalık üzerinde herhangi bir koruyuculuk etkisine sahip değildir ve T alleli hastalık ile ilişkilendirilmedi.

## Tartışma

PH'nin temel nedeni, nigro-striatal yolakta yer alan substantia nigra'nın pars kompakta bölgesindeki dopaminergik nöronların dejenerasyonudur (21). Bu nöronlarda anormal protein katlanmaları ve endoplazmik retikulum işlev bozukluğu sonucunda Lewy cisimcikleri adı verilen inklüzyon cisimcikleri oluşur. Lewy cisimcikleri,  $\alpha$ -sinüklein, sinfilin-1 ve ubiquitin gibi çeşitli proteinler içerir (22-25). Bu cisimcikler sadece striatuma sınırlı kalmaz, aynı zamanda arka beyin, omurilik ve enterik sinir sisteminde de bulunur. Lewy cisimcikleri periferden başlayarak beyin sapına ve son olarak kortekse yayılır (26). Sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasında geniş bir iletişim ve sinerji vardır. Bu kanıtlar giderek artmaktadır (27, 28). Bu etkileşim, PH'nin yanı sıra Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, myotrofik lateral skleroz, frontotemporal demans veya Huntington hastalığı gibi pek çok nörodejeneratif hastalıkta ortak bir bulgu olan nöroinflamasyonun temelini oluşturur. TLR'ler enfeksiyonun sensörleri olarak işlev görerek innate immünitenin aktivasyonunu ve adaptif immün cevabı sağlarlar. TIRAP, TLR-4 sinyal yolunda bir adaptör proteindir. Horng ve arkadaşlarının çalışmasına göre, TIRAP eksik fareler TLR-5, TLR-7 ve TLR-9 ligandlarına normal yanıt verirken, TLR-4'ün ligandı olan lipopolisakkariteye karşı sitokin üretimi ve NF- $\kappa$ B, MAP kinaz aktivasyonu bozulmuştur. Aynı şekilde, TIRAP eksik fareler TLR-1, TLR-2 ve TLR-6'nın ligandlarına da zayıf yanıt vermiştir. Bu da TIRAP'ın TLR ailesi üyelerinin sinyalizasyonunda farklı etkilere sahip olduğunu göstermiştir (29).

Bu çalışmamızda, nöroinflamasyon ile bağlantılı olan TIRAP rs8177374 polimorfizminin Parkinson hastalığı ile ilişkisi ilk kez araştırılmıştır. Bu polimorfizmde C nükleotidi serin aminoasidini, T nükleotidi ise lösin aminoasidini kodlar. Serinden lösinine değişim, TIRAP'ın sinyal yolağında fonksiyon kaybına ve NF- $\kappa$ B sinyalizasyonunda bozulmaya yol açar (19). Ancak bizim çalışmamızda S180L varyantının Parkinson hastalığı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gördük. PH'ya yakınlıkta rol oynayan genetik faktörleri araştır-

ran çeşitli meta-analizler, 5-HTTLPR, SNCA rs356220 ve GAK rs1564282 polimorfizmlerinin PH hastalarında farklı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. 5-HTTLPR polimorfizmi, PH hastalarında depresyon riskini artıran bir faktördür (30). SNCA rs356220 polimorfizmi, PH gelişiminde artmış risk ile ilişkilidir (31). GAK rs1564282 polimorfizmi ise, PH hastalarında hastalık şiddetini artıran bir faktördür (32). TIRAP 975C/T (rs8177374) polimorfizmi farklı çalışmalarda incelenmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Selvaraj ve ark. bu polimorfizmin akciğer tüberkülozlu hastalarda TLR ve TIRAP genlerinin hastalığa duyarlılık veya direnç göstermesinde rol oynayıp oynamadığını araştırmışlardır. Güney Hindistan'da yaptıkları çalışmada TLR genlerinin allel ve genotip frekanslarının hasta ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Ancak TIRAP 975C/T (Ser180Leu) polimorfizminin T allel frekansının akciğer tüberkülozlu hastalarda sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde (p:0,026) yüksek olduğunu ve TT genotipinin hastalarda daha yaygın bulunduğunu saptamışlardır. Bu polimorfizmin hastalığa duyarlılık oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir (33). Oysa Khor ve arkadaşları Batı Afrika ve Cezayirli popülasyonlarda akciğer tüberkülozu ile TIRAP rs8177374 gen polimorfizmi arasında bir ilişki olmadığını, hatta heterozigot genotipin düşük riskli olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Nejentsev ve arkadaşları da Rus, Ganalı ve Endonezyalı bireylerde TIRAP S180L varyantının hastalığa duyarlı olmadığını göstermişlerdir (19). Bununla birlikte, Miao ve ekibinin yaptığı bir meta-analizde de TIRAP S180L polimorfizminin tüberküloz ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (34). Rani ve ekibi sıtma (malarya) enfeksiyonu olan hastalarda TIRAP 975C/T (rs8177374) polimorfizmini inceledikleri çalışmalarında hastalığın şiddeti ile genotipler arasında anlamlı bir farklılık bulmuşlardır. CT genotipi taşıyan hastalar sıtma enfeksiyonuna daha yatkın olup hafif enfeksiyon geçirirken, CC genotipi taşıyan hastalar şiddetli enfeksiyon yaşamışlardır. Ayrıca sıtmanın etkenlerinden Plasmodium vivax enfeksiyonu CT genotipli bireylerde diğerlerine göre daha sık görülmüştür (35). Karody ve arkadaşları ise doğal immün sistem sinyal yollarındaki genetik varyasyonların preterm doğum üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında TLR sinyal yolunda bir adaptör molekül olan TIRAP'ın rs8177374 polimorfizminin 32 haftadan küçük preterm doğum riskini azalttığını belirtmişlerdir (36). Değirmenci ve arkadaşları tip-2 diyabet ve insülin direncinde TLR-4 ve sinyal yolağındaki TIRAP ve IRAK1 adaptör moleküllerinin genetik varyasyonlarını 7 farklı polimorfizmle araştırdıkları çalışmalarında bu polimorfizmlerin tip-2 diyabet ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Bu polimorfizmlerden biri de bizim çalışmamızdaki gibi TIRAP rs8177374 polimorfizmidir. Ayrıca çalışmada proinf-

lamatuar sitokin seviyeleri Eliza yöntemiyle ölçülmüş ve TLR-4, TIRAP ve IRAK1'in genetik varyasyonlarının proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (37). Fulgione ve arkadaşları ise TIRAP ve MyD88'in *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında MyD88'in enfeksiyon ile korelasyonu olmadığını, ancak TIRAP rs8177374 polimorfizminin heterozigot formunun (CT) enfeksiyona karşı dirençli olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca TIRAP ve MyD88'in birlikte fonksiyonunun *Helicobacter pylori* kolonizasyonuna karşı daha etkili olduğunu göstermişlerdir (38). Çalışmamızda Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında TIRAP 975C/T (Ser180Leu) polimorfizminde anlamlı bir farklılık bulamadık. T alleli ve TT genotipi her iki grupta da çok düşük frekansta iken, C alleli ve CC genotipi daha yaygın olarak görülmekteydi. Bu da TIRAP 975C/T (Ser180Leu) polimorfizminin Parkinson hastalığına yatkınlık veya koruyuculuk sağlamadığını göstermektedir. TIRAP 975C/T (Ser180Leu) polimorfizminin farklı popülasyonlarda aynı hastalık gruplarında hastalığa duyarlılık düzeyinin değişmesi, etnik, genetik, çevresel ve konak-patojen etkileşiminin değişkenliğinden kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmamızda TIRAP rs8177374 polimorfizminin Parkinson hastalığı ile ilişkisi ilk kez araştırıldı. Ancak çalışmamızın kısıtlılığı, Isparta ili ve çevresindeki bireyleri kapsamı ve daha az sayıda hasta bireye ulaşabilmiş olmamızdır. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçlar genelleştirilemez. Bu polimorfizmin Parkinson hastalığı ile ilişkisini daha iyi anlamak için daha geniş bir popülasyonda ve daha fazla sayıda hasta bireyde ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ayrıca bu polimorfizmin Parkinson hastalığı ile ilişkili diğer faktörlerle (örneğin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ilaç tedavisi, klinik bulgular) etkileşimini de incelemek yararlı olacaktır. Bununla birlikte TIRAP rs8177374 polimorfizminin Parkinson hastalığının patogeneziindeki rolünü aydınlatmak için TIRAP'ın sinyal yolağındaki diğer moleküllerle (örneğin TLR'ler, NF-κB, proinflamatuvar sitokinler) ilişkisini moleküler düzeyde araştırmak da önemli bir adım olacaktır. Gelecekteki çalışmalar, TIRAP 975C/T (Ser180Leu) polimorfizmi ile Parkinson hastalığında nöroinflamasyonun gelişiminde, doğal immünitenin rolünü anlamamıza yardımcı olabilir.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Çalışma; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 15.07.2015 tarihli ve 166 sayılı kararı ile etik kurul izni alınarak gerçekleştirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

#### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alındı.

#### Finansman

Bu çalışma; Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 4777-YL1-16 proje numarası ile desteklendi.

#### Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

#### Yazar Katkıları

NŞC: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Finansman Eldesi; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

MKK: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

#### Kaynaklar

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH, Daroff RB. Principles of neurology. LWW; 1997.
2. Ham RJ. Primary care geriatrics: a case-based approach: Elsevier Health Sciences; 2007.
3. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta neuropathologica*. 2010;119(6):689-702.
4. Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta neuropathologica*. 2007;113(4):421-9.
5. Kalia LV, Lang AE. Parkinson disease in 2015: evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nature reviews Neurology*. 2016;12(2):65.
6. Sechi LA, Caggiu E, Arru G. Inflammation, infectious triggers and Parkinson disease. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:122.
7. Mogi M, Harada M, Kondo T, Riederer P, Inagaki H, Minami M, et al. Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor- $\alpha$  are elevated in the brain from parkinsonian patients. *Neuroscience letters*. 1994;180(2):147-50.
8. Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neuroscience letters*. 1994;165(1-2):208-10.
9. Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Experimental neurology*. 2007;208(1):1-25.
10. Reynolds AD, Banerjee R, Liu J, Gendelman HE, Lee Mosley R. Neuroprotective activities of CD4+ CD25+ regulatory T cells in an animal model of Parkinson's disease. *Journal of leukocyte biology*. 2007;82(5):1083-94.
11. Reynolds AD, Glanzer JG, Kadiu I, Ricardo-Dukelow M, Chaudhuri A, Ciborowski P, et al. Nitrated alpha-synuclein-activated microglial profiling for Parkinson's disease. *Journal of Neuro-*

- hemistry. 2008;104(6):1504-25.
12. Reynolds AD, Kadiu I, Garg SK, Glanzer JG, Nordgren T, Cibrowski P, et al. Nitrated alpha-synuclein and microglial neuro-regulatory activities. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2008;3(2):59-74.
  13. Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, et al. Aggregated  $\alpha$ -synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *The FASEB Journal*. 2005;19(6):533-42.
  14. Gong L, Wang H, Sun X, Liu C, Duan C, Cai R, et al. Toll-Interleukin 1 Receptor domain-containing adaptor protein positively regulates BV 2 cell M1 polarization. *European Journal of Neuroscience*. 2016;43(12):1674-82.
  15. Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Current opinion in immunology*. 2002;14(1):103-10.
  16. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nature reviews immunology*. 2004;4(7):499-511.
  17. Bonizzi G, Karin M. The two NF- $\kappa$ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends in immunology*. 2004;25(6):280-8.
  18. Muzio M, Polentarutti N, Bosisio D, Kumar PM, Mantovani A. Toll-like receptor family and signalling pathway. *Biochemical Society Transactions*. 2000;28(5):563-6.
  19. Naderi M, Hashemi M, Pourmontaseri Z, Eskandari-Nasab E, Bahari G, Taheri M. TIRAP rs8177374 gene polymorphism increased the risk of pulmonary tuberculosis in Zahedan, southeast Iran. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. 2014;7(6):451-5.
  20. Bechtel CP, Gebhart JJ, Tatro JM, Kiss-Toth E, Wilkinson JM, Greenfield EM. Particle-induced osteolysis is mediated by TIRAP/Mal in vitro and in vivo: dependence on adherent pathogen-associated molecular patterns. *JBS*. 2016;98(4):285-94.
  21. Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology*. 2011;26(1):1.
  22. Irizarry MC, Growdon W, Gomez-Isla T, Newell K, George JM, Clayton DF, et al. Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease and cortical Lewy body disease contain  $\alpha$ -synuclein immunoreactivity. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1998;57(4):334-7.
  23. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M.  $\alpha$ -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(11):6469-73.
  24. Wakabayashi K, Engelender S, Yoshimoto M, Tsuji S, Ross CA, Takahashi H. Synphilin-1 is present in Lewy bodies in Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2000;47(4):521-3.
  25. Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, Yoshimura M, Ihara Y. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta neuropathologica*. 1988;75(4):345-53.
  26. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Steur ENJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003;24(2):197-211.
  27. Amor S, Woodroffe MN. Innate and adaptive immune responses in neurodegeneration and repair. *Immunology*. 2014;141(3):287-91.
  28. Cardoso V, Chesné J, Ribeiro H, García-Cassani B, Carvalho T, Bouchery T, et al. Neuronal regulation of type 2 innate lymphoid cells via neuromedin U. *Nature*. 2017;549(7671):277.
  29. Horng T, Barton GM, Flavell RA, Medzhitov R. The adaptor molecule TIRAP provides signalling specificity for Toll-like receptors. *Nature*. 2002;420(6913):329.
  30. Cheng P, Zhang J, Wu Y, Liu W, Zhu J, Chen Z, et al. 5-HTTLPR polymorphism and depression risk in Parkinson's disease: an updated meta-analysis. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(4):933-40.
  31. Fang J, Hou B, Liu H, Zhang X, Wang J, Zhou C, et al. Association between SNCA rs2736990 polymorphism and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2017;658:102-7.
  32. Ma ZG, He F, Xu J. Quantitative assessment of the association between GAK rs1564282 C/T polymorphism and the risk of Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2015;22(7):1077-80.
  33. Selvaraj P, Harishankar M, Singh B, Jawahar M, Banurekha V. Toll-like receptor and TIRAP gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis patients of South India. *Tuberculosis*. 2010;90(5):306-10.
  34. Miao R, Li J, Sun Z, Xu F, Shen H. Meta-analysis on the association of TIRAP S180L variant and tuberculosis susceptibility. *Tuberculosis*. 2011;91(3):268-72.
  35. Rani A, Nawaz SK, Irfan S, Arshad M, Bashir R, Shaheen N. Role of MyD88-adaptor-like gene polymorphism rs8177374 in modulation of malaria severity in the Pakistani population. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2017;21(4):418-23.
  36. Karody V, Le M, Nelson S, Meskin K, Klemm S, Simpson P, et al. A TIR domain receptor-associated protein (TIRAP) variant SNP (rs8177374) confers protection against premature birth. *Journal of Perinatology*. 2013;33(5):341.
  37. Degirmenci I, Ozbayer C, Kebapci MN, Kurt H, Colak E, Gunes HV. Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1 $\beta$ , and TNF $\alpha$  levels in type 2 diabetes and insulin resistance. *Inflammation Research*. 2019:1-14.
  38. Fulgione A, Di Matteo A, Contaldi F, Manco R, Ianniello F, Incerti G, et al. Epistatic interaction between MyD88 and TIRAP against *Helicobacter pylori*. *FEBS letters*. 2016;590(14):2127-37.



## RADIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE PREVALENCE AND LOCATION OF ROOT RESORPTION IN EPILEPTIC PATIENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY

EPILEPSİ HASTALARINDA KÖK REZORPSİYON PREVALANSININ VE LOKASYONUNUN RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ-GÖZLEMSEL BİR ÇALIŞMA

Katibe Tuğçe TEMUR<sup>1</sup>, Fatma Pertek HATİPOĞLU<sup>2</sup>, Güldane MAGAT<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Nigde Omer Halisdemir University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Nigde, TÜRKİYE.

<sup>2</sup> Nigde Omer Halisdemir University, Faculty of Dentistry, Department of Endodontics, Nigde, TÜRKİYE.

<sup>3</sup> Necmettin Erbakan University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Konya, TÜRKİYE.

**Cite this article as:** Temur KT, Hatipoğlu FP, Magat G. Radiological Assessment of The Prevalence and Location of Root Resorption in Epileptic Patients: An Observational Study. Med J SDU 2024; 31(1): 111-118.

### Öz

#### Amaç

Epilepsi hastalarının tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar kemik dokusu üzerinde olumsuz etki yapmaktadır ancak bildiğimiz kadarı ile bu hastalarda diş kökü rezorpsiyonu araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında eksternal ve internal kök rezorpsiyon prevalansını ve rezorpsiyon bölgelerine göre dağılımını değerlendirmektir.

#### Gereç ve Yöntem

Diş tedavisi öncesi elde edilen panoramik radyografiler değerlendirildi. Vaka grubu sadece epilepsili bireylerden oluşurken, kontrol grubu sağlıklı bireylerden oluştu. Tüm dişlerde (üçüncü azı dişleri hariç) dış ve iç rezorpsiyon varlığı/yokluğu, rezorpsiyon bölgesi (kökün servikal, orta ve apikal bölgesi), yaşı ve cinsiyeti bir excel dosyasına kaydedildi. Dağılımın normalliğine göre bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı.

### Bulgular

424 hastanın (236 sağlıklı birey ve 188 epileptik hasta) 93'ünde (%21,9) rezorpsiyon olduğunu gösterse de gruplar arasında eksternal ve internal rezorpsiyon varlığı açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p = 0,089$  ve  $0,746$ ). Rezorpsiyon 30 yaş üstü ve erkeklerde daha sıkı ( $p=0,018$  ve  $0,013$ ).

### Sonuç

Epilepsi hastalarında rezorpsiyon varlığının sağlıklı deneklerden farklı olmadığı sonucuna vardık. Ancak epilepsili hastalarda rezorpsiyon en çok alt azı dişleri ve orta 1/3 bölgede görüldü. Klinisyenler bu hastalarda diş tedavisi yaparken sonuçlarımızı dikkate almalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Antiepileptik ilaç, Epilepsi, Panoramik Radyografi, Rezorpsiyon

### Abstract

#### Objective

Antiepileptic drugs used in the treatment of epilepsy patients have a negative effect on bone tissue, but

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address:** K.T.T. / tugcetemur@ohu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 30.07.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.01.2024

**ORCID IDs of the authors:** K.T.T.: 0000-0001-9947-5679; F.P.H.: 0000-0003-0605-0466;

G.M.: 0000-0003-4418-174X

as far as we know, tooth root resorption has not been investigated in these patients. The aim of this study was to evaluate the prevalence of external and internal root resorption and its distribution according to resorption sites in epilepsy patients using antiepileptic drugs.

### Material and Method

Panoramic radiographs obtained before dental treatment were evaluated. While the case group consisted of only those with epilepsy, the control group included healthy subjects. The presence/absence of external and internal resorption of all teeth (except the third molars), region of resorption (cervical, middle, and apical region of the root), age, and sex were recorded in an excel file. Independent sample t-test or Mann-Whitney U test according to normality of distribution and a chi-square test to compare categorical variables were used.

### Results

The resorption in 93 (21.9%) of 424 patients (236 healthy subjects and 188 epileptic patients), the groups did not significantly differ by the presence of external and internal resorption ( $p = 0.089$  and  $0.746$ ). It was more common in those over 30 years and males ( $p = 0.018$  and  $0.013$ ).

### Conclusion

We concluded that the presence of resorption in epilepsy patients was not different from healthy subjects. However, in patients with epilepsy, resorption was mostly seen in the lower molars and middle 1/3 regions. Clinicians should consider our results when treating these patients.

**Keywords:** Antiepileptic Drug, Epilepsy, Panoramic Radiography, Resorption

## Introduction

Epilepsy is known to be the most prevalent neurological disorder affecting about 50 million people worldwide (1). The mainstay of the treatment is medical therapies with antiepileptic drugs (AEDs) (2). Among the greatest concerns with the use of AEDs is that significant metabolic effects may appear on bone years later, as the disorder requires prolonged drug therapy. AED drugs are very diverse. New AEDs such as levetiracetam, oxcarbazepine, lamotrigine, and classic AEDs such as carbamazepine, phenytoin (3,4). Although the mechanism of action of AEDs on bone is not clear, it is reported that AEDs that induce CYP450 by inducing Cytochrome p450 enzyme (classical AED phenobarbital, carbamazepine) cause bone loss by negatively affecting vitamin D metabolism (4). Other possible mechanisms include calcitonin deficiency, hyperhomocysteinemia, vitamin K and carnitine deficiency, sex hormone deficiency and direct action on osteoclasts (5). On the other hand, it has been shown that AED reduces dentin tissue as well as bone tissue in rats with continued growth (6). The literature hosts studies comparing the oral and dental health of epileptic patients with the general population. For example, previous research highlighted that epileptic patients have worse oral health and receive more inadequate dental treatment compared to the general population (7, 8). Moreover, some other studies compared periodontal, caries, and oral hygiene statuses between the two groups (7, 9-11).

Resorption is a condition associated with a physiological or pathological process resulting in

the loss of dentin, cementum, and/or bone (12). The mineralized tissues of permanent teeth are generally not resorbed, but the etiology of root resorption occurs with the injury of non-mineralized tissues covering the outer surface of the root (precementum) or the inner surface of the root canal (pre-dentin) (13, 14). The continuation of the resorption depends highly on common stimulation factors of osteoclastic cells, such as infection or pressure (15). The etiology and pathogenesis of tooth root resorption have not been fully elucidated yet, but the most prominent etiological factors are known to be trauma, pulp infection, tooth whitening, and orthodontic treatment. Root resorption is primarily asymptomatic; therefore, it occurs incidentally on radiographic examination (16). Knowing the etiological and risk factors of root resorption and performing regular radiographic examinations when necessary may make it possible to detect resorption at an early stage and prevent its further development. In 2009, Patel, Kanagasalingam and Ford (17) divided root resorption into internal and external (superficial, inflammatory, replacement, cervical, and apical temporary) by its localization on the root surface. While root resorption can be diagnosed using periapical radiography (18), digital panoramic radiography (19), or cone beam computed tomography (CBCT) (20), panoramic radiography is considered a more useful tool for detecting root resorption (21) and is highly recommended as a complementary examination in many countries such as Korea (22), Sweden (23), and Belgium (24). Thus, the chance of detecting root resorption first is relatively high on a panoramic radiograph.



Epidemiological research may provide valuable insights into trends and risk factors in the incidence and prevalence of diseases. The relevant data are deemed helpful in planning healthcare strategies to prevent or alleviate emerging conditions (6). The literature hosts a plethora of epidemiological studies investigating the prevalence of root resorption (25-27). In general, it is assumed that one may discover a similar prevalence and distribution of root resorption among different tooth groups in the general population of the same socioeconomic status. Since oral health is considered key to attaining a substantial quality of life, uncovering root resorption seems important to improve the oral health of individuals with specific disorders such as epilepsy. There are not enough studies on root resorption and systemic disease and drug use (28-31). However, the research interest seems to have missed evaluating the prevalence and localization of root resorption among epileptic patients. Considering that epilepsy patients frequently apply to dental clinics for dental treatment, there is a need for a study on this subject.

The null hypothesis of this study is that the incidence, location and type of root resorption are not different from the healthy group. Therefore, the present study aimed to retrospectively reveal the prevalence of external and internal root resorption types and the distribution of resorptions by cervical, middle, and apical regions of the root among epileptic patients on their panoramic radiographs.

## Material and Methods

Ethical approval of the study was given by the ethics committee of Necmettin Erbakan University, Faculty of Dentistry, Pharmaceutical and Non-Medical Non-device research. (Decision no: 2022-251). This study was conducted in accordance with all versions of the Declaration of Helsinki.

Panoramic radiographs of the patients taken during the first examination in the Department of Oral Diagnosis and Radiology at Necmettin Erbakan University, Faculty of Dentistry, were retrospectively analyzed. Information about the systemic anamnesis and medications of the patients was obtained from the digital patient management system. Panoramic radiographs of good diagnostic quality, randomly selected from systemically healthy patients, were included in the study. Only randomly selected panoramic radiographs from patients with epilepsy and regular use of antiepileptic drugs were included. From these radiographs, radiographs of patients aged 18-45 years were selected. The study also included

people with no missing teeth except the 3rd molar on radiographs. Patients with a history of orthodontic treatment, tooth whitening or trauma were also excluded.

The data (the presence/absence of external and internal resorption of all teeth (except the third molars), region of resorption (cervical, middle, and apical regions of the root), age, and sex) were recorded in an excel file. Each root of the multi-rooted teeth seen on the radiograph was evaluated. When resorption was detected in any root observed on the radiograph, resorption was considered as existing. An endodontist and an oral and maxillofacial radiologist with at least ten years of experience independently and blindly reviewed all digital images. For intraobserver and interobserver agreement, the observers evaluated 50 panoramic images twice in a one-month interval.

## Power Analysis

The effect size was calculated based on data from the study by MARINESCU, BĂNICĂ, MERCUȚ, GHEORGHE, DRĂGHICI, COJOCARU, SCRIECIU and POPESCU (31) using G Power 3.0.10 (University Kiel, Germany) program. Accordingly, the expected value in the  $p(H_0)$  hypothesis was set to 0.5-0.5, and the values 0.108-0.892 were entered as the  $p(H_1)$  data. Therefore, we obtained an effect size of 0.784 and found at least 30 samples sufficient with a Type 1 error of 0.05 and a power of 99%. Although a sample of 30 radiographs seemed to be sufficient, we included about 200 samples in each group due to the risk of not discovering any resorption and possible statistical problems.

## Statistical Analysis

The normality of the distribution was investigated using the Shapiro-Wilk test. Accordingly, the variables were compared according to the normality of the distribution using an independent sample t-test or Mann-Whitney U test. In addition, categorical variables between groups were compared using the chi-square test. Finally, Cohen's Kappa coefficient was calculated for intra- and inter-observer agreement. All statistical analyzes were performed in Jamovi software (version 2.3.18), and a p value of  $<0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Panoramic radiographs of 424 individuals (236 healthy and 188 epileptic patients) were retrospectively analyzed. Table-1 presents the sociodemographic characteristics of the subjects. The groups demonstrated statistically similar patterns by age and

**Table 1** The sociodemographic characteristics

	Overall (N=424)
<b>Groups</b>	
Healthy	236 (55.7%)
Epileptic	188 (44.3%)
<b>Sex</b>	
Male	176 (41.5%)
Female	248 (58.5%)
<b>Age</b>	
< 30 years	228 (53.8%)
> 30 years	196 (46.2%)
<b>Age</b>	
Mean (SD)	29.4 (8.5)
Range	18.0 - 69.0

**Table 2** Distribution and comparison of tooth resorption between the groups

	Healthy (N=5793)	Epileptic (N=4297)	Total (N=10090)	p-value
<b>Apical third</b>				
Yes	51.0 (0.9%)	44.0 (1.0%)	95.0 (0.9%)	0.460
No	5742.0 (99.1%)	4253.0 (99.0%)	9995.0 (99.1%)	
<b>Middle third</b>				
Yes	5.0 (0.1%)	13.0 (0.3%)	18.0 (0.2%)	0.011
No	5788.0 (99.9%)	4284.0 (99.7%)	10072.0 (99.8%)	
<b>Cervical third</b>				
Yes	2.0 (0.0%)	1.0 (0.0%)	3.0 (0.0%)	0.746
No	5791.0 (100.0%)	4296.0 (100.0%)	10087.0 (100.0%)	

The presence of resorption is indicated as "yes" and the absence of resorption as "no" in the tables.

gender ( $p > 0.05$ ). Resorption was found in 93 (21.9%) of 424 patients (236 healthy and 188 epileptic patients), but there was no statistical difference between the groups according to age and gender ( $p = 0.018$  and  $p = 0.013$ , respectively). It was determined that epilepsy patients with resorption were using carbamazepine, levetiracetam, depakine, lacosamide, lamotrigine, and phenytoin.

Moreover, the groups did not significantly differ in the incidence of external and internal resorption ( $p = 0.089$  and  $0.746$ , respectively) (Table-2). However, we could find a significant difference between the groups by region of resorption ( $p = 0.011$ ). Accordingly, epileptic patients had more resorption in the middle third region (Table-3).

**Table 3** Distribution of the region of tooth resorption location between the groups

	Healthy (N=5793)	Epileptic (N=4297)	Total (N=10090)	p-value
<b>Upper anterior</b>				
Yes	12.0 (0.2%)	10.0 (0.2%)	22.0 (0.2%)	0.785
No	5781.0 (99.8%)	4287.0 (99.8%)	10068.0 (99.8%)	
<b>Upper premolar</b>				
Yes	6.0 (0.1%)	2.0 (0.0%)	8.0 (0.1%)	0.314
No	5787.0 (99.9%)	4295.0 (100.0%)	10082.0 (99.9%)	
<b>Upper molar</b>				
Yes	8.0 (0.1%)	8.0 (0.2%)	16.0 (0.2%)	0.548
No	5785.0 (99.9%)	4289.0 (99.8%)	10074.0 (99.8%)	
<b>Lower anterior</b>				
Yes	6.0 (0.1%)	4.0 (0.1%)	10.0 (0.1%)	0.869
No	5787.0 (99.9%)	4293.0 (99.9%)	10080.0 (99.9%)	
<b>Lower premolar</b>				
Yes	11.0 (0.2%)	4.0 (0.1%)	15.0 (0.1%)	0.212
No	5782.0 (99.8%)	4293.0 (99.9%)	10075.0 (99.9%)	
<b>Lower molar</b>				
Yes	15.0 (0.3%)	27.0 (0.6%)	42.0 (0.4%)	0.004
No	5778.0 (99.7%)	4270.0 (99.4%)	10048.0 (99.6%)	

The presence of resorption is indicated as "yes" and the absence of resorption as "no" in the tables.

**Table 4** Distribution of teeth with resorption between the groups

	Healthy (N=5793)	Epileptic (N=4297)	Total (N=10090)	p-value
<b>External</b>				
Yes	56.0 (1.0%)	57.0 (1.3%)	113.0 (1.1%)	0.089
No	5737.0 (99.0%)	4240.0 (98.7%)	9977.0 (98.9%)	
<b>Internal</b>				
Yes	2.0 (0.0%)	1.0 (0.0%)	3.0 (0.0%)	0.746
No	5791.0 (100.0%)	4296.0 (100.0%)	10087.0 (100.0%)	

The presence of resorption is indicated as "yes" and the absence of resorption as "no" in the tables.

In addition, it was concluded that there was a significant difference between the groups according to the resorption distribution. The findings revealed more resorption in the lower molars of the case group ( $p = 0.004$ ) (Table-4). Considering the

incidence of resorption by sex, we found that males had more resorption than females ( $p = 0.013$ ) (Table-5). Moreover, the prevalence of resorption was significantly more among those aged over 30 years than that among those under 30 years ( $p =$

**Table 5** Prevalence of resorption by sex

	Male (N=176)	Female (N=248)	Total (N=424)	p-value
<b>Resorption</b>				
Yes	49.0 (27.8%)	44.0 (17.7%)	93.0 (21.9%)	0.013
No	127.0 (72.2%)	204.0 (82.3%)	331.0 (78.1%)	

The presence of resorption is indicated as "yes" and the absence of resorption as "no" in the tables.

0.018) (Table-6). Finally, the intra-observer and inter-observer kappa values were calculated as 0.90 and 0.92, respectively (almost perfect) (32).

## Discussion

Previously, some case reports and few case-control studies explored the link between systemic diseases and drug use and root resorption, frequently external cervical root resorption (28-31, 34, 35). Yet, the literature seems to have missed exploring the prevalence and localization of external and internal root resorption in epileptic patients using AEDs. To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate root resorption in patients with epilepsy using antiepileptic drugs.

Our findings did not yield a significant difference in the incidence of external and internal resorption between the groups ( $p = 0.089$ ). While the incidence of external resorption in epileptic patients was (1.3%), any patients did not have internal resorption (0.0%). Overall, we detected resorption in 93 (21.9%) of 424 participants. A previous case-control study investigated the impacts of the use of a drug called Denosumab on the presence of external cervical resorption and could not conclude a significant difference between the case and control groups (31). In their case-control study, Irinakis et al. traced the prevalence of external root resorption considering imaging methods, oral examination, and local and systemic risk factors and detected the prevalence of external root resorption to be 2.3%. In the same study, the authors reported diabetes as a systemic risk factor and trauma as a local risk factor (35). Dao et al. reported external resorption as the most prevalent (29.3%) and internal resorption as the less prevalent finding (9.6%) in their study on CBCT images of the patients (36). In their study on periapical radiographs of the general population, Tsisis et al. concluded the prevalence of root resorption to be 28.8% (27), while Banica et al. found external root resorption to be the most prevalent (58.4%) among adults with

inflammation (37). Moreover, Maninescu et al. showed external root resorption at a rate of 27.07% and internal root resorption at a rate of 0.83% on selected panoramic radiographs (32). On the other hand, Laux et al. detected root resorption at a rate of 19% in radiological evaluation, albeit this rate became 81% as a result of histological evaluations (38). The previous research considered different imaging methods (e.g., periapical radiography, panoramic radiography, and CBCT) and histological methods. Our results seem to overlap with the rates reported in studies exploring panoramic and periapical radiographs. However, CBCT was previously asserted to be more reliable in detecting root resorption (18). Panoramic radiographs have advantages such as low cost and imaging of the entire jaw. It is also used in the diagnosis of root resorption. However, it has disadvantages such as magnification and superposition. These disadvantages may cause errors in the diagnosis of root resorption on panoramic radiographs (32, 36, 39). A disadvantage of panoramic radiography in terms of detecting root resorption may explain the higher prevalence of tooth root resorption observed in CBCT and histological methods compared to panoramic radiographs. The use of panoramic radiographs is a limitation and may have affected our results.

In this study, lower molars were found to be significantly more affected by resorption in the case group ( $p = 0.004$ ). In addition, we determined the prevalence of tooth root resorption to be significantly higher in the middle third region, males, and those aged over 30 years ( $p = 0.011$ , 0.013, and 0.018, respectively). Unlike this study, the research on CBCT images found no significant difference in the prevalence of resorption by age and sex. In the same study, anterior teeth (43.8%) were reported to be the most frequently affected permanent teeth, followed by molar teeth (40.6%) (36). However, Tsisis et al. determined resorption to be the most prevalent in mandibular molars and among patients aged 45 years and older (27). Moreover, another study concluded external

cervical resorption to be more prevalent among men, which was attributed to possible traumatic injuries due to men's engaging in aggressive contact sports and activities more than women (40).

In addition, it was previously demonstrated that the anterior maxillary incisors are affected more frequently, particularly following orthodontic treatment, and that 75.26% of the patients experience apical root resorption. Yet, the same study reported no significant difference between the case and control groups by age and sex (41). In another study, it was reported that asthma patients had an increased prevalence of external apical root resorption following orthodontic treatment (34). In addition, it was determined that experimentally induced osteoporosis in rats caused faster tooth movement and also increased the severity of root resorption compared to the control group (42). In the literature, it is claimed that AEDs reduce the density of jawbone and dental tissues in both animal and human studies (6, 43). However, tooth root resorption has not been evaluated in epileptic patients using AEDs. In this study, unlike healthy subjects, resorption of the lower molars and middle third was more common in epileptic patients, and this may be related to possible adverse effects of AEDs.

### Limitations

The use of panoramic radiographs of the cases is the main limitation of this study. We suggest that this study should be performed by knowing drug doses, duration of use and using advanced imaging methods (CBCT), since clinicians are often confronted with epilepsy patients in dental practices. This is a preliminary research. Therefore, future studies with a larger dataset in different drug groups and dental regions are recommended.

### Conclusion

Despite no significant difference between epileptic patients and healthy subjects in the prevalence of resorption, we concluded resorption to be the most prevalent in the lower molars and middle third region among the patients.

### Conflict of Interest Statement

There is no conflict of interest.

### Ethical Approval

Ethical approval of the study was given by the ethics committee of Necmettin Erbakan University, Faculty of Dentistry, Pharmaceutical and Non-Medical Non-device research. (Decision no: 2022-251) This study was conducted in accordance with all versions of the Declaration of Helsinki.

### Funding

This research has not received any financial support from funding agencies in the public, commercial, or nonprofit sectors.

### Availability of Data and Materials

Data is available upon request due to privacy or other restrictions.

### Authors Contributions

FPH, KTT, GM: Conceptualization; Data Curation; Formal Analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-Original Draft, Writing-Review and Editing.

GM: Supervision

### References

1. World Health Organization; Epilepsy. [cited 11 March 2024] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
2. Dudley RW, Penney SJ, Buckley DJ. First-drug treatment failures in children newly diagnosed with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2009;40:71-77.
3. Fan HC, Lee HS, Chang KP, et al. The impact of anti-epileptic drugs on growth and bone metabolism. *Int J Mol Sci* 2016;17:1242.
4. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3:235-43.
5. Siniscalchi A, Murphy S, Cione E, et al. Antiepileptic drugs and bone health: Current concepts. *Psychopharmacol Bull* 2020;50:36-44.
6. Takahashi A, Saito T, Mayanagi H, et al. Effects of the antiepileptics phenytoin and zonisamide on dentin formation and bone mineral density of the mandible in growing rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26:769-773.
7. Ogunbodede E, Adamolekun B, Akintomide A. Oral health and dental treatment needs in nigerian patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:590-594.
8. Shaw MJ, Shaw L, Foster TD. The oral health in different groups of adults with mental handicaps attending Birmingham (UK) adult training centres. *Community Dent Health* 1990;7:135-141.
9. Károlyházy K, Kovács E, Kivovics P, et al. Dental status and oral health of patients with epilepsy: An epidemiologic study. *Epilepsia* 2003;44:1103-1108.
10. Galas-Zgorzalewicz B, Borysewicz-Lewicka M, Zgorzalewicz M, et al. The effect of chronic carbamazepine, valproic acid and phenytoin medication on the periodontal condition of epileptic children and adolescents. *Funct Neurol* 1996;11:187-193.
11. Dahllof G, Preber H, Eliasson S, et al. Periodontal condition of epileptic adults treated long-term with phenytoin or carbamazepine. *Epilepsia* 1993;34:960-964.
12. Endodontists AAO. Glossary of endodontic terms: American Association of Endodontists; 2003.
13. Trope M. Cervical root resorption. *J Am Dent Assoc* 1997;128:56S-59S.
14. Tronstad L. Root resorption--etiology, terminology and clinical manifestations. *Dent Traumatol* 1988;4:241-252.
15. Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption--diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dent Traumatol* 2003;19:175-182.
16. Patel S, Saberi N. The ins and outs of root resorption. *Br Dent J* 2018;224:691-699.
17. Patel S, Kanagasingam S, Ford TP. External cervical resorption: a review. *J Endod* 2009;35:616-625.

18. Saccomanno S, Passarelli PC, Oliva B, et al. Comparison between two radiological methods for assessment of tooth root resorption: An in vitro study. *Biomed Res Int* 2018;2018:5152172.
19. Dudic A, Giannopoulou C, Leuzinger M, et al. Detection of apical root resorption after orthodontic treatment by using panoramic radiography and cone-beam computed tomography of super-high resolution. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;135:434-437.
20. Lima T, Gamba TdO, Zaia AA, et al. Evaluation of cone beam computed tomography and periapical radiography in the diagnosis of root resorption. *Aust Dent J* 2016;61:425-431.
21. Rahmel S, Schulze RK. Accuracy in detecting artificial root resorption in panoramic radiography versus tomosynthetic panoramic radiographs. *J Endod* 2019;45:634-639.
22. Kweon HH, Lee JH, Youk TM, et al. Panoramic radiography can be an effective diagnostic tool adjunctive to oral examinations in the national health checkup program. *J Periodontal Implant Sci* 2018;48:317-325.
23. Svenson B, Ståhlhake K, Karlsson R, et al. Dentists' use of digital radiographic techniques: Part ii—extraoral radiography: A questionnaire study of swedish dentists. *Acta Odontol Scand* 2019;77:150-57.
24. Snel R, Van De Maele E, Politis C, et al. Digital dental radiology in belgium: A nationwide survey. *Dentomaxillofac Radiol* 2018;47:20180045.
25. Soares AJ, Souza GA, Pereira AC, et al. Frequency of root resorption following trauma to permanent teeth. *J Oral Sci* 2015;57:73-78.
26. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
27. Tsesis I, Fuss Z, Rosenberg E, et al. Radiographic evaluation of the prevalence of root resorption in a Middle Eastern population. *Quintessence Int* 2008;39(2):40-44.
28. Mikušková K, Vaňuga P, Adamicová K, et al. Multiple idiopathic external cervical root resorption in patient treated continuously with denosumab: a case report. *BMC Oral Health* 2022;22:129.
29. Dobroš K, Myciński P, Borowy P, et al. Multiple invasive cervical resorption and celiac disease: A case report. *Quintessence Int* 2018;49:407-412.
30. Patel S, Saberi N. External cervical resorption associated with the use of bisphosphonates: A case series. *J Endod* 2015;41:742-748.
31. Alyahya L, Myers GL. Denosumab use as a predictor variable for external cervical resorption: A case-control study. *J Endod* 2021;47:366-373.
32. Marinescu IR, Bănică AC, Mercuț V, et al. Root resorption diagnostic: role of digital panoramic radiography. *Curr Health Sci J* 2019;45:156-166.
33. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.
34. McNab S, Battistutta D, Taverne A, et al. External apical root resorption of posterior teeth in asthmatics after orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999;116:545-551.
35. Irinakis E, Aleksejuniene J, Shen Y, et al. External cervical resorption: A retrospective case-control study. *J Endod* 2020;46:1420-1427.
36. Dao V, Mallya SM, Markovic D, et al. Prevalence and characteristics of root resorption identified in cone-beam computed tomography scans. *J Endod* 2023;49:144-154.
37. Bănică AC, Marinescu IR, Gheorghe DN, et al. Root resorption prevalence in adults from dolj county, Romania—a radiological evidence. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation* 2018;10:170-179.
38. Laux M, Abbott PV, Pajarola G, et al. Apical inflammatory root resorption: A correlative radiographic and histological assessment. *Int Endod J* 2000;33:483-493.
39. Aydın Ü, Aybar Y. Panoramik radyografilerde ortaya çıkan hataların tipleri ve sıklığı. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2004;11:2.
40. Patel S, Foschi F, Mannocci F, Patel K. External cervical resorption: A three-dimensional classification. *Int Endod J* 2018;51:206-214.
41. Futyma-Gąbka K, Różyło-Kalinowska I, Piskórz M, et al. Evaluation of root resorption in maxillary anterior teeth during orthodontic treatment with a fixed appliance based on panoramic radiographs. *Pol J Radiol* 2022;87:545-548.
42. Sirisoontorn I, Hotokezaka H, Hashimoto M, et al. Tooth movement and root resorption; the effect of ovariectomy on orthodontic force application in rats. *Angle Orthod* 2011;81:570-577.
43. Griep DW, Kim DJ, Ganz M, et al. The effects of antiepileptic drugs on bone health: A systematic review. *Epilepsy Res* 2021;173:106619.