

e-ISSN:2149-7869



Cilt: 25 Sayı: 2 / Nisan 2024

*Kocatepe*  
**TIP**  
**DERGİSİ**

Kocatepe Medical Journal



**KOCATEPE TIP DERGİSİ**

**KOCATEPE MEDICAL JOURNAL**

**Yayımlayan / Published by**

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

**Afyonkarahisar Health Sciences University**

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi  
On Behalf of Afyonkarahisar Health Sciences University  
Owner and Responsible Manager**

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı  
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University

**BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF**

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

**BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF**

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Doç. Dr. Mehmet Nuri KONYA

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

**EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS**

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Berrin ESEN

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Mehmet Sinan EVCİL

Doç. Dr. Ahmet Ali TUNCER

Doç. Dr. Hilal YEŞİL

Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

Doç. Dr. Halit Buğra KOCA

Doç. Dr. Fehim Can SEVİL

Doç. Dr. Üyesi Emre ATAY

Doç. Dr. Serhat YILDIZHAN

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

**YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS**

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR

Öğr. Grv. Hatice EKİZ

Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ

Öğr. Grv. Sevim EMECEN

Öğr. Grv. Aysu ÖZÜSTÜN KIRAL

**ETİK EDİTÖRÜ / ETHICS EDITOR**

Doç. Dr. Hasan ERBAY

**İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR**

Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

**BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT**

Doç. Dr. Uğur AKSU

Doç. Dr. Şule ÇİLEKAR

Doç. Dr. Pakize ÖZYÜREK

Dr. Öğr. Üyesi Sevda ADAR

Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ

Dr. Öğr. Üyesi Fatma FIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI

Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY

Öğr. Grv. Dr. Çiğdem KARACA

**ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD**

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ

Prof. Dr. Ferhan EMALİ

Prof. Dr. Elif Günay BULUT

Prof. Dr. Zafer ARIK

Prof. Dr. Hakan UZUN

Prof. Dr. Nader GHOTBI

Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM

Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER

Prof. Dr. Michiko WATANABE

İsmail Barış TÜRKBEY

Banu BAYRAM

Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI

Prof. Dr. Ferhan ATICI

Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ

Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

**TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING**

Ayşe SÜRÜÇ

**Cilt / Volume: 25 Sayı / Number: 2 / Nisan 2024 Sayısı / April 2024**

*Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months*

**KOCATEPE TIP DERGİSİ**  
**KOCATEPE MEDICAL JOURNAL**

**Yazışma adresi/Correspondence address:**

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tıp Fakóltesi Dekanlığı  
Zafer Sağlık Külliyesi  
Dörtyol Mah. 2078 Sok. No:3  
03200, AFYONKARAHİSAR  
Tel: 0 272 246 33 01  
0 272 246 33 03  
e-posta: [ktd@afsu.edu.tr](mailto:ktd@afsu.edu.tr)  
<http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/>

**Yayın Sekreteri:** Ayşe SÜRÜÇ

**ISSN 1302-4612**  
**e-ISSN 2149-7869**

**Cilt / Volume 25 Sayı / Number 2 / Nisan / April 2024**

## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### **ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE**

- İnmenin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı – İstanbul’da Bir İnme Merkezinin Deneyimleri  
İşıl KALYONCU ASLAN, Leyla RAMAZANOĞLU, Irmak SALT, Pelin DOĞAN AK.....135-142
- Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tıbbi Yapay Zeka Hazır Bulunuşluluğunun İncelenmesi  
Kerem GENCER, Gülcan GENCER.....143-149
- Pandemi Döneminde Annelerin Emzirmeye İlişkin Yaşadıkları Sorunlar, Başvurdıkları Kaynaklar ve Bilgi Gereksinimleri  
Dilek BİLGİÇ, Büşra ÇAP, Hülya ÖZBERK.....150-159
- Kontrastlı Spektral Mamografinin Tanısal Performansı: Meme Kanserinden Şüphelenilen Hastalarda Kontrastlı Dinamik Mr Görüntüleme İle Karşılaştırma  
Kamber GÖKSU, Ahmet VURAL, Fatma Nur SOYLU BOY.....160-167
- Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Ağrı Şiddeti İle İlişkili Emosyonel ve Davranışsal Faktörlerin Belirlenmesi  
Mehmet DURAY, Merve KARAPINAR.....168-174
- Larinks Kanseri Cerrahi Sonuçlarımız; 10 Yıllık Deneyimimiz  
Abdulkadir BUCAK, Selçuk KUZU, Murat AKIN, Erkan YILDIZ,  
Çağlar GÜNEBAKAN, Orhan Kemal KAHVECİ.....175-179
- Çoklu Vmat Alanlarının Kalite Güvenilirliği (Kg) İçin Belirlenen Düşük Doz Eşiklerinde Gama Analizi Bağımlılığı  
Taha ERDOĞAN.....180-188
- İç Ege Bölgesinde Familyal Multipl Sklerozun Klinik ve Demografik Özellikleri  
Gökçe ZEYTİN DEMİRAL, Selin BETAŞ AKIN.....189-193
- Huzurevinde Yaşayan Yaşlı Bireylerde Üriner İnkontinans Farkındalığı Ve Sağlık Arama Davranışı Arasındaki İlişki  
Yeliz ÇULHA, Sevinç YILDIRIM, Funda BÜYÜKYILMAZ.....194-200
- Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Linagliptin'in Aritmi Üzerine Etkisi  
Oğuz Kaan KAYA, Gökhan KÖKER.....201-207
- Histopatolojik Parametreler ve İntratümöral Lenfositler: Üçlü Negatif Meme Kanserinde Sağkalım Sonuçları ile Korelasyon - Kapsamlı Retrospektif Bir Analiz  
Neslihan KAYA TERZİ.....208-213
- Sünnet Operasyonu Yapılan Çocukların ve Ebeveynlerinin Kaygı Düzeylerini Etkileyen Faktörler  
Hacer Gizem GERÇEK, Veli Mert YAZAR, Osman GERÇEK, Recep UZUN, Ahmet Ali TUNCER.....214-220
- Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Major Advers Olaya Etki Eden Faktörler

Hüsnü Kamil LİMANDAL , Taha ÖZKARA.....	221-226
➤ Magnolia Bark Ekstraktı Uygulamasının Yaşlı Fare Kalp Fonksiyon Yetersizliğindeki İyileştirici Etkiler	
Simge ÜNAY, İrem AKTAY, Belma TURAN.....	227-234
➤ Prostat İğne Biyopsileri Ve Radikal Prostatektomi Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması	
Mustafa KARALAR, Osman GERÇEK, Veli Mert YAZAR.....	235-240
➤Covid-19 Hastalarında Retina Kalınlığının Optik Koherens Tomografi (Okt) Analizi	
Emin Serbüent GÜÇLÜ, Ömer ÖZER.....	241-245
➤Ercp İle İlişkili Komplikasyonlar Ve Yönetimi; Tek Merkez 3 Yıllık Deneyim	
Bülent ALBAYRAK.....	246-250
➤Palyatif Bakım Merkezinde Takip Edilen Hastaların Nutrisyonel Durumlarının Ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi	
Nuray YILMAZ ÇAKMAK, Emine Büşra YALÇINTAŞ, Kadriye KAHVECİ.....	251-256

#### **OLGU YAZISI / CASE REPORTS**

➤ Covid 19 Pandemisinde Plasenta İnvazyon Anomalisi Olan Gebeye Konservatif Yaklaşım	
Ceyda KARADAĞ, Özer BİRGE, Mehmet Sait BAKIR, Ünzile KORKMAZ, Tayup ŞİMŞEK.....	257-259

#### **DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE**

➤ Covid-19 Ve Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	
Fatma Yekta ÜRKMEZ, Esra POLAT.....	260-269

# İNMENİN YAŞ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI - İSTANBUL'DA BİR İNME MERKEZİNİN DENEYİMLERİ

## DISTRIBUTION OF STROKE BY AGE GROUPS – EXPERIENCES OF A STROKE CENTER IN ISTANBUL

Işıl KALYONCU ASLAN<sup>1</sup>, Leyla RAMAZANOĞLU<sup>1</sup>, Irmak SALT<sup>2</sup>, Pelin DOĞAN AK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

<sup>2</sup>North Bristol Trust Southmead Hospital

### ÖZET

**AMAÇ:** İnme her yaşta görülebilen bir hastalıktır. İleri yaş hem hemorajik inme hem de iskemik inme için değiştirilemez risk faktörüdür ve ilerleyen on yıllarla birlikte risk artışı belirginleşir. Bu çalışmada akut inme hastalarının yaş gruplarına göre cinsiyet, inme etiyojisi, uygulanan akut iskemi tedavileri, iskemi lokalizasyonu ve nedenleri arasındaki farklılıkların ortaya konulması amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Eylül 2017 - Eylül 2020 arasında serebrovasküler olay tanısı ile yatarak tedavi gören ardışık 3665 hastanın yaş, cinsiyet, inme tipi, akut iskemik inme tedavisi ve etiyojistik sınıflamasına ait bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** Hastaların 302'si hematom (%8,24), 51'i (%1,39) subaraknoid kanama (SAK), 13'ü (%0,35) serebral venöz tromboz (SVT), 3299'u (%90) geçici iskemik atak (GİA)/iskemik inme tanısı aldı. Kadınlarda inme sıklığı 65 yaş üzerinde artmaktaydı. İntraserebral hematom en sık 65-84 yaş aralığındaydı, %55,3'ü erkekti. SAK en sık 45-54 yaş grubunda saptandı, %62,7'si kadındı, SVT hastalarının hepsi 75 yaş altındaydı, %31,2'si kadındı. GİA/iskemik inme tanısı en sık 75-84 yaş grubundaydı, %54,4'ü erkekti. Akut iskemik inme tedavileri en çok 45 yaş altı inme grubuna (%31,2), en az 95 yaş üzerindeki gruba (%19,4) uygulanmıştı. Hastaların %67,4'ünde ön sistem tutulumu vardı. Ön ve arka sistem birlikte tutulumu (%5,5) en çok 95 yaş üzerinde görüldü. Etiyojistik araştırmalara rağmen 1385 (%41,9) hastada inme nedeni belirlenemedi. Kardiyembolik inmeler yaş ile birlikte lineer olarak artış gösterdi.

**SONUÇ:** Bu çalışma; inme merkezi hastalarının yaş gruplarına göre dağılımını göstermektedir. Kadınlarda yaş ile inme riskinin artması ve ileri etiyojistik araştırmalara rağmen nedeni belirle-nemeyen iskemik inme oranı yüksekliği dikkat çekmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** İnme, Yaş grupları, Demografi.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Stroke is a disease that can occur at any age. Advanced age is an irreversible risk factor for both hemorrhagic stroke and ischemic stroke, and the increased risk becomes evident with advancing decades. This study was aimed to reveal the differences between the age groups of acute stroke patients according to gender, stroke etiology, acute ischemia treatments, ischemia localization, and causes.

**MATERIAL AND METHODS:** A retrospective evaluation of 3665 consecutive inpatients with a diagnosis of cerebrovascular event between September 2017 and September 2020 was performed, including data on age, gender, stroke type, treatment of acute ischemic stroke, and etiologic classification.

**RESULTS:** Of the patients, 3299 patients (90%) were diagnosed with a transient ischemic attack (TIA)/ischemic stroke, 302 (8.24%) with hematoma, 51 (1.39%) with subarachnoid hemorrhage (SAH), 13 (0,35%) with cerebral venous thrombosis (CVT). The incidence of stroke in women increased over the age of 65 years. The intracerebral hematoma was most common in the age range of 65-84 years, 55.3% of them were male. SAH was most common in the 45-54 age group, 62.7% were women, all SVT patients were under the age of 75, and 31.2% were women. Diagnosis of TIA/ischemic stroke was most common in the 75-84 age group, 54.4% were male. Acute ischemic stroke treatments were mostly applied to the stroke group younger than 45 years of age (31.2%) and at least to the group over 95 years of age (19.4%). Anterior system involvement was present in 67.4% of the patients. Involvement of the anterior and posterior systems (5.5%) was most common over the age of 95. Despite etiological investigations, the cause of stroke could not be determined in 1385 (41.9%) patients. Cardioembolic strokes increased linearly with age.

**CONCLUSIONS:** This study shows the distribution of stroke center patients by age groups. It is noteworthy that the risk of stroke increases with age in women and the rate of ischemic stroke, the cause of which cannot be determined, despite advanced etiological studies.

**KEYWORDS:** Stroke, Age groups, Demographics.

**Geliş Tarihi / Received:** 08.08.2022

**Kabul Tarihi / Accepted:** 08.07.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm. Dr. Işıl KALYONCU ASLAN

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

**E-mail:** isilk.aslan@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0003-2344-2728, 0000-0001-6406-1687, 0000-0003-0697-7085, 0000-0002-8117-5800

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (10.09.2020/ EAH-KAEK 2020/101).

## GİRİŞ

Serebrovasküler Hastalıklar (SVH), bir beyin bölgesinin iskemik veya kanama sonucu kalıcı ya da geçici olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarının primer patolojik hasarıdır (1). İnme ise ani gelişen, 24 saatten fazla süren ya da bu süre içinde ölüm ile sonlanan, vasküler nedenden başka bir neden ortaya konulamayan ve fokal veya jeneralize nörolojik defisittir (2).

İnme tanısı, ani gelişen fokal nörolojik defisit varlığında kranyal inceleme yapılarak etiyolojik nedenin saptanması ile konulur. Geçici iskemik atak (GİA) tanısı ise 24 saat içinde düzelen ani fokal nörolojik defisiti açıklayacak kranyal görüntüleme bulgusu olmaması olarak tanımlanmıştır (3).

SVH; dünya genelinde dizabilitenin en önemli nedeni olup her yaş grubunu etkilediğinden iyi bilinip önlenmesi temel hedeftir. İnmede değiştirilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet, ırk ve genetik faktörler olarak tanımlanmıştır. Çeşitli çalışmalara göre 45-49 yaş altındaki inmeler ayrı bir antite olarak "genç inme" olarak tanımlanır ve yaş ile birlikte inme sıklığının arttığı bilinir (4, 5).

Yaşlanma, kardiyovasküler sistemde ve inme risk faktörlerinin gelişmesinde olan etkileri iskemik inme ve hemorajik inme riskini artırmaktadır (6). Her 10 yaş artışla inmenin erkeklerde 1,66 kat, kadınlarda 1,93 kat arttığı bildirilmektedir (7). Erkeklerde, inme kadınlara göre daha sık görülmeyle birlikte, kadınlarda inme nedenli mortalite daha yüksektir (6, 8, 9). Dünyada ve ülkemizde nüfus artmakta ve yaşlanmaktadır. SVH hem ölüm oranlarını etkilemekte, hem de dizabiliteli kişilerin artmasına yol açmaktadır. Yaş, cinsiyet, ırk ve genetik faktörler inme için değiştirilemeyen risk faktörlerindedir (10). Toplum üzerindeki sosyo-ekonomik etkilerin büyüklüğü inmeli hasta gruplarının değişkenliklerini göz önüne alarak değerlendirmelerin tekrarlanması gerektirir.

Merkezimizde akut dönem iskemik ve hemorajik inme tedavisi konusunda yazılı ve çalışılmış olan protokoller çerçevesinde en iyi tedavi seçenekleri belirlenmektedir (11, 12).

Bu çalışmada inme veri tabanımıza kayıtlı 3665 inme hastası değerlendirilerek, inme grupla-

rının yaş ve cinsiyet dağılımı yapılması planlandı. Eylül 2017 - Eylül 2020 yılları arasında inme merkezimizde akut nörolojik disfonksiyon tablosu ile başvuran, nörolojik değerlendirme ve kranyal görüntülemeleri yapıldıktan sonra SVH tanısı ile yatarak tedavi gören 3665 hastanın bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların inme tiplerinin (GİA/iskemi, hemoraji, subaraknoid kanama (SAK), serebral venöz tromboz (SVT)) yaş gruplarına göre (10 yıllık yaş dilimleri şeklinde) dağılımı belirlendi. Akut iskemik inmede ise tedavi, iskemik lokalizasyonu ve etiyolojik nedenlerin yaş gruplarına göre farklılıklarının ortaya konması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

İnme merkezi olarak 2016'dan beri aktif olarak çalışan hastanemizde yıllık ortalama intravenöz doku plazminojen aktivatörü (IV TPA) uygulama sayısı 160 olup, merkezimizde ileri nöro-görüntüleme teknikleri (Karotis-vertebral arter renkli Doppler duplex ultrasonografi, konvansiyonel dijital serebral anjiyografi, beyin tomografi ve tomografi anjiyografi, beyin magnetik rezonans görüntülemeleri) 24 saat/7 gün yapılabilmektedir. Akut inme magnetik rezonans (MR) protokolü akut iskeminin dökümente edilebilmesi için difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve Apparent Diffusion Coefficient haritalama, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) ve gradient eko sekanslarını içermektedir. Yatan her hasta için elektrokardiyografi (EKG) çekilmekte, kardiyoloji görüşü alınmakta, transtoraksik ekokardiyografi (TTE) ve gerekli hastalarda transözefagal ekokardiyografi (TEE) yapılabilmektedir. Kompleks inme hastaları için ayrılmış 11 yataklı nöro-yoğun bakım ünitesi vardır.

Kliniğimize yatırılan SVH tanılı hasta bilgileri (yaş, cinsiyet, başlangıç inme şiddeti [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)] ile saptanan, inme tipi, hemorajik inmeler için lezyon lokalizasyonu, iskemik inmeler için ise uygulanan akut iskemik inme tedavisi, saptanan etiyoloji) yatış sırasında alınan onam çerçevesinde veri tabanına kaydedilmektedir. Eylül 2017 - Eylül 2020 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ardışık 3665 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Değerlendirilen değişkenler; yaş, cinsiyet, inme nedeni (iskemi, hematoma, subaraknoid kanama (SAK)



ve SVT), iskemik inmeler için vasküler sistemin tutulduğu alan (ön sistem/arka sistem/ her iki sistem tutulumu), uygulanan akut iskemik inme tedavileri ve etiyolojik araştırmalara göre yapılan Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflamasıdır.

Acil servise başvuran her inme ön tanılı hasta için temel kan incelemeleri ile birlikte iskemik ve hemorajik inme ayrımı için Beyin Tomografisi (BT) yapılmaktadır. Hemorajik inmeler dışlanıp kreatinin değeri normal olan hastalara BT Anjiyografi uygulanmaktadır. İskemi düşünülen hastalarda MR görüntüleme tedaviyi geciktirmemek koşulu ile yapılmaktadır. İlk 4,5 saat içinde başvuran iskemik inme olguları IV TPA tedavisi perspektifinde değerlendirilmektedir. Tedavi uygun ise hasta ve/veya hasta yakınlarından sözlü ve yazılı onam alınarak IV TPA başlanmakta, tedaviye uygun olmayan veya onam alınamayan durumlar not edilmektedir. Aynı anda intrakranyal arterlerden mekanik trombektomi (MT) gerekliliği değerlendirilmektedir. IV TPA uygulamasını takiben 24. saatte çekilen kontrol BT ile hemoraji kontrolü yapılmaktadır.

Çalışmada akut iskemik inme tedavileri sadece IV TPA, sadece MT ve her ikisinin uygulandığı grup (IV TPA+MT) olarak 3 grupta sınıflandırıldı.

Tüm hastalarda inme etiyolojisini belirlemeye yönelik olarak rutin biyokimyasal tetkikler (glukoz, üre, kreatin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein, trigliserid), tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı) değerlendirildi. Genç inme olarak tanımlanan 50 yaş altındaki grupta ek olarak antifosfolipid antikoru, lupus antikoagülanı, homosistein, fibrinojen, Protein C ve S, aktive protein C direnci, antitrombin III, Faktör V Leiden mutasyonu, metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) ve vaskülit belirteçleri (romatoid faktör, anti-nükleer antikor, anti-nötrofil sitoplazmik antikor, kompleman C3 ve 4) incelendi.

Etiyolojiyi belirlemek için BTA yapılamayan hastalarda Karotis-vertebral arter renkli Doppler duplex ultrasonografi (KVA-USG) uygulandı.

Gerekli hastalarda ise tam sekans kranyal MR, MR venografi, DSA yapıldı. Kardiyembolik kaynak araştırması için EKG, TTE, gerekli has-

talarda yatış süreleri içinde TEE ve 24 saatlik ritim holter monitorizasyonu değerlendirildi. Tüm sonuçlar ile iskemik inme hastaları etiyolojik açıdan TOAST sınıflamasına uygun olarak (1) büyük damar (2) kardiyembolik (3) laküner inme (4) nedeni belirlenemeyen (5) diğer nedenle olarak 5 grupta sınıflandırıldı. Veriler; cinsiyet ve yaş (45 yaş altı ve 90 yaş üzerini içeren, 10 yaş aralığı ile, 7 grup şeklinde) temel alınarak değerlendirildi. İnme alt tipleri, akut iskemik inme tedavileri ve iskemik inme etiyolojik nedenlerinin yaş grupları arasındaki dağılımı belirlendi.

#### **Etik Kurul**

Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 10.09.2020 tarihinde EAH-KAEK 2020/101 no'lu başvuru dosyası ile alındı, Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulunduruldu.

#### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler için SPSS Statistics 21 programı kullanıldı. Temel istatistik analiz olarak, tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, frekans tabloları kullanıldı. Veriler ortalama ve yüzde olarak ifade edildi. Uygulanan Pearson korelasyon analizi ve ki-kare testinde verilerin anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

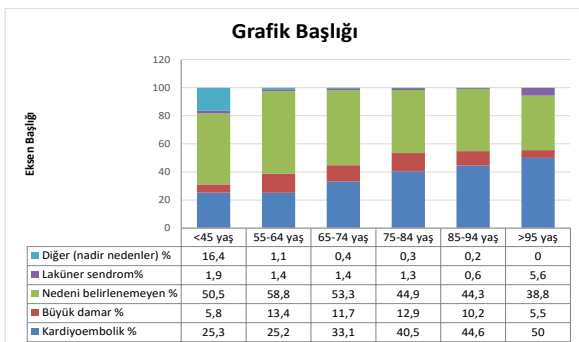
#### **BULGULAR**

Eylül 2017 - Eylül 2020 yılları arasında inme merkezimizde yatarak tedavi gören 3665 hastanın 3299'u GİA/iskemik inme (%90), 302'si hematom (%8,24), 51'i SAK (%1,39), 13'ü SVT (%0,35) tanısı aldı. Çalışma grubunda 1 trans birey yer alırken, en yüksek hasta sayısı 75-84 yaş aralığında görüldü. Değerlendirilen hastaların %45,6'sı kadındı. Tüm hasta popülasyonu içinde değerlendirme yapıldığında 65 yaş üzerinde kadınlarda inme sıklığının anlamlı olarak arttığı görüldü ( $p < 0.001$ ). İntraserebral hematom tanısı alan hastaların ortalama yaşı 69,1, erkek cinsiyet oranı % 55,3 idi, istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p = 0.2830$ ). Hematom sıklığı 65-84 yaş aralığında en yüksekti. Anevrizmatik veya travmatik olmayan 51 SAK hastası için ortalama yaş 64,1 idi, olguların %62,7'si kadındı, yaş grupları arasında istatistiksel anlamlılıkta farklılık yoktu ( $p = 0,5996$ ). En yüksek SAK oranı 45-54 yaş grubunda görüldü. Toplam 13 SVT hastasının ta-

mamı 75 yaş altındaydı, ortalama yaş 48,6 idi, %68,8'i erkekti. Cinsiyet ve yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,1694$ ).

GiA/iskemik inme tanısı alan hastaların ortalama yaşı 68,8 idi, %54,4'ü erkekti, bu grup içinde bir trans birey vardı. GiA/iskemik inme tanısının en çok 75-84 yaş grubunda olduğu görüldü. Yaş ilerledikçe kadın hasta sayısında lineer artış görüldü. İstatistiksel olarak 55 yaş üzerindeki gruplarda cinsiyet ile ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

Akut iskemik inme tedavileri en çok 45 yaş altı grubunda (%31,16), en az 95 yaş üzerindeki grupta (%19,4) uygulanmıştı. MT oranı en düşük 95 yaş üzerindeki gruptaydı. IVTPA ve MT birlikte uygulama oranları 45 yaş altı grupta daha yüksekti. İstatistiksel olarak yaş grupları arasında farklılık yoktu ( $p=0.072$ ,  $p=0.2953$ ). İskemik inme tanısı alan 3132 hasta; klinik bulgu ve kranyal MR lezyonları ile ön veya arka vasküler sistem tutulumu olarak ayrıldı. Hastaların 2224'ünde ön sistem (%71), %26,5'inde arka sistem, %2,5'inde ise, hem ön hem arka sistem tutulumu vardı. Ön ve arka sistem birlikte tutulumu (%5,5) en çok 95 yaş üzerinde görüldü. İstatistiksel olarak 55 yaş üzeri gruplarda ön sistem inmeleri anlamlı oranda yüksekti ( $p<0.001$ ). Genel olarak 3. basamak yoğun bakım ihtiyacıyla sevk edilen ve yeterli inceleme yapılamayan hastalar en çok 95 yaş üzeri gruptaydı. Etiyolojik araştırmalara rağmen 1385 (%41,9) hastada inme nedeni belirlenemedi, tüm yaş grupları için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Diğer (nadir nedeni) inmeler en çok 45 yaş altı grupta (%16,2) idi, yaş artıka bu sayı azalmaktaydı. Büyük damar hastalığı en az 45 yaş altı ve 95 yaş üstü gruplardaydı. Kardiyembolik inmeler yaş ile birlikte lineer olarak artış gösterdi (**Şekil1**).



**Şekil 1:** İskemik inmelerin yaş grubuna göre TOAST sınıflaması dağılımı

## TARTIŞMA

İnme her yaşta görülebilen bir hastalık olmakla birlikte, insidans yaşla birlikte artış göstermektedir. Özellikle 55 yaşından sonra artış daha belirgindir. Tüm inmelerin %75'i, 65 yaşından yaşlı bireylerde görülür. İnsidans 40 yaş için yaklaşık %0,05 iken, 70 yaş için yaklaşık %7'ye yükselir (13 - 17). İnme popülasyonumuzdaki hastaların %61,44'ü 65 yaş üzerindedir. Çeşitli çalışmalarda inme için ortalama yaşın  $63.5 \pm 13.6$  ile  $70 \pm 11$  arasında olduğu görülmektedir. Bizim verilerimizde saptanan ortalama yaş 68,87 (20-104) bu bilgi ile benzerdi (10, 14, 15, 18).

Genç inme tanımı çeşitli yayınlarda farklılık göstermekle birlikte genel olarak 45-49 yaş altı yaş grubu olarak değerlendirilmektedir. Bu yaş grubundaki inmelerin, tüm inmelerin %5-20'sini oluşturduğu bildirilmektedir. Erişkinlerde 44 yaş öncesi inmelerin ise tüm inmelerin %3-5'ini oluşturduğu bildirilmektedir. Çalışmamızdaki 45 yaş altı inme grubunun %4,2 oranı bu sonuçlarla uyumludur (5, 7, 19, 20)

Yaşam boyunca hem iskemik hem de hemorajik inme geçirme riski olarak erkeklerde daha fazla olarak bilinmektedir (21, 22). Ancak 35-44 yaş arası ile 75 yaşının üzerindeki kadınlarda inme erkeklerden daha fazla görülmektedir (14, 17, 19, 23). Bunun nedeni genç yaşlarda oral kontraseptif kullanımı ve gebelik faktörlerinin inme riskini artırması, ileri yaşlarda ise erkeklerin daha erken ölmesi olarak gösterilmektedir (10). Türkiye'de doğuştan beklenen yaşam süresi, 2017-2019 döneminde erkeklerde 75,9 yıla, kadınlarda ise 81,3 yıla yükseldiği belirlenmiştir. Genel olarak kadınlar erkeklerden daha uzun süre yaşamakta olup, erkekler ve kadınlar arasındaki doğuştan beklenen yaşam süresi farkı 5,4 yıl olarak bildirilmektedir (24). Çalışmamızın bulguları da 75 yaş üzeri gruplarda kadın hakimiyeti olduğu sonucunu desteklemektedir.

İnme olgularının %80-85'i iskemik, %15-20'i hemorajik kökenlidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde intraserebral hemoraji oranı %10 ve SAK oranı %3'tür. Spontan SAK'ların inme olgularının %5'ini oluşturduğu bildirilmiştir. SAK insidansının bireylerin yaşının artması ile arttığı ve tepe insidansının 50-60 yaşlar arasında olduğu bilinmektedir (25 - 27). Olgularımızda intraserebral hemoraji oranı %8,24, SAK oranı %1,39 idi. Hemorajik inme sayıları

nın azlığı, inme merkezi olmamız nedeniyle, dış merkezlerde iskemi / hemorajik inme ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra iskemik inmelerin tarafımıza yönlendirilmesine bağlı olabilir.

Venöz kökenli inmeler tüm inmelerin sadece %1'ini oluşturur, her yaş grubunda görülebilmemesine rağmen genç erişkin yaş grubundaki (20-35 yaş) kadınlarda, aynı yaş grubu erkeklerden 3 kat daha fazla rastlanmaktadır (28, 29). Kadın hastalarımızın hepsinin 54 yaş altında olması doğurganlık dönemi kadın cinsiyeti hakimiyetini bildiren literatür bilgisi ile uyumludur.

İnme vakalarımızın 178'i geçici iskemik atak (GİA), 3330'u iskemi tanısı aldı. Akut iskemik inme ile başvuran hastaların 430'una sadece IV TPA, 255'ine sadece MT, 196'ına IV TPA ve MT birlikte uygulandı. Hasta grubumuzda ancak %26 oranında akut iskemik inme tedavisi uygulanabildiği görülmüştür. En yüksek oran (%31,1) 45 yaş altı grubunda iken en düşük oran (%19,5) 95 yaş üzeri gruptaydı. "National Institute of Neurological Disorders and Stroke" (NINDS) TPA çalışmasında ve "American Heart Association" (AHA) kılavuzunda TPA'nın 18 yaş ve üzerindeki tüm erişkinlerde uygulanabileceği belirtilmiştir. İleri yaş bir dışlama veya kontrendikasyon kriteri olarak konulmamıştır (30 - 32). Buna rağmen prospektüs sınırlamaları, yaş ile beraber kontrendikasyon sıklığının artması veya bağımlılık derecesinin yüksekliği gibi premorbid durumlar hem TPA hem MT uygulamalarını sınırlandırmaktadır.

Tüm inmelerin beşte birini arka sistem inmeleri oluşturmaktadır (33). Bazı çalışmalarda 45 yaş altı hastalarda arka sistem enfarktlarının daha yaşlı gruba göre daha yüksek oranda (%25-46) görüldüğü bildirilmiş, bazı çalışmalarda ise 19-45 yaş arası inme grubunda ön sistem enfarktları daha yüksek oranda bulunmuştur (34, 35). İnan ve ark'nın çalışmasında 55 yaş altı inmeler değerlendirilmiş, ön sistem sulama alanına uyan iskemik inme oranı %64 olarak bildirilmiştir (36). Olgularımızda %26,5 oranında saptanan arka sistem inmeleri, literatür bilgisi ile uyumludur. Çalışmamızda arka sistem enfarktları en fazla 45-54 yaş grubunda, en az 95 yaş üzerinde görüldü. Ön ve arka sistem enfarktlarının birlikte en çok görüldüğü grup 95 yaş ve üzeri olup, yaş ile artan kardiyembolik etiyo-loji riski ile uyumlu olduğunu düşündürmüştür.

Risk faktörleri yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kardiyembolik inmeye yol açan atriyal fibrilasyon (AF) ve konjestif kalp yetersizliği ile karotis arter stenozu sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Framingham çalışmasında atriyal fibrilasyon ile ilişkilendirilebilen inme riski 50-59 yaşları arasında %1,5 iken, bu oran 80-89 yaşları arasında %23,5 olmaktadır (37 - 39). Seksen yaş üzeri 535 iskemik inmeli hastada yapılan çalışmada hastaların %41,7'sinde laküner enfarkt, %31,8'inde nedeni belirlenemeyen, %19,7'sinde kardiyembolik inme, %6'ında aterotrombotik inme bildirilmiştir (38). Hasta gruplarımızda 65 yaş ve üzerinde kardiyembolik inme oranlarımız bu bilgi ile uyumlu olarak yüksek bulundu.

Literatür ile kıyaslandığında hasta grubumuz içinde kardiyembolik etiyojinin tüm yaşlar için daha yüksek oranda saptanması şaşırtıcıdır. İnme merkezi olmamızın avantajı ile yatış sırasında ileri kardiyak araştırmaların yapılıyor olmasının tanı oranlarımızı arttırdığını düşündürmektedir. Bir başka neden; daha önceden tanı alan hastaların tedavi uyumsuzluğu olabilir. INR (Uluslararası düzeltme oranı) takibinin uygun yapılamaması nedeniyle ilaç etkinliği azalabilir. Yeni nesil antikoagülan tedavileri de hem sadece atriyal fibrilasyonda kullanılabilmesi hem de raporlandırma güçlükleri nedeniyle istenilen yaygınlıkta değildir.

Genel olarak 3. Basamak yoğun bakıma sevk edildiği için yeterli inceleme yapılamayanlar (%11,1) 95 yaş üzeri gruptaydı. Etiyolojik araştırmalara rağmen 1385 (%41,9) hastada inme nedeni belirlenemedi. Nedeni belirlenemeyen inmelerin de en fazla (%12,8) olduğu grup 95 yaş üzerindeki hastalardı.

Genç hastalarda iskemik inme alt gruplarının TOAST kriterlerine göre değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kardiyembolik, aterosklerotik, sebebi bilinmeyen ve diğer nedenlere bağlı inmelerin sık neden olarak gösterildiği çalışmalar vardır (40 - 46). Bizim çalışmamızda 55 yaş altı gruplarda nedeni belirlenemeyen inmeler en büyük grubu oluşturmaktaydı. Hastaların %20-30'unda kapsamlı etiyolojik araştırmalara rağmen inme nedeni saptanamaz (36, 38). Bununla birlikte sebebi bilinmeyen inmelerin %43'nün kardiyojenik nedenlere bağlı olduğunu sürmektedir.

Bu grup hastalar için biyokimyasal test sonuçlarının tekrarlanması, mutlaka ritim holter ve TEE çekilmesi, DSA uygulanması ve gereğinde bu tetkiklerin yinelenmesi önerilmektedir (36).

Diğer (nadir nedenli) inmeler en çok 45 yaş altı grupta (%16,2) idi, yaş ilerledikçe bu sayının giderek azaldığı görüldü. Büyük damar hastalığı en az 45 yaş altı ve 95 yaş üstü gruplarda görülürken, diğer yaş gruplarında oran % 10,2–13,3 arasında değişmekteydi. Kardiyembolik inmeler yaş ile birlikte lineer artmaktaydı. Laküner inme oranlarımız literatür bilgisinden oldukça düşüktü. Bunun nedenleri diğer merkezlerden NIHSS düşük vakaların yönlendirilmemesi olabileceği gibi, bizim acilimize başvuran hastaların yatış gerektirmemesi de olabilir. Ayrıca hastaların yakınları tarafından hastaneye getirilmemesi veya komorbiditeleri çok olduğundan yakınmaların fark edilmemesi de mümkündür.

Bu çalışma; inme merkezine başvuran inme hastalarında etiyolojik neden ve dekatlar arası değişkenliği ortaya çıkarmayı amaçlamıştır. Her inme alt tipi için ayrı risk değerlendirmesi kapsamlı ve ayrı çalışmaları gerektirmektedir. Ayrıca tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması ve sadece yatış sırasındaki değerlendirmelerin baz alınması çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır.

Verilerimiz; inme merkezine başvuran hasta profilini tanımlaması, yaş ile etiyolojik neden ilişkisini ortaya koyması ve eksikliklerimizi göstermesi açısından önemlidir. Yaşa bağlı etiyolojik faktörlerin bilinmesi ve nedeni belirlenemeyen inmelerde taburculuk sonrası tetkiklerin tekrar gözden geçirilmesi ikincil korumada fayda sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, et al. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke.1990;21:637-76.
2. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. J Clin Epidemiol. 1988;41(2):105-14.
3. Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review. JAMA 2021;325(11):1088-98.

4. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(5):459-80.

5. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, Jolink WMT, Klijn CJM, de Leeuw FE. Association of Stroke Among Adults Aged 18 to 49 Years With Long-term Mortality. JAMA. 2019(4);321(21):2113-23.

6. Demirci S, Yalçiner BZ, Bakaç G, Dayan C, Aysal F. İnmelerde tekrarlayıcılığı etkileyen risk faktörleri. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nöroloji Bilimleri Dergisi. 2010;23:38-43.

7. Kıyan S, Özseraç M, Ersel M, ve ark. Acil servise başvuran akut iskemik inmeli 124 hastanın geriye yönelik bir yıllık incelemesi. Akademik Acil Tıp Dergisi. 2009;8(3):15-20.

8. Soyuer F, Ünalan D, Öztürk A. Serebral infarkt ve kanama'da sosyodemografik ve klinik profil. Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi. 2007;13(1):3-7.

9. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study. Stroke. 1994;25(4):808-13.

10. Öztürk B, Özön AÖ. İskemik inme ve cinsiyet. Akd Tıp Dergisi. 2020; 6(1):59-65.

11. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2020;141(9):139-596.

12. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquièrè D, Boucher S, Brown K, Goddard T, et al. Heart and Stroke Foundation of Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. Int J Stroke. 2015;10(6):924-40.

13. Broderick J, Brott T, Kothari R, et al. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. Stroke. 1998;29(2):415-21.

14. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol. 2003;2(1):43-53.

15. Chen RL, Balami JS, Esiri MM, Chen LK, Buchan AM. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. Nat Rev Neurol. 2010;6(5):256-65.

16. Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM, Smith EE, Saver JL, et al. Get With the Guidelines-Stroke Steering Committee and Investigators. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke. Circulation. 2010(23);121(7):879-91.

- 17.** Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *J Aging Res.* 2011;2011:108785.
- 18.** Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, et al. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 1998;8(5):278-88.
- 19.** Sevin Balkan (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar. In: Kumral E, Balkır K. İnme epidemiyolojisi. 1inci Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi; 2002:38-47.
- 20.** Demir C, Berilgen MS, Bulut S, Ülger M.A, Özel S. Yukarı Fırat Bölümünde Genç İskemik İnme Olguları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2007;27:791-96.
- 21.** Rexode KM. Emerging risk factors in women. *Stroke* 2010; 41:9-11.
- 22.** Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(2):517-84.
- 23.** Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol.* 1998;147(3):259-68.
- 24.** Hayat tabloları 2017-2019. <https://data.tuik.gov.tr> Erişim Tarihi: 17.09.2020.
- 25.** Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):254-743.
- 26.** Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8 (4): 355-69.
- 27.** de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(12):1365-72.
- 28.** Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1791-98.
- 29.** Kaya D. The diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis. *Türk Nöroloji Dergisi.* 2017;23:94-104.
- 30.** Demirci Şahin A, Üstü Y, Işık D. Serebrovasküler hastalık geçiren hastaların demografik özellikleri ve birinci basamak sağlık merkezlerinde önlenabilir risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Ankara Med J.* 2015;15(4):196-208.
- 31.** Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870-947.
- 32.** Topçuoğlu MA, Arsava EM, Özdemir AÖ, Gürkaş E, Örken DN, Öztürk Ş. Akut inme tedavisinde intravenöz trombolitik tedavi: sık görülen sistemik sorunlar ve çözümleri. *Türk J Neurol.* 2018;24:13-25.
- 33.** Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):1002-14.
- 34.** Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Hennerici MG. Ischemic stroke in young adults: classification and risk factors. *J Neurol.* 2012;259(4):653-9.
- 35.** Fisher M (Edited by). Handbook of Clinical Neurology. Stroke Part II: Clinical Manifestations and Pathogenesis. In: Piechowski-Jóźwiak B, Bogousslavski J. Posterior circulation strokes. 1st ed. Elsevier. 2008:537-58.
- 36.** İnan RA, Özer D, Barut BÖ. Üçüncü basamak sağlık merkezinde genç iskemik inme hastalarında etiyolojik inceleme. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2021;16(1):46-52.
- 37.** Arboix A. Increasing relevance of acute cerebrovascular disease in very old patients. *Eur J Neurol.* 2007;14(8):833-4.
- 38.** Rojas JI, Zurrú MC, Romano M, Patrucco L, Cristiano E. Acute ischemic stroke and transient ischemic attack in the very old--risk factor profile and stroke subtype between patients older than 80 years and patients aged less than 80 years. *Eur J Neurol.* 2007;14(8):895-9.
- 39.** Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res.* 2017;120: 514-26.
- 40.** Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez de la Cámara A. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol.* 2007;57(4):212-8.
- 41.** Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11(24):157-64.
- 42.** Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009;40(4):1195-203.
- 43.** Kes VB, Zavareo I, Demarini V. Etiology, and diagnostic workup in young stroke patients. *Period Biol.* 2012;114(3):355-9.

- 44.** Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol.* 2013;70(1):51-7.
- 45.** Larrue V, Berhoune N, Massabuau P, et al. Nasr N. Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology.* 2011(7);76(23):1983-8.
- 46.** Uzar E, Çevik M U, Yücel Y ve ark. İskemik İnmele Genç Hastaların Demografik, Etyolojik ve Risk Faktörleri. *Düzce Medical Journal.* 2012;14(3): 32-36.

# TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN TIBBİ YAPAY ZEKA HAZIR BULUNUŞLULUĞUNUN İNCELENMESİ

## INVESTIGATION OF MEDICAL ARTIFICIAL INTELLIGENCE READINESS OF MEDICAL FACULTY STUDENTS

Kerem GENCER<sup>1</sup>, Gülcan GENCER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Yapay Zeka Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmada, yapay zekanın (YZ) sağlık alanında hayatımızın ayrılmaz bir parçası haline gelmesi ile birlikte tıp öğrencilerinin yapay zeka teknolojileri ve yapay zekanın tıptaki uygulamaları konusunda algıladıkları hazır bulunuşlukları araştırılmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu araştırma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde (AFSÜ) öğrenim gören 1-3. sınıf öğrencilerine uygulanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden 203 öğrenci örnekleme alınmıştır. Veriler araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik form ve tıbbi yapay zeka hazır bulunuşluluk ölçeği ile toplanmıştır. Verilerin analizi R.4.3.2 ortamı kullanılarak yapılmıştır.

**BULGULAR:** Çalışmada yer alan 203 öğrencinin 121'i (% 59,6) kız öğrenci, 82'si (% 40,4) erkek öğrencidir. Tıbbi yapay zeka bilişsel hazır bulunuşluluğunun erkek öğrencilerde, kız öğrencilere göre daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülürken, bilişsel, öngörü ve etik hazır bulunuşluluklarında kız ve erkek öğrenciler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca, öğrencilerin tıbbi yapay zeka bulunuşlulukları öğrencilerin sınıflarına göre önemli bir farklılık göstermemektedir.

**SONUÇ:** Öğrenciler için yapay zeka teknolojileri ve uygulamaları konusunda algılanan hazır bulunuşluk düzeyleri değerlendirildiğinde, tıbbi yapay zeka hazır bulunuşluluk ölçeği'nin alt boyutlarında genel olarak puanların düşük olduğu görülmüştür. En düşük puana bilişsel alt boyut sahiptir. En yüksek puan ise etik hazır bulunuşlulukta görülmüştür. Sonuç olarak elde edilen bu puanlar, öğrenci ihtiyaçlarının değerlendirilmesinde ve tıp eğitiminde değerli bir müfredatın geliştirilmesi için bir araç olarak kullanılabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Yapay zeka, Tıp, Tıp öğrencileri, Müfredat.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In this study, with the fact that artificial intelligence (AI) has become an integral part of our lives in the field of health, medical students' perceived readiness for artificial intelligence technologies and applications of artificial intelligence in medicine has been investigated.

**MATERIAL AND METHODS:** This research was conducted in the 1st-3rd grades studying at Afyonkarahisar Health Sciences University (AFSÜ). 203 students who agreed to participate in the study were included in the sample. Data were collected with the sociodemographic form and medical artificial intelligence readiness scale prepared by the researchers. Data analysis was done using the R 4.0.2 environment.

**RESULTS:** Of the 203 students included in the study, 121 (59.6%) were female students, and 82 (40.4%) male students. While it was observed that medical artificial intelligence cognitive readiness was higher in male students than in female students and this was statistically significant, there was no significant difference between male and female students in their cognitive, foresight, and ethical readiness. Additionally, students' medical artificial intelligence presence does not differ significantly according to students' grades.

**CONCLUSIONS:** When the students' perceived readiness for artificial intelligence technologies and applications were evaluated, it was seen that the scores were generally low in the sub-dimensions of the medical artificial intelligence readiness scale. The cognitive sub-dimension has the lowest score. The highest score was seen in ethical readiness. These scores can be used as a tool to assess student needs and develop a valuable curriculum in medical education.

**KEYWORDS:** Artificial intelligence, Medicine, Medical students, Curriculum.

**Geliş Tarihi / Received:** 11.05.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 08.07.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr.Üyesi Kerem GENCER

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Yapay Zeka Ana Bilim Dalı

**E-mail:** keremgencer09@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-2914-1056, 0000-0002-3543-041X

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (05.05.2023/2023/5).

## GİRİŞ

Yapay zeka (YZ), bir makinenin görüntü tanıma, konuşma tanıma ve altyazı oluşturma gibi bilişsel görevleri taklit etme yeteneğidir (1). YZ, sürekli artan veri miktarı ve bilgi işlem gücü nedeniyle hızla ilerlemiştir (2). Yapay zeka öğrencilere dijital ve dinamik olarak daha fazla fırsat sağlamaktadır. Bu fırsatlar genellikle eski ders kitaplarında veya sınıfın sabit ortamında bulunmamaktadır (3). Tıp eğitimi gelişmelidir, çünkü geleceğin doktorları bugünden oldukça farklı sağlık bakımı bağlamlarında hastalarla karşılaşacaktır. Her yerde hazır ve dijitalleştirilmiş sağlık hizmetleri sistemleri, hem doktorların hem de hastaların biyomedikal bilgilere kolayca erişmesini sağlayacaktır (4). Katlanarak genişleyen tıbbi bilgi, doktorların bildiklerini hatırlamalarını değil, güncellemelerini ve bir fazla seçenek arasından doğru bilgiyi seçmelerini gerektirecektir. Yapay zeka, doktorların dijital verileri yorumlamak için ihtiyaç duyduğu çabaları azaltacak ve teşhis, prognoz belirleme yeteneklerini geliştirecektir. Tıp öğrencileri ve asistanlar, eğitim süreleri boyunca makine öğrenimi ve veri bilimi bilgisine sahip olmalıdır. Bu bilgi ise ancak tıp fakültelerinin, sağlık hizmetlerinde yapılacak değişiklikleri kabul ederek makine öğrenimi için müfredat zamanı oluşturmaya başladığında ve bunu yapmak için şimdiden daha iyi bir zaman olmadığı anlaşıldığında gerçek olacaktır (5). Tıpta YZ ile alakalı çalışmalar, bir kişiye ait günlük sağlık verilerinin derlenmesinden, eğer varsa gerekli durumlarda hastanın ve ikincil kişilerin uyarılması, ilgili kişiye ait radyolojik ve patolojik bilgilerin yorumlanarak tanı konulması ve cerrahi uygulamalarda da karar vermede destekleyici olarak kullanılmasına kadar giden geniş bir alana sahiptir (6). Tıp alanında, yapay zeka uygulamaları bir çok sektörde aktif olarak kullanılmaktadır. Kullanıldığı alanlardan bazıları **Şekil 1**'de verilmiştir.



**Şekil 1:** Yapay zekanın tıp biliminde kullanıldığı alanlar

## Yapay Zeka ve Hekimler

Yapay zeka kullanan yaşam bilimleri araştırmacıları, her zamankinden daha hızlı yenilik yapma baskısı altındadır. Büyük, çok düzeyli ve entegre veri kümeleri, yeni içgörülerin kilidini açma ve atılımları hızlandırma vaadini sunmaktadır. YZ, bilgisayarların verilerden nasıl öğrendiğine ve insan düşünce süreçlerini nasıl taklit ettiğine odaklanmaktadır. YZ, öğrenme kapasitesini artırmakta ve sağlık hizmetlerinin geleceğini dönüştüren ölçeklerde karar destek sistemi sağlamaktadır. Tıp eğitimcilerinin YZ'ye uygun şekilde hazırlanmaları için, öğrenme ve öğretme ile ilgili olarak ve bunun tıp eğitimini ne ölçüde etkileyeceği konusunda en azından temel bir YZ bilgisine sahip olmaları gerekmektedir (7). Yapay zekanın tıp eğitimindeki potansiyeli daha iyi görmek için sürecin sonunun iyi ve yetkin doktorlar olduğu düşünülmelidir. Tıpkı tıp eğitimindeki herhangi bir değişikliğin bu nihai hedef tarafından yönlendirilmesi gerektiği gibi, YZ'nin öğrenme potansiyeli göz önüne alındığında, öğretmenleri değiştirmek yerine öğrenmeyi hedeflemeli miyiz sorusu akıllara gelmelidir (8). Yapay zekayı tıp mesleğine daha iyi entegre etmek, tıp uzmanlarının yapay zeka algoritmalarını daha iyi anlaması ve kullanımını en üst düzeye çıkarması için yapay zekayı tıp fakültesi müfredatına dahil edecek önlemler alınmalıdır (9). Tıpta yapay zeka, büyük ölçekli değişiklikleri tetiklemenin eşliğinde sağlık hizmetlerinin sunulma biçimini, sağlık uzmanları tarafından kullanılan araçları, hastaların ve sağlık hizmeti uzmanlarının geleneksel rollerini dönüştürecektir (10). Ayrıca, makine öğrenimi algoritmalarının doğruluğu, çok sayıda görevde uzman hekimlerin doğruluğuna ulaşmış veya bunu aşmıştır. Örneğin, bir yapay zeka sistemi, meme kanseri tahmininde ortalama bir radyoloğu %11,5'lik bir farkla geride bırakmıştır (11). Başka bir YZ sistemi, birinci basamakta görülen vakaların %80'ini temsil eden 26 yaygın cilt durumunu, dermatologlarla karşılaştırıldığında daha düşük olmayan ve birinci basamak doktorları ve pratisyen hemşirelerden daha üstün performansla tanımlayabilir hale gelmiştir (12).

Sonuç olarak, sağlık hizmetleri gelişmekte ve buna paralel olarak tıp eğitiminde de reform yapılması gündeme gelmektedir. Tıp pratiği yapay zeka çağına girerken, klinik karar vermeyi iyileştirmek için veri kullanımı artacak ve yete-



nekli ilaç-makine etkileşimi ihtiyacını zorlayacaktır. Tıbbi bilginin oranı arttıkça, sağlık profesyonellerinin bu bilgiyi tıp uygulamalarında etkin bir şekilde kullanmasını sağlamak için YZ gibi teknolojilere ihtiyaç vardır. Tıp profesyonellerinin bu yeni teknolojiyi, maliyeti, kaliteyi ve sağlık hizmetlerine erişimi iyileştirme avantajları ve şeffaflık ve sorumluluk gibi eksiklikleri konusunda yeterince eğitilmesi gerekmektedir.

### **Tıp Eğitiminde Yapay Zeka Yöntemleri**

Yapay zekanın güvenilir ve en yüksek doğruluk oranı ile çalışabilmesi için en önemli unsur veridir. İşte bu noktada "büyük veri" kavramı hayatımıza girmekte ve yapay zekanın en iyi bilinen alt dallarından biri olan makine öğreniminde yüksek doğrulukta modeller üretmek için uygun kaynaklar oluşturmaktadır. Otomatik klinik karar sistemleri makine öğrenimi, finans, otomatik sürüş, akıllı evler vb. kullanılarak oluşturulmaktadır (7). Makine öğrenimi tekniklerinin çoğu iki gruba ayrılabilir: denetimli ve denetimsiz. Regresyon ve sınıflandırma, denetimli öğrenmenin faydalı uygulamalarından biridir. Bu uygulamalardan bazıları; akciğer grafisinden akciğer nodülünün saptanması (13), antikoagülan tedavinin risk tahmin modelleri, kardiyomiyopatide otomatik defibrilatör implantasyonu (14), inme ve inme taklidi (15), CD4+ T hücre heterojenliğini modelleme, buluşucu hastalıklarda sonuç tahmini (16) ve elektrokardide aritmi tespiti (17). Derin öğrenme, insan beyninin nasıl çalıştığını simüle ederek eğitim veri kümelerinden otomatik tahminler sağlamak için çok sayıda sentetik sinir ağı katmanı kullanan bir makine öğrenimi biçimidir. Derin öğrenmeye dayalı modeller sıklıkla birkaç parametreye ve katmana sahiptir, bu nedenle modele gereğinden fazla uyum sağlamak ortalamasının altında bir tahmin performansına neden olabilmektedir. Eğitim örneğinin boyutunu artırarak, gizli katman sayısını azaltarak ve verilerin dengelendiğinden emin olarak aşırı uyum önlenmektedir. Genel olarak, olaylar arasındaki zamansal korelasyonları kullanan hastalık gelişimini modellemek ve derin öğrenmeyi kullanan görüntü tanıma zor görevlerdir. Örneğin, derin bir sinir ağı, durum için 37.000'den fazla kafa bilgisayarlı tomografi (BT) taraması konusunda eğitim aldıktan sonra ayakta tedavi

gören yeni serebral kanamayı %84 doğrulukla belirleme süresini %96 oranında azaltmıştır (18). Bilim ve teknolojinin gelişmesiyle birlikte yapay zekanın uygulanması çeşitli alanlarda büyük önem kazanmış ve giderek daha fazla alanın gelişmesinde büyük bir itici güç olmuştur. Yapay zekanın tıp eğitimi alanındaki uygulama etkileri, özellikle tıp eğitiminin genel kalitesinin iyileştirilmesi için, yapay zekanın tıp eğitimindeki uygulamaları için ilham vermektedir.

### **Yapay Zeka ile Hastalık Tahmini ve Teşhisi**

Yapay zekanın sağlık hizmetlerinde artan kullanımına rağmen, araştırmalar çoğunlukla kanser, sinir sistemi ve kardiyovasküler bozukluklara odaklanmaktadır; çünkü bunlar, sakatlık ve ölümün ana nedenleridir. Yine de Tip 2 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve Clostridium difficile enfeksiyonları gibi kronik ve enfeksiyöz bozukluklara da büyük ilgi vardır. Pek çok hastalık için erken teşhis, klinik içgörünün çıkarılmasını artırarak ve iyi eğitilmiş ve doğrulanmış bir sistemle bu tür bir içgörüyü teşvik ederek mümkündür (19 - 21).

### **Yapay Zeka ile Tedavi Etkinliği ve Sonucu**

Hastalık yönetimi teknikleri ve bireyselleştirilmiş bakım planlarında potansiyel klinik uygulamaya sahip önemli konular arasında tedavi etkinliği ve sonuç tahmini yer almaktadır. Yakın zamana kadar, kanser sonuçlarını tahmin etmek için kullanılan tek veri moleküler ve klinik verilerdi. Genomik, proteomik ve görüntüleme teknolojileri gibi yüksek verimli teknolojilerin geliştirilmesiyle yeni tür girdi parametreleri toplandı ve tahmin için kullanılmaya başlandı. Bu teknikler, büyük bir örneklem boyutu ve histolojik veya patolojik değerlendirmeler dahil olmak üzere entegre multimodal veri türleri kullanıldığında, kanser duyarlılığının, sonuç tahmininin ve prognozun doğruluğunu önemli ölçüde (%15-25) artırabilmektedir (22, 23).

### **GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu araştırma, 05.05.2023 - 05.06.2023 tarihleri arasında, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde öğrenim gören klinik öncesi dönem tıp fakültesi öğrencilerine uygulanmıştır. Bu çalışmada, tıp öğrencilerinin yapay zeka teknolojileri ve tıptaki uygulamaları konusunda algı-

lanan hazır bulunuşlukları değerlendirilmiştir. Veri toplama aracı olarak Karaca ve ark. (2021) (24) tarafından hazırlanan tıbbi yapay zeka hazır bulunuşluk ölçeği kullanılmıştır. Tıbbi yapay zekâ hazır bulunuşluğu, bilişsel, beceri, öngörü ve etik faktörleri olmak üzere toplam 4 alt boyuttan oluşan 22 maddeden oluşmaktadır.

### Etik Kurul

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Tıbbi Etik Kurulu'nun 05.05.2023 tarih ve 2023/5 sayılı kararı ile bu çalışma için etik kurul onayı alınmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi R.4.3.2 ortamı kullanılarak yapılmıştır. Örneklem sayısının belirlenmesinde, G-power analizi (3.1.9.4) kullanılarak; I. Tip hata 0.05, güç %90 olarak hesaplanmış ve belirlenen örnek sayısından daha fazlasına ulaşılarak örnek sayısı 203 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya başlamadan önce, Kaiser-Meyer-Olkin değeri 0,956 olarak hesaplanarak verilere doğrulayıcı faktör analizi uygulanmış ve açıklanan toplam varyans 74,431 olarak elde edilmiştir. Verilere uygun istatistiksel yöntemi seçmek için önce Kolmogorov-Smirnov testi ile normallik kontrolü yapılmıştır. Veriler normal dağılıma sahip olmadığı için 2 grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, 2 gruptan fazla karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 203 öğrenci katılmıştır. 121'i %59,6 ile kız, 82'si %40,4'ü erkektir. 1. sınıf 89 kişi (%43,8), 2. Sınıf 73 kişi (%36) ve 3. Sınıf 41 kişi (%20,2)'dir (Tablo 1).

Tablo1: Tanımlayıcı istatistikler

	Değişkenler	Frekans	Yüzde
Cinsiyet	Kız	121	59,6
	Erkek	82	40,4
Sınıf	1.sınıf	89	43,8
	2.sınıf	73	36,0
	3.sınıf	41	20,2
	Toplam	203	100,0

Tıbbi yapay zeka hazır bulunuşluk ölçeğinin güvenilirliği araştırıldığında, %96,9 oranla güvenilir olduğu ve çalışmanın sürdürülebildiği anlaşılmıştır. Tıbbi yapay zeka hazır bulunuşluk ölçeğinin alt boyutlarına ilişkin ortalama puanlar incelendiğinde, bilişsel faktör alt grubunda, en yüksek ortalamaya sahip ifadeler

sırasıyla "Sağlıkta yapay zeka uygulamalarının geliştirilmesi için verinin; toplama, analiz, değerlendirme ve güvenliğinin önemini ifade edebilirim" ve "İstatistik bilimi hakkında temel kavramları tanımlayabilirim" ifadeleridir. En düşük ortalamaya sahip ifadeler ise, "Yapay zekânın temel kavramlarını ve terminolojisini tanımlayabilirim" ve "Yapay zekâ sistemlerinin nasıl eğitildiğini açıklayabilirim" ifadeleridir. Beceri faktörü alt grubu incelendiğinde, en yüksek ortalamaya sahip ifadeler sırasıyla "Yapay zekânın eğitim, hizmet ve araştırma amaçlı kullanılmasını değerli bulurum", "Bilgi ve iletişim teknolojilerini kullanarak bilgiye erişebilir, değerlendirebilir, kullanabilir, paylaşabilir ve yeni bilgiler oluşturabilirim", "Yapay zekâ uygulamalarını amacına uygun şekilde kullanabilirim" ifadeleridir. Öngörü faktörü alt grubu incelendiğinde, en yüksek ortalamaya sahip ifade ise "Yapay zekâ teknolojisinin yaratabileceği fırsat ve tehditleri öngörebilirim" ifadesidir. En düşük ortalamaya sahip ifade ise "Yapay zekâ teknolojisinin sınırlılıklarını açıklayabilirim" ifadesidir. Etik faktörü alt grubu incelendiğinde, ifadelerin ortalama puanlarının birbirine yakın olduğu görülürken, "Yapay zekâ teknolojilerini kullanırken etik ilkelere uygun hareket edebilirim" ifadesi en yüksek ortalamaya sahiptir (Tablo 2).

Tablo 2: Tıbbi yapay zeka hazır bulunuşluk ölçeğinin alt boyutlarına ilişkin ortalama puanlar

Faktörler	İfadeler	Ortalama	Std. Sapma
Bilişsel	Bilişsel 1- Veri bilimi konusundaki temel kavramları tanımlayabilirim.	2,90	0,975
	Bilişsel 2-İstatistik bilimi hakkında temel kavramları tanımlayabilirim.	3,07	0,941
	Bilişsel 3- YZ sistemlerinin nasıl eğitildiğini açıklayabilirim.	2,61	1,035
	Bilişsel 4- YZ'nin temel kavramlarını ve terminolojisini tanımlayabilirim.	2,54	0,996
	Bilişsel 5- Sağlıkta YZ uygulamalarının kullanılmasıyla elde edilen verileri doğru analiz edebilirim.	2,85	0,960
	Bilişsel 6- YZ ile ilgili araçların ve uygulamaların işlevlerini ve özelliklerini ayırt edebilirim.	2,79	0,993
	Bilişsel 7- YZ'nin çalışma mantığına uygun iş akışı organize edebilirim.	2,84	1,051
	Bilişsel 8- Sağlıkta YZ uygulamalarının geliştirilmesi için verinin; toplama, analiz, değerlendirme ve güvenliğinin önemini ifade edebilirim.	3,12	1,093
Beceri	Beceri 1- YZ uygulamalarına dayalı bilgileri mesleki bilgilerle birleştirerek kullanabilirim.	3,12	1,112
	Beceri 2- Sağlık hizmeti sunumunda yapay zekâ teknolojilerini etkin ve verimli biçimde kullanabilirim.	3,10	1,025
	Beceri 3- YZ uygulamalarını amacına uygun şekilde kullanabilirim.	3,29	1,117
	Beceri 4- Bilgi ve iletişim teknolojilerini kullanarak bilgiye erişebilir, değerlendirebilir, kullanabilir, paylaşabilir ve yeni bilgiler oluşturabilirim.	3,30	1,179
	Beceri 5- Sağlık alanındaki YZ uygulamalarının hangi soruna nasıl bir çözüm sunduğunu açıklayabilirim.	3,11	1,077
	Beceri 6- YZ'nin eğitim, hizmet ve araştırma amaçlı kullanılmasını değerli bulurum.	3,63	1,307
	Beceri 7- Sağlık hizmet sunumunda kullanılan YZ uygulamalarını hastaya açıklayabilirim.	3,19	1,057
	Beceri 8- Sağlık alanında karşılaşılan probleme uygun YZ uygulamasını seçebilirim.	3,12	1,072
Öngörü	Öngörü 1- YZ teknolojisinin sınırlılıklarını açıklayabilirim.	2,97	1,009
	Öngörü 2- YZ teknolojisinin güçlü ve zayıf yönlerini açıklayabilirim.	3,11	1,080
	Öngörü 3- YZ teknolojisinin yaratabileceği fırsat ve tehditleri öngörebilirim.	3,20	1,077
Etik	Etik 1- Sağlık verilerini hukuki ve etik normlara uygun biçimde kullanabilirim.	3,30	1,123
	Etik 2- YZ teknolojilerini kullanırken etik ilkelere uygun hareket edebilirim.	3,48	1,153
	Etik 3- Sağlıkta YZ teknolojilerinin kullanımı ile ilgili hukuki düzenlemeleri takip edebilirim.	3,30	1,072

Cinsiyet değişkeninin tıbbi yapay zeka hazır bulunuşluluk ölçeğinin alt boyutlarında bir farklılık gösterip göstermediği incelendiğinde, yalnızca bilişsel faktör alt boyutunda bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.02<0.05$ ). Beceri, öngörü ve etik alt boyutları cinsiyete göre bir farklılık göstermemektedir ( $p=0.620$ ,  $p=0.337$ ,  $p=0.539>0.05$ ). Sınıf değişkeninin tıbbi yapay zeka hazır bulunuşluluk ölçeğinin alt boyutlarında bir farklılık gösterip göstermediği incelendiğinde, öğrenciler buldukları sınıflara göre bilişsel, beceri, öngörü ve etik hazır bulunuşluluklarında önemli bir farklılık göstermemektedir ( $p=0.118$ ,  $p=0.417$ ,  $p=0.412$ ,  $p=0.614>0.05$ ) (**Tablo 3**).

**Tablo 3:** Cinsiyet ve sınıf alt boyutlarına göre karşılaştırmalar

	Bilişsel	Beceri	Öngörü	Etik
Mann-Whitney U	4003,000	4758,000	4572,500	4716,500
Z	-2,336	-0,496	-0,960	-0,615
Asymp. Sig. (2-tailed)	<b>0,020</b>	0,620	0,337	0,539
Kruskal-Wallis H	4,267	1,749	1,772	0,974
df	2	2	2	2
Asymp. Sig.	0,118	0,417	0,412	0,614

Tablo 4'te kız ve erkeklerin alt boyutlardaki ifadelerde puanları incelendiğinde, erkeklerin bilişsel, beceri ve öngörü puanlarının kızlardan yüksek olduğu, kızların ise etik puanının erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüştür (**Tablo 4**).

**Tablo 4:** Cinsiyet ile alt boyutlara göre bazı istatistikler

Cinsiyet	Faktörler	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Ortalama Rank	Std. Sapma
Kız	Bilişsel	121	8,00	40,00	23,6198	94,08	7,58535
	Beceri		8,00	40,00	28,6694	100,32	9,74798
	Öngörü		3,00	15,00	10,1488	98,79	3,72304
	Etik		3,00	15,00	11,4628	104,02	3,84717
Erkek	Bilişsel	82	8,00	40,00	26,4268	113,68	8,53899
	Beceri		8,00	40,00	29,3049	104,48	9,88663
	Öngörü		3,00	15,00	10,6220	106,74	3,99271
	Etik		3,00	15,00	11,1098	99,02	3,96281

Tablo 5'te öğrencilerin buldukları sınıflara göre alt boyutlardaki ifadelerde ortalama puanları incelendiğinde, bilişsel, beceri ve öngörü hazır bulunuşlulukta en fazla puana genel olarak 2. sınıfların sahip olduğu tespit edilmiştir. Etik hazır bulunuşluluğunda ise en fazla puanın 1. sınıflarda olduğu görülmüştür (**Tablo 5**).

**Tablo 5:** Sınıf ile alt boyutlara göre bazı istatistikler

Sınıf	Faktörler	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortalama Rank	Standart Sapma
1.sınıf	Bilişsel	89	8,00	40,00	24,8539	103,22	7,89786
2.sınıf		73	8,00	40,00	25,9726	109,49	8,42610
3.sınıf		41	8,00	38,00	22,3659	86,02	7,50252
1.sınıf	Beceri	89	8,00	40,00	24,7537	102,61	9,53372
2.sınıf		73	8,00	40,00	29,1685	106,93	9,81897
3.sınıf		41	8,00	40,00	29,5890	91,9	10,29930
1.sınıf	Öngörü	89	3,00	15,00	27,2195	103,39	3,93976
2.sınıf		73	3,00	15,00	28,9261	106,18	3,70625
3.sınıf		41	3,00	15,00	10,4382	91,54	3,81365
1.sınıf	Etik	89	3,00	15,00	10,6301	105,1	3,71975
2.sınıf		73	3,00	15,00	9,6098	102,42	4,09690
3.sınıf		41	3,00	15,00	10,3399	94,54	3,92040

## TARTIŞMA

Teknolojinin hızla geliştiği günümüzde, yapay zeka, tıp eğitimi ve sağlık hizmetlerinin çeşitli alanlarında önemli bir role sahip olmaya başlamıştır. Yapay zekanın bu alanlarda kullanılması, veri işleme, teşhis koyma, tedavi planlama ve hasta takibi gibi süreçlerini daha etkin ve verimli hale getirmekte, böylece tıp öğrencileri ve doktorların iş yükünü azaltmakta ve hasta bakım kalitesini artırmaktadır. Bu bağlamda, yapay zeka teknolojilerinin tıp eğitimi ve uygulamalarına entegrasyonu, gelecekte sağlık profesyonellerinin rollerinde önemli değişikliklere yol açacak ve yeni yetkinlikler gerektirecek gibi görünmektedir. Yapay zekanın tıp eğitimindeki entegrasyonu, öğrencilere karmaşık tıbbi verileri analiz etme, doğru teşhisleri hızlı bir şekilde koyma ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemleri geliştirme konularında derinlemesine bilgi ve beceriler kazandıracaktır. Bu, öğrencilere gerçek dünya senaryolarında yapay zeka tabanlı araçları etkili bir şekilde kullanabilme yeteneği kazandıracak, böylece mezun olduklarında sahadaki en son teknolojilere adapte olmalarını sağlayacaktır. Gelecekte, doktorlar ve diğer sağlık profesyonelleri için yapay zeka tabanlı sistemlerin kullanımı, hasta teşhisi ve tedavi süreçlerinde önemli bir yardımcı haline gelecektir. Bu durum, sağlık profesyonellerinin rolünü, yapay zeka sistemlerini etkin bir şekilde yöneten, sonuçlarını yorumlayan ve bu teknolojilere dayalı kararlar alan bir konuma taşıyacaktır. Dolayısıyla, tıp öğrencilerinin ve doktorların yapay zeka teknolojilerini anlama ve kullanma yetkinlikleri, gelecekteki kariyer başarıları için kritik bir önem taşıyacaktır. Literatürde tıp ve tıp eğitiminde yapay zeka kullanılması ile ilgili olarak birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları Bleese ve ark. (25), Santomartina ve Yi (26), ve Reeder ve Lee (27) sayılabilir. Tıp eğitiminin geleneksel biyomedikal ve klinik bilimlere odaklanmasının ötesine geçmesi ve teknolojiyle geliştirilmiş öğrenme ve yapay zeka ile ilişki kurması gerekmektedir. Tıp kurumlarının, müfredatlarının bir parçası olarak yapay zeka ve makine öğrenimi ile ilgili içerik de dahil olmak üzere müfredat reformlarında empati ve bütünlüğe vurgu yapmasının zamanı gelmiştir. Böylece, mezunlarının bu yapay zeka araçlarını benimsemesini ve yapay zeka tarafından dönüştürülen sağlık hiz-

meti ortamında çalışmaya hazır olmalarını sağlanmış olacaktır. Diğer yandan yapay zekanın özellikle klinik bakımda devrim yaratacağı büyük umut vaat etmektedir. Sağlık hizmetlerinde, makine öğrenimi algoritmalarında ve sinir ağlarında büyük verilerin ustaca kullanılmasıyla, çeşitli zorlu hastalıkların triyaj, teşhis, prognoz, izleme ve tedavisi için daha iyi seçenekler öngörülebilir. Öcal ve ark. (2020) (28) tıp fakültesi öğrencilerinin tıpta yapay zeka kullanımı ile ilgili düşüncelerinin değerlendirilmesini amaçlamış, yapay zekanın tıpta kullanımı ile ilgili, gelecekte sağlık hizmeti sunucusu olacak olan tıp fakültesi öğrencilerinin eğitim müfredatında bu konunun yer almasının önemli olduğu ve bu alanda daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının gerekliliği sonucuna varmıştır. AFSÜ Tıp Fakültesi öğrencileri için yapay zeka teknolojileri ve uygulamaları konusunda algılanan hazırbulunuşluk düzeyleri değerlendirildiğinde, tıbbi yapay zeka hazırlık ölçeği'nin tüm alt boyutlarında genel olarak puanların düşük olduğu görülmüştür. En düşük puana bilişsel alt boyut sahiptir. En yüksek puan ise etik hazır bulunuşlulukta görülmüştür. Sonuç olarak elde edilen bu puanlar, öğrenci ihtiyaçlarının değerlendirilmesinde ve tıp eğitiminde değerli bir müfredatın geliştirilmesi için bir araç olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Nilsson NJ, Nilsson NJ. Artificial intelligence: a new synthesis. Morgan Kaufmann Publishers Inc. San Francisco, CA, United States, 1998.
2. Lee J, Wu AS, Li D, Kulasegaram K. Artificial Intelligence in Undergraduate Medical Education: A Scoping Review. *Academic Medicine*. 2021;96:62-70.
3. Imran N, Jawaid M. Artificial intelligence in medical education: Are we ready for it? *Pak J Med Sci*. 2020;36(5):857-9.
4. Han E-R, Yeo S, Kim M-J, Lee Y-H, Park K-H, Roh H. Medical education trends for future physicians in the era of advanced technology and artificial intelligence: an integrative review. *BMC Medical Education*. 2019;19(1):460.
5. Kolachalama VB, Garg PS. Machine learning and medical education. *NPJ Digital Medicine*. 2018;27(1):54.
6. Karaca O, Çalışkan SA, Demir K. Tıp Eğitiminde Yapay Zeka İçinde Eğitimde Yapay Zeka Kuramdan Uygulamaya Bölümü. Ankara: Pegem Akademi. 2020:346-63.
7. Noorbakhsh-Sabet N, Zand R, Zhang Y, Abedi V. Artificial Intelligence Transforms the Future of Health Care. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(7):795-801.
8. Masters K. Artificial intelligence in medical education. *Medical Teacher*. 2019;41(9):976-80.
9. Chan KS, Zary N. Applications and Challenges of Implementing Artificial Intelligence in Medical Education: Integrative Review. *JMIR Med Educ*. 2019;5(1):e13930.
10. Darcy AM, Louie AK, Roberts LW. Machine learning and the profession of medicine. *JAMA*. 2016;315(6):551-2.
11. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020;577(7788):89-94.
12. Liu Y, Jain A, Eng C, et al. A deep learning system for differential diagnosis of skin diseases. *Nature Medicine*. 2020;26(6):900-8.
13. Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920-30.
14. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
15. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *European Heart Journal*. 2013;35(30):2010-20.
16. Lu P, Abedi V, Mei Y, et al. Supervised learning methods in modeling of CD4+ T cell heterogeneity. *BioData Mining*. 2015;8:1-21.
17. Chen Y, Wang X, Jung Y, et al. Classification of short single-lead electrocardiograms (ECGs) for atrial fibrillation detection using piecewise linear spline and XGBoost. *Physiological Measurement*. 2018;39(10):104006.
18. Arbabshirani MR, Fornwalt BK, Mongelluzzo GJ, et al. Advanced machine learning in action: identification of intracranial hemorrhage on computed tomography scans of the head with clinical workflow integration. *NPJ Digital Medicine*. 2018;1(1):9.
19. Kagawa R, Kawazoe Y, Ida Y, et al. Development of Type 2 Diabetes Mellitus Phenotyping Framework Using Expert Knowledge and Machine Learning Approach. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2016;11(4):791-9.
20. Bassaganya-Riera J, Hontecillas R. Introduction to Accelerated Path to Cures and Precision Medicine in Inflammatory Bowel Disease. In: Bassaganya-Riera, J. (eds) *Accelerated Path to Cures*. Springer, Cham. 2018:1-6.

- 21.** Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke and vascular Neurology*. 2017;2(4):230-243.
- 22.** Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP, Karamouzis MV, Fotiadis DI. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2015;13:8-17.
- 23.** Houssein EH, Emam MM, Ali AA, et al. Deep and machine learning techniques for medical imaging-based breast cancer: A comprehensive review. *Expert Systems with Applications*. 2021;167:114161.
- 24.** Karaca O, Çalışkan SA, Demir K. Medical artificial intelligence readiness scale for medical students (MAIRS-MS) – development, validity and reliability study. *BMC Medical Education*. 2021; 21:112-20.
- 25.** Blease C, Kharko A, Bernstein M, et al. Machine learning in medical education: a survey of the experiences and opinions of medical students in Ireland. *BMJ Health Care Inform*. 2022;29(1):1-4.
- 26.** Santomartino SM, Yi PH. Systematic Review of Radiologist and Medical Student Attitudes on the Role and Impact of AI in Radiology. *Academic Radiology*. 2022;29(11):1748-1756.
- 27.** Reeder K, Lee H. Impact of artificial intelligence on US medical students' choice of radiology, *Clinical Imaging*. 2022;81:67-71.
- 28.** Öcal EE, Atay E, Önsüz MF ve ark. Tıp fakültesi öğrencilerinin tıpta yapay zekâ ile ilgili düşünceleri. *Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi*. 2020;2(1), 9-16.

# PANDEMİ DÖNEMİNDE ANNELERİN EMZİRMEME İLİŞKİN YAŞADIKLARI SORUNLAR, BAŞVURDUKLARI KAYNAKLAR VE BİLGİ GEREKSİNİMLERİ

## PROBLEMS EXPERIENCED BY MOTHERS REGARDING BREASTFEEDING DURING THE PANDEMIC, THE RESOURCES THEY CONSULTED AND THEIR INFORMATION NEEDS

Dilek BİLGİÇ<sup>1</sup>, Büşra ÇAP<sup>2</sup>, Hülya ÖZBERK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Bölümü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Doktora Programı Öğrencisi

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinde annelerin emzirmeye ilişkin yaşadıkları sorunlar, sorunlara yönelik bilgi kaynakları ve bilgi gereksinimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Tanımlayıcı bu araştırma, bir Aile Sağlık Merkezinde, Eylül - Ekim 2021 tarihlerinde 112 emziren anne ile yapılmıştır. Veriler "Kişisel Bilgi Formu", "COVID-19 Pandemi Döneminde Annelerin Emzirmeye İlişkin Bilgi Gereksinimlerini Ortaya Çıkaran Soru Formu" ve "Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği" kullanılarak toplanmıştır.

**BULGULAR:** Annelerin Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği toplam puan ortalaması 32,37±9,05'dir. Annelerin pandemi döneminde emzirmeye ilişkin mekanik endişeleri, sürece ait endişeleri ve memeye ilişkin endişelerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Anneler emzirme sorunlarında en fazla hemşirelere (%31,3) ve aile/arkadaşlarına (%28,5) başvurmuştur. Pandemi, annelerin %49,1'inin anne sütü ve yararlarına, %54,5'inin emzirmenin yararları ve emzirme tekniğine ve %52,6'sının pandemi döneminde emzirmeye ilişkin bilgi puanlarının ortalamasının üstünde olduğu belirlenmiştir. Annelerin anne sütü ve yararlarına ilişkin bilgileri azaldıkça emzirme sürecine ait endişeleri artmıştır ( $r = -0.243$ ,  $p = 0.010$ ). Emzirmenin yararları ve emzirme tekniğine ilişkin bilgileri azaldıkça, memeye ait endişeleri artmıştır ( $r = -0.180$ ,  $p = 0.016$ ). Ayrıca, pandemi döneminde emzirmeye ilişkin bilgi düzeyleri azaldıkça, annelerin süt yetersizliğine ait endişeleri ( $r = -0.258$ ,  $p = 0.006$ ) ve sosyal endişeleri ( $r = -0.218$ ,  $p = 0.021$ ) artmıştır ( $p < 0.05$ ).

**SONUÇ:** Pandemi döneminde annelerin emzirmeye ilişkin olarak mekanik endişelerinde, sürece ait endişelerinde ve memeye ilişkin endişelerinde daha fazla artış olmuştur. Annelerin emzirmeye ait bilgi düzeyleri azaldıkça emzirme sorunları artmaktadır. Pandemi sürecinde emzirme sorunları için en fazla hemşirelere başvurulmuştur. Bu nedenle hemşireler emzirme sürecini değerlendirerek sorunları saptamalı, sorunlara yönelik eğitim ve emzirme desteği sağlamalıdır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Bilgi gereksinimi, COVID-19 pandemisi, Emzirme sorunları, Hemşirelik.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In this study, it was aimed to examine the problems that mothers experienced with breastfeeding during the COVID-19 pandemic, their information sources and information needs for problems.

**MATERIAL AND METHODS:** Descriptive study was conducted with 112 breastfeeding mothers at the a Family Health Center in between September and October 2021. The data were collected using the "Personal Information Form", "Questionnaire Revealing Information Requirements of Mothers Regarding Breastfeeding During the COVID-19 Pandemic Period" and "Breastfeeding Experience Scale (BES)".

**RESULTS:** The total mean score of the BES of Mothers was 32.37±9.05. The sub-dimension of mechanical, process, and breast-related concerns during the pandemic period was higher than other dimensions. Mothers mostly consulted nurses (31.3%) and family/friends (28.5%) for breastfeeding problems. During the pandemic, it was determined that 49.1% of the mothers had higher than average knowledge scores about breast milk and its benefits, 54.5% of the mothers about the benefits of breastfeeding and breastfeeding technique, and 52.6% of them had a higher level of knowledge about breastfeeding. As the mothers' knowledge about breast milk and its benefits decreased, concerns about the breastfeeding process increased ( $r = -0.243$ ,  $p = 0.010$ ). As the level of knowledge about the benefits of breastfeeding and the breastfeeding technique decreased, breast concerns increased ( $r = -0.180$ ,  $p = 0.016$ ). Also, as the level of knowledge about breastfeeding decreased during the pandemic, mothers' concerns about milk insufficiency ( $r = -0.258$ ,  $p = 0.006$ ) and social concerns ( $r = -0.218$ ,  $p = 0.021$ ) increased ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** During the pandemic, there was a greater increase in mothers' mechanical concerns, process concerns, and breast-related concerns related to breastfeeding. As mothers' knowledge of breastfeeding decreases, breastfeeding problems are increasing. Mothers have consulted with nurses the most about breastfeeding problems during the pandemic. For this reason, nurses should evaluate the breastfeeding process, identify problems, and provide education and breastfeeding support for the problems.

**KEYWORDS:** Information needs, COVID-19 pandemic, Breastfeeding problems, Nursing.

**Geliş Tarihi / Received:** 27.04.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.07.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr.Üyesi Hülya ÖZBERK

Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı

**E-mail:** hulyaozberk1@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0001-9569-8875, 0000-0003-4611-0283, 0000-0002-0902-7037

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2021/22-07).

## GİRİŞ

Koronavirüs enfeksiyonunun (COVID-19), kısa sürede hızlı yayılımını en aza indirmek için tüm dünyada halk sağlığı önlemleri alınmıştır. Alınan önlemler sağlık sisteminde yüz yüze doğum öncesi ve sonrası randevu hizmetlerinin azaltılması, emzirme destek gruplarının internete taşınması veya iptal edilmesi, tele sağlık hizmetlerinin başlaması gibi çeşitli düzenlemelere yol açmıştır. Pandemi için gerekli olmakla birlikte, bu değişiklikler aileden, arkadaşlardan ve akranlardan gelen yüz yüze desteğin azalmasıyla birleştiğinde annenin emzirmeyi başlatma ve sürdürme davranışını olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (1, 2). Anne sütünün içeriği salgısal immunglobulin A başta olmak üzere antikorlar, canlı hücreler ve bifidus faktörler ile enfeksiyonlara karşı bebeğin korunmasını sağlar. Bu nedenle COVID-19 pandemi sürecinde anne sütü ve emzirme önemlidir (3). Nalbantoğlu ve arkadaşlarının (2020) COVID-19 aile içi yüksek riskli teması olan veya kesin laboratuvar tanısı konmuş emziren anneler ile gerçekleştirdikleri çalışmada COVID-19 pozitif annelerin %76,5'inin bebeklerini formül mama ile beslemenin daha güvenli ve anne sütü kadar sağlıklı olduğunu düşündükleri belirtilmiştir. Aynı çalışmada her iki gruptaki annelerin pandemi döneminde anne sütünün biberon ile verilmesinin daha güvenli olduğunu düşündükleri saptanmıştır (4). İlgili literatür incelendiğinde annelerin COVID-19 pandemi döneminde emzirme ile ilgili bilgi yetersizliğine sahip olduğu görülmektedir (5).

Doğum sonrası dönem annelerin hem kendi hem de bebekleri açısından bakım ihtiyacının en fazla yaşandığı dönemdir (5). Emzirme döneminde anneden ya da bebekten kaynaklanan sorunlar yaşanabilmektedir (1). Bu sorunlar yetersiz destek ve bakım ile birleştiğinde sadece anne sütüyle besleme ve emzirme süresini olumsuz etkilemektedir (6). Brown ve Shenker (2021), COVID-19 salgını sırasında çevrimiçi anket yöntemi ile 0-12 aylık bebeği olan 1219 emziren annenin emzirme deneyimini araştırmıştır. Annelerin yaş ortalaması  $30,92 \pm 6,11$ , bebeklerin yaş ortalaması  $13,24 \pm 13,19$  hafta olarak saptanmıştır. Annelerin %40,6'sı pandemiden önce, %59,4'ü pandemi sırasında doğum yapmıştır. COVID-19 salgını nedeniyle annelerin çoğunluğu emzirmeyi bırakmıştır. COVID-19'un

emzirmeyi bırakma kararlarını nasıl etkilediğine ilişkin olarak, annelerin %70,3'ü yüz yüze sağlık hizmetlerine erişemediklerini, %20,9'u emzirmenin güvenliğine ilişkin endişelerini ve %6,5'i COVID-19 semptomlarını emzirmeyi bırakmalarına neden olarak belirtmiştir. Doğum zamanlaması açısından, salgın sırasında doğum yapan annelerin %72,6'sı yüz yüze sağlık hizmetlerine erişemediklerini, %22,0'ı emzirmenin güvenliğine ilişkin endişelerini ve %12,5'i COVID semptomlarını belirtmiştir. COVID-19 salgını sırasında 1091 annenin emzirmeyi bırakma nedenleri arasında yetersiz profesyonel destek (%15,3), bebeği memeye tutturamama (%12,2), yorgunluk (%10,5), yetersiz süt gelişi (%9,4) ve meme ucu ağrısı (%8,8) gibi nedenler yer almıştır (7). Literatürde az sayıda çalışma COVID-19 pandemi döneminin emzirme sürecine etkisini incelemiş olup hem olumlu hem de olumsuz etki bildiren tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca COVID-19 pandemisinde annelerin emzirmeye ilişkin yaşadıkları sorunlara yönelik başvurdukları kaynakları ve bilgi gereksinimlerini inceleyen sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır (8 - 10). Dolayısıyla bu araştırmada, COVID-19 pandemisinde annelerin emzirmeye ilişkin yaşadıkları sorunların ve bu sorunların çözümünde başvurulan kaynakların ve pandemi sürecinde emzirme konusundaki bilgi gereksinimlerinin saptanması amaçlanmıştır. Ayrıca bu araştırmanın COVID-19 pandemisinde annelerin emzirmeye ilişkin yaşadıkları sorunların saptanması ile acil durumlarda sadece anne sütü ile beslenmenin arttırılmasına yönelik yapılacak çalışmalara, saptanan sorunlara yönelik başvurulan kaynakların ve saptanan bilgi gereksinimlerinin emzirme eğitimlerinde yer alması ile emzirmenin güçlendirilmesine ve desteklenmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

### Araştırma Soruları

- COVID-19 pandemisinde annelerin yaşadıkları emzirme sorunları nelerdir ?
- COVID-19 pandemisinde annelerin emzirme sorunlarına ilişkin başvurdukları kaynaklar nelerdir ?
- COVID-19 pandemisinde anneler emzirme konusunda hangi bilgilere gereksinim duymaktadır ?

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma tanımlayıcı niteliktedir. Araştırmanın evrenini Eylül - Ekim 2021 tarihleri arasında bir Aile Sağlığı Merkezinde kayıtlı ve izlemde olan ve emziren anneler oluşturmaktadır. Çalışmada evreni yaklaşık 120 anne oluşturmaktadır. Örneklem seçimine gidilmeyip evrenin tamamına ulaşması hedeflenmiştir. Araştırmaya 18-49 yaş arasında olan, 0-24 ay süre içerisinde emziren, Türkçe konuşup anlayabilen, okur yazar olan, telefon/email (online) olarak erişim sağlanabilen ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan anneler araştırmaya dahil edilmiş ve 112 emziren anneye ulaşılmıştır. Emzirmeyi tercih etmeyen ve araştırmaya katılmayı engelleyecek psikolojik ya da psikiyatrik mevcut sorunları olan anneler araştırmaya dahil edilmemiştir. Araştırmanın bağımsız değişkenleri; COVID-19 pandemi dönemi, annelerin sosyodemografik ve obstetrik özellikleridir. Araştırmanın bağımlı değişkenleri; emziren annelerin bilgi gereksinimleri, emzirmeye ilişkin yaşanan sorunlar, başvuru bilgileri kaynaklarıdır.

### Veri Toplama Araçları

Araştırmada veriler Kişisel Bilgi Formu, COVID-19 Pandemi Döneminde Annelerin Emzirmeye İlişkin Bilgi Gereksinimlerini Ortaya Çıkaran Soru Formu ve Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği kullanılarak toplanmıştır.

**Kişisel Bilgi Formu:** Annelerin tanıtıcı özelliklerine ilişkin bilgi edinebilmek amacıyla literatür doğrultusunda (4, 11) araştırmacılar tarafından hazırlanan Kişisel Bilgi Formu, annelerin sosyodemografik özelliklerini, obstetrik özelliklerini, emzirme deneyimlerini ve emzirme sorunlarına yönelik başvurduğu kaynakları içeren sorulardan oluşmaktadır.

**COVID-19 Pandemi Döneminde Annelerin Emzirmeye İlişkin Bilgi Gereksinimlerini Ortaya Çıkaran Soru Formu:** Form araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanmıştır (4, 11, 12). Bu form anne sütü ve yararlarına ilişkin 11 doğru/yanlış sorusu, emzirmenin yararları ve emzirme tekniğine ilişkin 14 doğru/yanlış sorusu ve COVID-19 pandemi döneminde emzirmeye ilişkin 14 doğru/yanlış sorusu olmak üzere 39 ifadeden oluşmaktadır. Bilgi gereksinimlerini saptamak için hazırlanan sorular için alanında uzman üç öğretim üyesinden ve iki uzman emzirme hemşiresinden görüş alınmıştır.

Alınan görüşler doğrultusunda forma son şekli verilmiştir ve Kapsam Geçerlik İndeksi (CVI) hesaplanmıştır (CVI 0.90 olarak bulunmuştur). Formun 10 emziren anne ile ön uygulaması yapılmıştır ve ön uygulamaya katılan anneler araştırmaya dahil edilmemiştir. Form, ifadelerden her doğru cevap için bir puan her yanlış cevap için sıfır puan verilerek değerlendirilmiştir.

**Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği:** Ölçeğin Türkçe uyarlaması Uyanık tarafından 2019 yılında yapılmıştır. Ölçek 18 madde, beş alt boyuttan oluşmaktadır ve beşli likert tiptedir. Ölçek annenin yaşadığı sorunun düzeyini yansıtan bir "hiç olmadı", iki "hafif", üç "orta", dört "şiddetli", beş "dayanılmaz derecede oldu" şeklinde ifade edilmektedir. Ölçek mekanik endişeler, sürece ait endişeler, süt yetersizliğine ait endişeler, memeye ait endişeler ve sosyal endişeler olmak üzere beş alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçekten elde edilen puan en düşük sıfır iken, en yüksek puan 90'dır. Ölçekten alınan puan arttıkça emzirme sorunları artmaktadır. Ölçeğin toplam Cronbach-Alpha katsayısı 0.77'dir (13). Bu çalışmada, ölçeğin toplam Cronbach-Alpha katsayısı 0,73 olarak hesaplanmıştır.

### Araştırmanın Uygulanması

Bir Aile Sağlığı Merkezi kapsamına giren annelerin iletişim bilgileri alınarak telefon/e-mail üzerinden iletişime geçilmiş ve araştırma ile ilgili bilgi verildikten sonra katılmaya gönüllü olan ve araştırmaya dahil olma kriterlerine uyan annelerin cep telefonlarına ya da e-mail adreslerine Google anket yöntemiyle oluşturulan formlar gönderilmiş ve formları beş gün içerisinde doldurmaları istenmiştir. Ayrıca, anneler ile hatırlatma amacıyla telefon görüşmesi sağlanarak iletişime geçilmiştir.

### Etik Kurul

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2021/22-07 referans numarası ile 28.07.2021 tarihinde ve ilgili İl Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü tarafından E-36026262-771 sayı numarası ile onaylanmıştır. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan annelerden bilgilendirilmiş onam formu ile izinleri alınmıştır. Araştırma Helsinki Deklerasyonu prensipleri doğrultusunda yapılmıştır. Araştırmada kullanılan Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği için sorumlu yazardan kullanım izni alınmıştır.



## İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin değerlendirilmesi SPSS for Windows version 22 bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde; sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmış ve verilerin normal dağıldığı belirlenmiştir. Annelerin tanımlayıcı özellikleri, emzirme sürecine ilişkin deneyimleri ve Emzirme Sorunları Değerlendirme Ölçeği'ne göre yaşadığı sorunların madde dağılımları sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Annelerin COVID-19 emzirme sürecine ilişkin bilgi düzeyleri ortalama ve standart sapma ile verilmiştir. Annelerin COVID-19 emzirme sürecine ilişkin bilgi düzeyleri "COVID-19 Pandemi Döneminde Annelerin Emzirmeye İlişkin Bilgi Gereksinimlerini Ortaya Çıkaran Soru Formu"ndan elde edilmiştir. Bu formda anne sütü ve yararlarına ilişkin 11, emzirmenin yararları ve emzirme tekniğine ilişkin 14 ve COVID-19 pandemi döneminde emzirmeye ilişkin 14 soru yer almaktadır. Her alt başlık için kendi maddeleri içinde ortalama değer, ortalama değer altı ve ortalama değer üstü hesaplanmıştır. Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği'nin alt boyutları ve toplam puanı ortalama, standart sapma (SS), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri ile sunulmuştur. Anneler COVID-19 emzirme sürecine ilişkin bilgi düzeyleri ve Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği puan ortalamaları arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Testi kullanılarak incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Annelerin tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır. Annelerin yaş ortalaması  $29.54 \pm 5.53$  olup, %57,1'i 26-35 yaş aralığındaydı. Annelerin %39,3'ü ilk ve ortaöğretim mezunu, %87,5'i herhangi bir işte çalışmayan, %53,6'sının geliri giderine denk ve %92'si çekirdek ailede yaşayanlardan oluşuyordu. Annelerin %38,4'ünün ilk gebeliği ve %63,4'ünün son doğum şekli sezaryen'dir. Annelerin %43,8'i (n=49) gebelikte emzirme konusunda eğitim/bilgi almış olup en fazla web sitelerinden (n=25) bilgi alınmıştır. Annelerin %82,1'i doğum sonu anne sütü ve emzirme konusunda bilgi almıştır. Emzirilen bebeklerin %58,0'ı 0-6 ay arasındaydı. Annelerin %31,3'ü emzirme sürecinde yaşadıkları sorunlar için

hemşirelerden bilgi almıştır. Annelerin %21,4'ü gebelikte COVID-19 geçirmiştir (**Tablo 1**).

**Tablo1:** Annelerin Tanımlayıcı Özellikleri (n: 112)

Tanımlayıcı Özellikler	n	%
<b>Yaş</b>		
19-25 yaş	30	26,8
26-35 yaş	64	57,1
36-43 yaş	18	16,1
<b>Eğitim Durumu</b>		
İlk ve orta öğretim	44	39,3
Lise	26	23,2
Lisans	42	37,5
<b>Çalışma Durumu</b>		
Evet	14	12,5
Hayır	98	87,5
<b>Gelir Durumu</b>		
Gelir giderden az	43	38,4
Gelir giderine denk	60	53,6
Gelir giderden fazla	9	8,0
<b>Aile Tipi</b>		
Çekirdek aile	103	92,0
Geniş aile	9	8,0
<b>Toplam Gebelik sayısı</b>		
1 gebelik	43	38,4
2 gebelik	39	34,8
3 ve üstü gebelik	30	26,8
<b>Gebelikte Emzirme Konusunda Eğitim Alma</b>		
Evet	49	43,8
Hayır	63	56,3
<b>En Son Yapılan Doğum Şekli</b>		
Normal	41	36,6
Sezaryen	71	63,4
<b>Doğum Sonrası Anne Sütü ve Emzirme Konusunda Bilgi Alma</b>		
Evet	92	82,1
Hayır	20	17,9
<b>Emzirilen Bebeğin Kaç Aylık Olduğu</b>		
0-6 ay	65	58,0
7-12 ay	23	20,5
13-18 ay	18	16,1
19-24 ay	6	5,4
<b>Emzirme Sürecindeki Sorunlara Yönelik Başvurulan Bilgi Kaynağı</b>		
Hemşire	35	31,3
Doktor	21	18,7
Aile ve arkadaşlar	32	28,5
Web siteleri	24	21,5
<b>Gebelikte COVID-19 Geçirme Durumu</b>		
Evet	24	21,4
Hayır	88	78,6
<b>Min-Max.</b>		
<b>Gebelik sayısı</b>	2,14±1,50	1-7
<b>Doğum sayısı</b>	1,79±0,91	1-6
<b>Yaşayan çocuk sayısı</b>	1,78±0,90	1-6

Tablo 2'de annelerin COVID-19 pandemi döneminde emzirme sürecine ilişkin deneyimleri yer almaktadır. Annelerin %31,3'ü doğum sonu ilk yarım saat içinde emzirmeye başlamıştır. Annelerin %76,8'i bebeğine ilk olarak anne sütü vermiştir. Annelerin %78,6'sı bebeğini ilk emzirme sırasında destek almıştır ve bunların %48,9'unu refakatçileri oluşturmuştur. Annelerin %67,0'ı bebeği her ağladığında emzirmiştir. Annelerin emzirme sürecinde eş desteği %81,3, sosyal çevre desteği %58,9'dur (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** Annelerin Emzirme Sürecine İlişkin Deneyimleri (n: 112)

Deneyimler	n	%
<b>Yenidoğanın İlk Emzirilme Zamanı</b>		
İlk yarım saat	35	31,3
İlk yarım saat ile 1 saat arası	30	26,8
İlk 1 saat ile 2 saat arası	12	10,6
İlk 2 saatten sonra	35	31,3
<b>Bebeğe Hastanede İlk Verilen Besin</b>		
Anne sütü	86	76,8
Hazır mama	26	23,2
<b>Doğumdan Hemen Sonra İlk Emzirmede Destek Alma</b>		
Evet	88	78,6
Hayır	24	21,4
<b>Doğumdan Hemen Sonra İlk Emzirmede Destek Alınan Kişi (n: 88)</b>		
Hemşire/ebe	33	37,5
Refakatçi	43	48,9
Hemşire/ebe ve refakatçi	12	13,6
<b>Gün İçinde Bebeği Emzirme Sıklığı</b>		
Bebeğin her ağladığında	75	67,0
1-2 saat aralıklarla	22	19,6
3-4 saat aralıklarla	15	13,4
<b>Emzirme Sürecinde Eş Desteği</b>		
Var	91	81,3
Yok	21	18,7
<b>Emzirme Sürecinde Sosyal Çevre Desteği</b>		
Var	66	58,9
Yok	46	41,1

Tablo 3'te annelerin COVID-19 döneminde emzirme sürecine ilişkin bilgi düzeylerine yer verilmiştir. Annelerin anne sütü ve yararlarına ilişkin

kin bilgi düzeyleri puan ortalamaları  $9.24 \pm 1.40$  olup, %49,1'i bu alanda ortalamanın üstünde puan almıştır. Emzirmenin yararları ve emzirme tekniğine ilişkin bilgi düzeyleri puan ortalamaları  $10.47 \pm 2.03$  olarak belirlenmiştir ve bu alana ilişkin annelerin %54,5'i ortalamanın üstünde puan almıştır. Pandemi döneminde emzirmeye ilişkin bilgi düzeyleri puan ortalamaları  $9.50 \pm 2.15$  olarak belirlenmiştir ve %52,6'sı ortalamanın üstünde puan almıştır (**Tablo 3**).

**Tablo 3:** Annelerin Pandemi Döneminde Emzirme Sürecine İlişkin Bilgi Düzeyleri (n: 112)

	n	%	$\bar{x} \pm SS$
<b>Anne Sütü ve Yararlarına İlişkin Bilgi Düzeyi</b>			
Ortalama puanın altı	27	24,1	
Ortalama puan	30	26,8	9,24±1,40
Ortalama puanın üstü	55	49,1	
<b>Emzirmenin Yararları ve Emzirme Tekniğine İlişkin Bilgi Düzeyi</b>			
Ortalama puanın altı	29	25,9	
Ortalama puan	22	19,6	10,47±2,03
Ortalama puanın üstü	61	54,5	
<b>Pandemi Döneminde Emzirmeye İlişkin Bilgi Düzeyi</b>			
Ortalama puanın altı	32	28,6	
Ortalama puan	21	18,8	9,50±2,15
Ortalama puanın üstü	59	52,6	

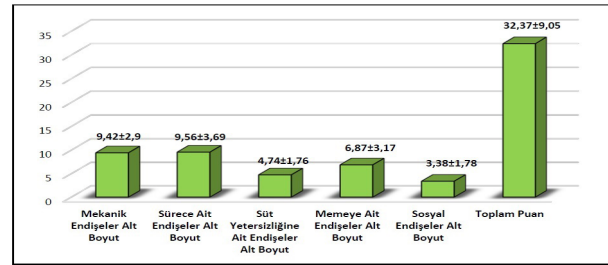
Tablo 4'te annelerin Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği'ne göre yaşadığı sorunların madde dağılımları yer almaktadır. Annelerin en fazla şiddetli ya da dayanılmaz olarak belirttikleri sorunlar arasında; meme ucu ağrısı, meme ucu çatlağı, bebeğin kilosunu konusunda endişe duyma, bebeğin çok sık emmesi, meme ucundan süt sızıntısı, bebeğin çok sık emmesi, yetersiz süt endişesi, emzirirken yorgun halsiz hissetme ve kendini gergin ve tükenmiş hissetme olduğu görülmüştür (**Tablo 4**).

**Tablo 4:** Annelerin Emzirme Sorunları Değerlendirme Ölçeğine Göre Yaşadığı Sorunların Madde Dağılımları ve Ölçek Puan Ortalamaları (n: 112)

Yaşanan Sorunlar	Hiç Olmadı n (%)	Hafif n (%)	Orta n (%)	Şiddetli n (%)	Dayanılmaz n (%)
Meme ucunuzda ağrı olması	40 (35,7)	30 (26,8)	14 (12,5)	15 (13,4)	13 (11,6)
Meme ucunuzda çatlak olması	46 (41,1)	27 (24,1)	13 (11,6)	13 (11,6)	13 (11,6)
Memelerinizde hassasiyet olması	59 (52,7)	23 (20,5)	16 (14,3)	9 (8,0)	5 (4,5)
Bebeğinizin meme ucunu kavramada zorlanması	72 (64,3)	16 (14,3)	12 (10,6)	6 (5,4)	6 (5,4)
Bebeğinizin emerken uyuklaması	69 (61,6)	9 (8,0)	25 (22,3)	6 (5,4)	3 (2,7)
Bebeğinizin emerken hırsızlanması	77 (68,8)	13 (11,6)	12 (10,7)	8 (7,1)	2 (1,8)
Memelerinizde kızarıklık, sertlik, sıcaklık ve ağrı gibi enfeksiyon belirtilerinin olması	71 (63,4)	16 (14,3)	14 (12,4)	7 (6,3)	4 (3,6)
Memelerinizde süt sızıntısı olması	49 (43,7)	19 (17,0)	21 (18,8)	18 (16,1)	5 (4,4)
Bebeğinizin çok sık emmesi	66 (58,9)	3 (2,7)	22 (19,6)	15 (13,4)	6 (5,4)
Yeterli sütünüzün olmadığı konusunda endişe duymanız	55 (49,1)	12 (10,7)	28 (25,0)	14 (12,5)	3 (2,7)
Bebeğinizin emmede zorluk yaşamaması	96 (85,7)	8 (7,1)	5 (4,5)	1 (0,9)	2 (1,8)
Kendinizi emzirirken çok yorgun/halsiz hissetmeniz	55 (49,2)	11 (9,8)	24 (21,4)	14 (12,5)	8 (7,1)
Bebeğinizin yeterli miktarda süt almadığı konusunda endişelenmeniz	103 (92,0)	4 (3,6)	2 (1,8)	3 (2,6)	0 (0)
Bebeği emzirirken doğru pozisyonu vermede zorlanma	73 (65,1)	14 (12,5)	18 (16,1)	5 (4,5)	2 (1,8)
Bebeğinizin kilo alımı konusunda endişe duymanız	46 (41,1)	16 (14,3)	28 (25,0)	11 (9,8)	11 (9,8)
Kendinizi gergin ve tükenmiş hissetmeniz	69 (61,6)	7 (6,3)	11 (9,8)	9 (8,0)	16 (14,3)
Dış ortamlarda ya da kalabalık ortamlarda emzirirken utanma duygusunun olması	69 (61,6)	15 (13,4)	17 (15,1)	7 (6,3)	4 (3,6)
İşleriniz ile emzirmeyi bir arada yürütmede zorluk çekmeniz	82 (73,2)	16 (14,3)	8 (7,1)	4 (3,6)	2 (1,8)

Annelerin Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği alt boyut ve toplam puan ortala-

maları Şekil 1'de verilmiştir. Annelerin Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeğine göre mekanik endişeler alt boyut puan ortalaması  $9.42 \pm 2.94$  (min-max:5-18), sürece ait endişeler alt boyut puan ortalaması  $9.56 \pm 3.69$  (min-max:5-21), süt yetersizliğine ait endişeler alt boyut puan ortalaması  $4.74 \pm 1.76$  (min-max:3-14), memeye ait endişeler alt boyutu puan ortalaması  $6.87 \pm 3.17$  (min-max:3-15) ve sosyal endişeler alt boyut puan ortalaması  $3.38 \pm 1.78$  (min-max:2-10) olarak saptanmıştır. Toplam puan ortalaması ise  $32.37 \pm 9.05$  (min-max: 17-66) dir. Ölçeğin alt boyutları incelendiğinde annelerin pandemi döneminde emzirmeye ilişkili olarak mekanik endişeler, sürece ait endişeler ve memeye ilişkili endişelerin daha ağırlıkta olduğu görülmüştür (**Şekil 1**).



**Şekil 1:** Annelerin Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği Alt Boyut ve Toplam Puan Ortalamaları

Tablo 5'te annelerin COVID-19 emzirme sürecine ilişkin bilgi düzeyleri ve Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği puan ortalamaları arasındaki ilişki yer almaktadır. Anne sütü ve yararlarına ilişkin bilgi düzeyi puan ortalaması ile Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeğinin "sürece ait endişeler" alt boyutu ( $r=-0.243$ ,  $p=0.010$ ) ve toplam puan ortalaması ( $r=-0.209$ ,  $p=0.027$ ) arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Annelerin anne sütü ve yararlarına ilişkin bilgi düzeyi azaldıkça emzirme sürecine ait endişeleri ve toplam emzirme sorunları artmaktadır. Emzirmenin yararları ve emzirme tekniğine ilişkin bilgi düzeyi puan ortalaması ile Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeğinin "memeye ait endişeler" alt boyutu arasında istatistiksel olarak negatif yönde çok düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=-0.180$ ,  $p=0.016$ ). Annelerin emzirmenin yararları ve emzirme tekniğine ilişkin bilgi düzeyi azaldıkça emzirme sürecinde memeye ait endişeleri artmaktadır. Pandemi döneminde emzirmeye ilişkin bilgi düzeyi puan ortalaması

ile Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği "süt yetersizliğine ait endişeler" alt boyutu ( $r=-0.258$ ,  $p=0.006$ ) ve "sosyal endişeler" alt boyutu ( $r=-0.218$ ,  $p=0.021$ ) arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Annelerin pandemi döneminde emzirmeye ilişkin bilgi düzeyi azaldıkça emzirme sürecinde süt yetersizliğine ait endişeleri ve sosyal endişeleri artmaktadır (**Tablo 5**).

**Tablo 5:** Annelerin Emzirme Sürecine İlişkin Bilgi Düzeyleri ve Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği Puan Ortalamaları Arasındaki İlişki (n: 112)

	Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği*											
	Mekanik Endişeler		Sürece Ait Endişeler		Süt Yetersizliğine Ait Endişeler		Memeye Ait Endişeler		Sosyal Endişeler		Toplam	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Anne Sütü ve Yararlarına İlişkin Bilgi Düzeyi	0.140	0.142	-0.243	0.010	0.170	0.074	-0.073	0.443	0.102	0.283	-0.209	0.027
Emzirmenin Yararları ve Emzirme Tekniğine İlişkin Bilgi Düzeyi	-0.025	0.731	0.034	0.629	-0.043	0.552	-0.180	0.016	0.0001	0.991	0.087	0.363
Pandemi Döneminde Emzirmeye İlişkin Bilgi Düzeyi	-0.132	0.165	0.038	0.692	-0.258	0.006	-0.059	0.534	-0.218	0.021	-0.012	0.900

\*Pearson Correlation Test.

## TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü, United Nations Children's Fund (UNICEF), Academy of Breastfeeding Medicine ve Royal College of Obstetricians and Gynaecologists gibi uluslararası kuruluşlar, COVID-19 pandemi döneminde gerekli önlemler alınarak emzirmenin başlatılmasını ve sürdürülmesini önermiştir (12,14 -16). Emzirmenin başlatılması ve sürdürülmesi için emzirme eğitimi önemlidir. Birçok çalışmada emzirme eğitiminin emzirme isteği, emzirme öz-yeterliliği ve emzirme sorunlarının görülme sıklığı üzerine olumlu etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (17 - 19). Ülkemizde pandemi öncesi yakın tarihte Şimşek ve arkadaşları (2021) tarafından yürütülen çalışmada gebelik döneminde emzirme eğitimi alan annelerin oranı %77,3 olarak saptanmıştır (20). Bu çalışmanın aksine COVID-19 pandemi döneminde emzirme eğitimi alma durumu Güner ve ark.'larının (2022) çalışmasında (21) %46,8 ve bu çalışmada %43,8 oranla daha düşük çıkmıştır. Nazik ve ark. (2022) ise COVID-19 pandemisinin gebelerin doğum öncesi bakıma etkisini incelenmiş ve gebelik izlemi sırasında kadınların tümüne kan basıncı

takibi, idrar tahlili ve demir ilacı takviyesi yapılırken hiçbirine emzirme ve doğum sonu bakım eğitimi yapılmadığını saptamıştır (22). Bu araştırmanın sonuçları ve diğer çalışma sonuçları pandeminin sağlık sistemlerinde aksamalara neden olduğunu ve bu aksamaların; gebelik döneminde emzirme eğitimi uygulamalarını önemli derecede etkilediğini göstermektedir.

UNICEF Dünya Çocuklarının Durumu 2019 raporuna göre, bebeklerin %44'ü doğumdan sonraki ilk bir saat içinde emzirilmeye başlanmaktadır (23). Ülkemizde Türkiye Nüfus Sağlık Araştırmaları (TNSA) (2018) raporuna göre bu oran %71'dir (24). Bu çalışmada annelerin emzirme sürecine ilişkin deneyimleri incelendiğinde doğumdan sonraki ilk bir saat içinde emzirme oranı %58,1 olarak saptanmıştır ("ilk yarım saat" ve "ilk yarım saat ile 1 saat arası"). Bu araştırma bulgularına benzer şekilde Güner ve arkadaşları (2022), annelerin %53,3'nün doğumdan sonraki ilk bir saat içinde emzirdiğini belirtmiştir (21). Holand ve ark. (2022) ise pandemi sürecinde doğum sonrası ilk bir saat içinde emzirme oranını %47 olarak bildirmiştir (25). Bu araştırma bulgularına göre ilk emzirme zamanı yönünden dünya verileri ile karşılaştırıldığında bu araştırma sonuçlarındaki oranın daha yüksek olduğu, ancak TNSA (2018) oranından daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. Bu düşüklüğün pandemi nedeniyle doğum sonrası hastanenin izolasyon protokollerinden veya annenin enfeksiyon bulaştırma kaygısından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Gallego ve ark. (2022) pandemi döneminde annelerin doğum sonrası ilk emzirmede sağlık profesyonellerinden daha az bilgi ve destek aldığını, kadın doğum servisindeki hemşirelerin yoğunluktan dolayı ilgilenemediklerini belirtmiştir (26). İngiltere'de Vazquez-Vazquez ve ark. (2021) benzer şekilde pandemi döneminde emzirmeyi planlayan annelerin yaklaşık üçte birinin bebeği memeye yerleştirme konusunda yardım almadığını ve dörtte biri de hastanede emzirme konusunda yeterli destek almadığını bildirmiştir (10). Bu çalışmaların (10, 26) aksine bu çalışmada annelerin %78,6'sının ilk emzirmede destek aldığını ve bunların %48,9'unu refakatçilerin oluşturduğunu saptamış olup, annelerin büyük çoğunluğunun yeterli des-

tek aldığı göstermektedir. Yenidoğanın yaşamının ilk birkaç saati ve gününde emzirme desteği, emzirmeyi başlatmak ve emzirmenin sürekliliğini başarılı bir şekilde sağlamak için kritik öneme sahiptir. Bu araştırmanın aksine yetersiz emzirme desteği bildiren çalışmaların (10, 26), pandemi döneminde yetersiz personel nedeniyle kadın doğum servislerindeki personellerin COVID-19 servis ve yoğun bakım birimlerine çekilmesinden, enfeksiyon riskini en aza indirmek için annelerin daha erken taburcu edilmesinden veya refakatçi sınırlandırılmasından etkilendiği düşünülmektedir.

Bu araştırmadaki annelerin %82,1'i doğum sonu anne sütü ve emzirme konusunda bilgi almış olup, bunların %50'sinin bilgi kaynağı sağlık çalışanları (hemşire ve doktor) olmuştur. Güner ve arkadaşları (2022) pandemi döneminde annelerin %61,7'sinin sağlık kuruluşlarından, %30,3'ünün sosyal medyadan anne sütü ve emzirme ile ilgili bilgi aldığı saptamıştır (21).

Nalbantoğlu ve ark.'larının (2020) pandeminin başlarında yürüttükleri çalışmada, bu araştırmanın bulgularından farklı olarak annelerin bilgi kaynaklarının yüksek oranda internet ve sosyal medya olduğu belirtilmiştir (4). Bu araştırmanın pandemi döneminin sonlarına doğru yapılması ve sağlık hizmetlerinin yüz yüze verilmeye başlanması nedeniyle annelerin yarısının bilgi kaynağı sağlık çalışanları olsa da annelerin web sitelerinden (%21,5) ve aile/arkadaşlardan (%28,5) alınan bilgi yüzdesine bakıldığında hala bulaş endişelerinin devam ettiği söylenebilir. Nalbantoğlu ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 aile içi yüksek riskli teması olan veya kesin laboratuvar tanısı konmuş emziren annelerin, pandemi döneminde anne sütü ve emzirme ile ilgili bilgi ve tutumları incelenmiştir. Annelerin, pandemi döneminde anne sütünün biberon ile verilmesinin ve ilaç tedavisi alan annenin bebeğini formül mama ile beslenmesinin daha güvenli olduğu konusunda bilgi eksikliğine sahip oldukları saptanmıştır (4). Ancak bu araştırmada COVID-19 pandemi döneminde annelerin %49,1'i anne sütü ve yararlarına ilişkin bilgi düzeyinden, %54,5'i emzirmenin yararları ve emzirme tekniğine ilişkin bilgi düzeyinden, %52,6'sı pandemi döneminde emzirmeye ilişkin bilgi düzeyinden ortalamanın üstünde puan almıştır.

Bu araştırmadaki annelerin yarısının ya da yarısından fazlasının yeterli bilgi düzeyine sahip olduğu söylenebilir. Nitekim bu araştırmanın bulgularına benzer şekilde Durmuş ve ark.'larının (2022) çalışmalarında COVID-19 tanısı almış veya temaslı annelerin pandemi sürecinde emzirmeye ilişkin bilgi puan ortalamalarının  $9.48 \pm 1.23$  oranla yeterli düzeyde olduğu saptanmıştır (27). Nalbantoğlu ve ark.'larının (2020) çalışmasının aksine Durmuş ve ark.'larının (2022) çalışması ve bu araştırmanın emzirme güvenliği konusunda kanıta dayalı bilgilerin arttığı bir dönemde yapılması ile annelerin bilgi düzeylerini olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir.

Bu araştırmada Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeği ile annelerin emzirme sorunları sorgulanmış ve en sık rastlanan emzirmeyle ilişkili sorunların mekanik endişeler, sürece ait endişeler ve memeye ilişkili endişelerin daha ağır bastığı görülmüştür. Ayrıca annelerin en fazla şiddetli ya da dayanılmaz olarak belirttikleri emzirme sorunları olarak meme ucu ağrısı, meme ucu çatlağı, bebeğin kilosunu konusunda endişe duyma, bebeğin çok sık emmesi, meme ucundan süt sızıntısı, bebeğin çok sık emmesi, yetersiz süt endişesi, emzirirken yorgun halsiz hissetme ve kendini gergin ve tükenmiş hissetmeyi ifade etmişlerdir. Sakalidis ve ark.'ları (2022) COVID-19 pandemi döneminde annelerin meme ucunda ağrı, bebeğin memeyi kavrayamaması, meme ucunda çatlak, düz/çökük meme ucu, yetersiz süt endişesi gibi çalışma bulgularımıza benzer sorunların yaşadığını bildirmiştir. Ayrıca yetersiz süt endişesi ile kısa emzirme süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (28). Oggero ve ark. (2022) COVID-19 pandemisinde annelerin memeyi kavrayamaması, meme ucunda ağrı/ çatlak, yetersiz süt endişesi, tıkalı süt kanalları, bebeğin yetersiz kilo alımı gibi emzirme sorunlarının yaşandığını bildirmiştir (29). Avustralya Emzirme Derneği (2020) tarafından pandemi sırasında emzirme desteği arayan annelerin endişelerini değerlendirmek için yapılan anket çalışmasında anneler sıklıkla yetersiz süt ve bebeğin kilo alımı konusunda endişe, meme ucunda ağrı yaşadığını ifade etmiştir (7).

Bu araştırma literatürdeki çalışma sonuçları ile benzer emzirme sorunlarının yaşandığını bildirmektedir. Pandemi döneminde yaşanan emzirme sorunlarının insidansı ve türleri pan-

demi öncesinde bildirilen emzirme sorunlarından farklı olmasa da bu sorunlar sağlık bakım hizmetlerine erişimin olmaması veya COVID-19 enfeksiyonu kapma korkusu nedeniyle yüz yüze sağlık hizmeti alınamamasıyla daha da kötüleşebilmektedir. Nitekim COVID-19 pandemi döneminde yapılan çalışmalarda annelerin emzirmeyi bırakma nedenleri arasında; profesyonel destek eksikliği, bebeğin memeyi kavrayamaması, bitkinlik/yorgunluk, yetersiz süt endişesi yer aldığı saptanmıştır (9, 29). Bu çalışmada annelerin emzirme sürecinde yaşadıkları sorunlar için en çok başvurdukları (%31,3) bilgi kaynağını hemşireler oluşturmuştur. Benzer şekilde Gallego ve ark. (2022) tarafından pandemi döneminde yapılan çalışmada annelerin birinci basamakta çalışan ebe ve hemşirelerden emzirme ile ilgili yaşadıkları sorunları çözmede destek aldıkları ve en güvenilir kaynak olarak gördükleri bildirilmiştir (26). Pandemi sürecinde emziren annelerin ortak sorunlarından biri emzirme sürecinin yönetimidir. Bu nedenle pandemi döneminde hem emzirmenin başlatılıp sürdürülmesini hem de sağlık çalışanlarının motivasyonunu olumlu yönde etkileyecek yaklaşımların kullanılması önemlidir (30).

Bu çalışmada annelerin anne sütü ve yararlarına ilişkin bilgi düzeyi azaldıkça emzirme sürecine ait endişeler ve toplam emzirme sorunları artmaktadır. Annelerin emzirmenin yararları ve emzirme tekniğine ilişkin bilgi düzeyi azaldıkça emzirme sürecinde memeye ait endişeler artmaktadır. Annelerin pandemi döneminde emzirmeye ilişkin bilgi düzeyi azaldıkça emzirme sürecinde süt yetersizliğine ait endişeler ve sosyal endişeler artmaktadır. Özellikle salgın hastalıklar seyrinde, aile sağlığı merkezlerinde görev yapan emzirme hemşireleri uygun tedbirleri alarak ve uygun bakım davranışlarını sunarak emzirmenin devamlılığının sağlanması ve emzirme oranlarını istendik düzeyde sürdürebilmek için annelerin bilgi gereksinimleri doğrultusunda gebelik ve doğum sonrası emzirme eğitiminin verilmesi ve bu sürecin desteklenmesi korku ve endişelerin giderilmesi anne ve bebek için hayati öneme sahiptir. Emzirmeyi destekleme süreci anne ile hemşire arasında yakın teması ve iş birliği gerektiren bir süreçtir.

Bu süreçte uygulanan bakım davranışları annelerin emzirme davranışlarını da şüphesiz olumlu yönde etkileyecektir (30). Pandemi döneminde annelerin emzirmeyle ilişkili olarak mekanik endişelerinin (bebeğin meme ucunu kavramada zorlanması, bebeğin emerken huysuzlanması, bebeğin emmede zorluk yaşamaması, bebeği emzirirken doğru pozisyonu vermede zorlanma ve bebeği emzirirken gergin ve tükenmiş hissetme), sürece ait endişelerinin ve memeye ilişkin endişelerinin daha yoğun olduğu görülmüştür. Annelerin pandemi döneminde emzirmeye ilişkin yaşadıkları sorunlar için en fazla başvurdukları bilgi kaynağı "hemşireler" ve "aile ve arkadaşlar" olmuştur. Annelerin yarıya yakınının ve yarıdan fazlasının bilgi düzeyleri ortalama puanın üzerindedir. Annelerin anne sütü ve yararlarına ilişkin bilgi düzeyleri, emzirmenin yararları ve emzirme tekniğine ilişkin bilgi düzeyleri ve pandemi döneminde emzirmeye ilişkin bilgi düzeyleri azaldıkça emzirmeye ilişkin yaşadıkları sorunlarda da artış olduğu saptanmıştır. Anne ve anne adaylarına COVID-19 enfeksiyonu da dahil emzirme ile ilgili güncel ve bilimsel bilgileri kapsayan doğum öncesi ve sonrası eğitimler planlanmalı ve verilmelidir. Ayrıca ebe ve hemşireler tarafından annelerin emzirmeye ilişkin yaşadıkları sorunlar değerlendirilmeli, kesintisiz ve sürekli emzirme desteği sağlanmalıdır.

Bu çalışmanın sınırlılıkları; tek bir merkezde yapılması nedeniyle araştırma sürecinde elde edilen sonuçlar tüm emziren annelere genellenmemektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Turrentine M, Ramirez M, Monga M, et al. Rapid deployment of a drive-through prenatal care model in response to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Obstet Gynecol.* 2020;136(1):29-32.
2. Cheema R, Partridge E, Kair LR, et al. Protecting breastfeeding during the COVID-19 pandemic. *Am J Perinatol.* 2023;40(3):260-66.
3. Gokcay G, Keskindermirci G. Breastmilk and COVID-19. *J Ist Faculty Med.* 2020;83(3):286-90.
4. Nalbantoğlu A, Nalbanoğlu B, Gökçay G. COVID-19 Enfeksiyonu seyrinde annelerin emzirme ve anne sütü hakkında bilgi ve tutumları. *Namık Kemal Tıp Dergisi.* 2020;8(3):314-20.

- 5.** Öncel MY, Akin IM, Kanburoglu MK, et al. Neo-COVID Study Group. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr.* 2021;180(3):733-42.
- 6.** Karaçam Z, Sağlık M. Breastfeeding problems and interventions performed on problems: Systematic review based on studies made in Turkey. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(3):134-48.
- 7.** Brown A, Shenker N. Experiences of breastfeeding during COVID-19: Lessons for future practical and emotional support. *Matern Child Nutr.* 2021;17(1):e13088.
- 8.** Zanardo V, Tortora D, Guerrini P, et al. Infant feeding initiation practices in the context of COVID-19 lockdown. *Early Hum Dev.* 2021;152:105286.
- 9.** Ceulemans M, Verbakel JY, Van Calsteren K, et al. SARS-CoV-2 infections and impact of the COVID-19 pandemic in pregnancy and breastfeeding: Results from an observational study in primary care in Belgium. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6766.
- 10.** Vazquez-Vazquez A, Dib S, Rougeaux E, et al. The impact of the COVID-19 lockdown on the experiences and feeding practices of new mothers in the UK: Preliminary data from the COVID-19 New Mum Study. *Appetite.* 2021;1;156:104985.
- 11.** Demirtaş ZG, Çelik R. Emziren Annelerin emzirme bilgilerinin kaynaklarının incelenmesi: instagram örneği-emziren annelerin emzirme bilgilerinin kaynaklarının incelenmesi: Instagram örneği. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi.* 2019;9(22):389-403.
- 12.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). 2020; Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/coronavirus-covid-19-virus-infection-in-pregnancy-2020-03-09.pdf>. Erişim Tarihi: 15.01.2023.
- 13.** Uyanık, G. Emzirme Sorunlarını Değerlendirme Ölçeğinin (ESDÖ) Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. (2019). Ege Üniversitesi (Yüksek Lisans Tezi).
- 14.** World Health Organization (WHO). 2020; Breastfeeding and COVID-19. <https://www.who.int/newsroom/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19>. Erişim Tarihi: 15.01.2023.
- 15.** United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). 2020; Breastfeeding safely during the COVID-19 Pandemic. <https://www.unicef.org/coronavirus/breastfeeding-safely-during-covid-19-pandemic>. Erişim Tarihi: 15.01.2023.
- 16.** Academy of Breastfeeding Medicine (ABM). 2020; ABM Statement on Coronavirus 2019 (COVID19). Retrieved May 18, 2020, from <https://www.bfmed.org/abm-statement-coronavirus>. Erişim Tarihi: 15.01.2023.
- 17.** Abuidhail J, Mrayan L, Jaradat D. Evaluating effects of prenatal web-based breastfeeding education for pregnant mothers in their third trimester of pregnancy: Prospective randomized control trial. *Midwifery.* 2019;69:143-49.
- 18.** Araban M, Karimian Z, Kakolaki ZK, et al. Randomize controlled trial of a prenatal breastfeeding self-efficacy intervention in Primiparous women in Iran. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2018;47(2):173-83.
- 19.** Selvi Y, Desdicioğlu R, Eray Karataş İ. Antenatal dönemde verilen emzirme eğitiminin emzirme bilgi düzeyine ve Emzirme Öz Yeterlilik Ölçeğine etkisinin değerlendirilmesi. *Ankara Med J.* 2021;21(1):12-21.
- 20.** Şimşek A, Balkan E, Çalışkan E, Genç Koyucu R. Annelerin emzirme öyküleri ve emzirme davranışlarının incelenmesi: Bir Türkiye örneği. *Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2021;4(3):222-31.
- 21.** Güner Çevik Ü, İnan B. COVID-19 Pandemi sürecinde annelerin bebek besleme tutumları ve bu tutumları etkileyen faktörler: Facebook, Instagram Örneği. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2022;16(2):357-66.
- 22.** Nazik F, Doğan Yüksekol Ö, Baltacı N, Ulucan M. Gebe kadınların doğum öncesi bakım alma durumu ve COVID-19 pandemisinin etkisi. *TOGÜ Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2022;2(2):111-22.
- 23.** United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). The state of the World's Children 2019. Children, food and nutrition: Growing well in a changing world. UNICEF, New York, 2019; 1-258. <https://www.unicef.org/reports/state-of-worlds-children-2019>. Erişim Tarihi: 15.01.2023.
- 24.** Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018; Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. 2019;143-146. [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tr/2018\\_tnsa\\_analiz\\_ve\\_rapor-56](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tr/2018_tnsa_analiz_ve_rapor-56). Erişim tarihi 22.01.2023.
- 25.** Holand B L, de Oliveira Agostini C, Pacheco M, et al. Association between breastfeeding and complementary feeding in pre-pandemic and pandemic COVID-19 times: Maternal cohort study. *Jornal de Pediatria.* 2022;98(5):496-503.
- 26.** Gallego-Rodríguez I, Strivens-Vilchez H, Agea-Cano I, et al. Breastfeeding experiences during the COVID-19 pandemic in Spain: A qualitative study. *International Breastfeeding Journal.* 2022;17(1):1-12.
- 27.** Durmuş A, Öztaş HG. COVID-19 tanısı almış veya temaslı annelerin emzirme ile ilgili bilgi düzeyleri ve emzirme öz yeterliliğine etkisi. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2022;6(1):14-21.

**28.** Sakalidis VS, Rea A, Perrella SL, et al. Longitudinal changes in wellbeing amongst breastfeeding women in Australia and New Zealand during the COVID-19 pandemic. *Eur J Pediatr.* 2022;181(10):3753-66.

**29.** Oggero MK, Wardell DW. Changes in breastfeeding exclusivity and satisfaction during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Human Lactation.* 2022;38(3):433-42.

**30.** Durmazoğlu G, Tokat MA, Okumuş H. COVID-19 pandemi sürecinde emziren annelere ve emzirme hemşirelerine insan bakım kuramı temelli yaklaşım. *DEUHFED.* 2022;15(4):568-81.

# KONTRASTLI SPEKTRAL MAMOGRAFİNİN TANISAL PERFORMANSI: MEME KANSERİNDEN ŞÜPHELENİLEN HASTALARDA KONTRASTLI DİNAMİK MR GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRMA

## DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF CONTRAST ENHANCED SPECTRAL MAMMOGRAPHY: COMPARISON WITH CONTRAST ENHANCED DYNAMIC MR IMAGING IN PATIENTS WITH SUSPECTED BREAST CANCER

Kamber GÖKSU, Ahmet VURAL, Fatma Nur SOYLU BOY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

### ÖZET

**AMAÇ:** Meme Kanseri şüphesi bulunan BI-RADS 4 ve 5 lezyonların tespiti açısından, kontrastlı spektral mamografinin (KSM) tanisal performansını, dinamik kontrastlı manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile karşılaştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** ACR BI-RADS 4 ve 5 lezyonları olan 92 hastaya KSM, MR Görüntüleme ve ardından kor biyopsi uygulandı. Kitlesel lezyonlar, kitlesel olmayan lezyonlar ve mikrokalsifikasyonlar olarak sınıflandırılan lezyonlar iki radyolog tarafından incelendi ve 7 puanlık bir puanlama sistemi kullanılarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** Altı hastada bilateral olmak üzere toplam 98 lezyon saptandı. Histopatolojik incelemede lezyonların 56'sı benign (56/98, %57) ve 42'si malign (42/98, %43) idi. Lezyonların 55'i kitle lezyonu, 18'i kitle dışı lezyon ve 25'i mikrokalsifikasyon olarak sınıflandırıldı. KSM lezyonların 28'ini (%28,6) benign, 70'ini (%71,4) malign olarak skorlarken, bu sonuçlar MR Görüntüleme ile değerlendirilmede sırasıyla 30 (%30,6) ve 68 (%69,4) idi. Var olan kanseri göstermek için hem KSM hem de MR görüntülemenin duyarlılığı her iki modalite için %95 idi. ROC (Receiver Operating Characteristic) analizinde AUC (Area Under the Curve), KSM için 0,93 (%95 CI:0,870-0,977) ve MR Görüntüleme için 0,94 (%95 CI:0,882-0,982) idi. KSM ve MR Görüntüleme arasında AUC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,332$ ;  $p>0,05$ ).

**SONUÇ:** KSM'nin tanisal performansı, BI-RADS 4 ve 5 lezyonları olan hastalarda indeks kanserlerin saptanmasında MR görüntüleme ile karşılaştırıldığında benzerdir. KSM bu konuda güvenilir bir tanı aracı olarak kullanılabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Kontrastlı mamografi, Spektral mamografi, Dijital mamografi, Meme MRG, Meme kanseri.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To compare the diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography (CESM) with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging in terms of the detection of BI-RADS 4 and 5 lesions suspected of breast cancer.

**MATERIAL AND METHODS:** 92 patients with ACR BI-RADS 4 and 5 lesions underwent CESM, MR Imaging, and consequent core biopsy. Two readers assessed the index lesions which were classified as mass lesions, non-mass lesions, and microcalcifications, and scored using a 7-point scoring system.

**RESULTS:** A total of 98 index lesions were detected, including bilateral lesions in six patients. In histopathological analysis, 56 of the lesions were benign (56/98, 57%), and 42 of the lesions were malignant (42/98, 43%). 55 of the lesions were classified as mass lesions, 18 as non-mass lesions, and 25 as microcalcifications. CESM scored 28 of the lesions (28,6%) as benign, and 70 (71,4%) of the lesions were malignant whereas these results were 30 (30,6%) and 68 (69,4%) for MR Imaging examinations, respectively. The sensitivity of both CESM and MR imaging for depicting the index cancer was 95 % for both modalities. In ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis, AUC (Area Under the Curve) was 0.93 (%95 CI:0.870-0.977) for CESM and 0.94 (%95 CI:0.882-0.982) for MR Imaging. There was no statistically significant difference in AUC values between CESM and MR Imaging ( $p=0.332$ ;  $p>0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** The diagnostic performance of CESM is similar when compared to MR imaging in the detection of index cancers in patients with BI-RADS 4 and 5 lesions. CESM may be used as a confidential diagnostic tool in this regard.

**KEYWORDS:** Contrast-enhanced mammography, Spectral mammography, Digital mammography, Breast MRI, Breast cancer.

**Geliş Tarihi / Received:** 23.02.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.07.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Doç. Dr. Ahmet VURAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

**E-mail:** vuralahmet@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-3413-9428, 0000-0003-1009-973X, 0000-0003-4719-5549

**Etik Kurul / Ethical Committee:** (Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (10.06.2021- 2021/67 ).



## INTRODUCTION

Mammography (MG) is the standard technique both for screening and diagnostic purposes in the early detection of breast cancer which also reduces mortality rates (1). However, well-known limitations of MG due to reduced contrast between tumor and dense fibro glandular tissues lead to additional imaging modalities to increase sensitivity (2). Dynamic contrast-enhanced MR Imaging for breast cancer evaluation has emerged as the most sensitive technique in breast cancer detection (3). Beyond this, MR Imaging has the advantage of lesion characterization by demonstrating excellent morphologic detail with its highest soft tissue resolution compared to other breast imaging modalities and contrast enhancement characteristics (4). Nevertheless, the specificity of MR Imaging is lower than MG (5). In addition, it still has limitations due to being an expensive, uncomfortable, and time-consuming modality (6). Also of concern are the side effects and unknown long-term effects of gadolinium. Therefore, alternative imaging modalities using different contrast agents should be considered. Recently, contrast-enhanced spectral mammography (CESM) came into prominence taking advantage of both MG with radiographic demonstration of lesions and microcalcifications and MR Imaging with contrast enhancement status of the lesions (7 - 9).

The aim of this study was to compare the additional diagnostic performance of CESM and MR Imaging to conventional digital MG regarding the detection of malignant lesions in patients with suspicious breast cancer.

## MATERIAL AND METHODS

### Study Patients

Ninety-two patients who had ACR BI-RADS 4 and 5 lesions at digital MG between February 2015 and November 2018 were included in the study. All patients accepted to undergo CESM, MR Imaging, and consequent core biopsy. CESM and MR Imaging were performed with at least a 48-hour interval to prevent any contrast agent interaction and to provide renal elimination. Core biopsies were performed after CESM and MR Imaging with a 14 or 16-gauge automated tru-cut needle. Patients with breast

implants, a history of allergy to contrast agents, previous breast surgery or receipt of radiation or neoadjuvant chemotherapy for breast malignancy, and pregnant or breastfeeding women were excluded from the study. The mean age of the patients was 51 years (range, 32–76 years).

### Mammography

Full-field digital MG was performed with Senographe DS (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK), at least two standard views as cranio-caudal (CC) and medio-lateral-oblique (MLO) as part of the routine clinical workup.

### CESM

CESM studies were performed with the Senographe DS (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK), a full-field digital MG unit that allows dual-energy exposures. Contrast material was injected intravenously to the patients in the sitting position. Contrast medium (300 mg iodine/mL, 1.5 mL/kg, Xenetix® 300, Guerbet, France) was injected via an automatic injector at a flow rate of 2 ml/s. 2 minutes after contrast medium administration, low and high energy images were acquired with a special software program. Low energy images were obtained with peak kilo-voltage (kVp) values varying between 26-31 kVp and high energy images 45-49 kVp. A kVp and mAs values are automatically determined by the device according to the breast thickness. As positioning, images were taken first in CC and then in MLO projections. Examination of both breasts was completed in approximately 5 minutes. Late images were taken for suspicious lesions at the seventh minute. Subtracted images were obtained with the software program that deleted background parenchymal structures and non-contrast lesions.

### MR Imaging

MR Imaging was performed using a 1,5-T system (Optima MR450w, GE Healthcare) with a dedicated 8-channel breast coil in a prone position. Multiparametric MR images of the breast, including T1 and T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced images, were obtained. The typical MR Imaging parameters that were used are described in detail in **Table 1**. The contrast agent gadoterate meglumine (Dotarem, Guerbet) was automatically

injected at a rate of 2.0 mL/s. The contrast dose (0.1 mmol/kg) was based on the patient's weight. The slice thickness was 2 mm without an intersection gap.

**Table 1:** Imaging Parameters for Breast MR Examination

Parameter	T1-weighted MR Imaging	T2-weighted MR Imaging	DW MR Imaging	DCE MR Imaging
Repetition time (msec)/ Echo time (msec)	8.3/4.7	3200-3500/90-100	7000-8000/80-90	3.9/1.9
Matrix	420x440 mm	204x256	128x128	320x320
Flip angle (degrees)	25	90	90	15
Section thickness (mm)	5	5	2,4	2,4
Field of view (mm)	360	360	320	320
No. of signals acquired	2	2	2	NA
b value (sec/mm <sup>2</sup> )	NA	NA	0/800	NA
Temporal resolution (sec)	NA	NA	NA	60

### Image Interpretation

Anonymised images were sent to a dedicated MG workstation (Seno Iris, GE Healthcare) for MG and CEMM cases and a dedicated MR Imaging workstation (ADW 4.5, GE Healthcare) for MR Imaging cases. All images were reviewed by two radiologists independently (Radiologist A, 19 years of breast imaging experience, and Radiologist B (16 years of breast imaging experience), each reading half of the images. The radiologists were blinded to clinical findings and previous reports but they were aware that the study included only patients with a suspicion of breast cancer. They interpreted the MG, CEMM, and MR images at four different viewing sessions in a random order.

Readers were asked to assess the index lesions. Index lesions were classified as mass lesions, non-mass lesions, and microcalcifications. MG and MR images were interpreted in accordance with the BI-RADS<sup>®</sup> lexicon of the American College of Radiology (ACR) (10). A BI-RADS score was dedicated for each index lesion for MG and MR images. A 7-point scoring system from 1-7 was used to compare the diagnostic performance of each modality indicating BI-RADS scores from 1 to 7 (including 4A, 4B, and 4C). Interpretation and scoring of CEMM images were simulated to the BI-RADS system regarding the morphology and the existence of contrast enhancement of the lesions similar to MG and MR Imaging criteria respectively. Lesions having scores ranging from 1 to 3 (BI-RADS 1-3) were accepted

as benign, and 4-7 (BI-RADS 4-5) were accepted as malignant. The lesion size was measured by each radiologist at the largest dimension. Images and histology results were cross-referenced by the corresponding author. Invasive carcinoma and ductal carcinoma in situ (DCIS) were considered as malignant lesions. Benign and premalignant lesions (e.g. atypical ductal hyperplasia) were defined as nonmalignant lesions.

### Ethical Committee

Our study is a prospective research study and was conducted according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee (Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital) (2021/67).

### Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using the IBM SPSS Statistics 22. Shapiro-Wilk test was used for the convenience of normal distribution of the parameters. Specificity, sensitivity, negative predictive value, and positive predictive value in the diagnosis of index cancer were calculated. Images of cases diagnosed histopathologically as breast cancer were evaluated by a radiologist, and cases rated as 4 or higher on a 7-point scale were considered true positive diagnosis. Cases rated as 3 or less on the same scale were accepted as true negative diagnosis. Binormal receiver operating characteristic curves for maximum probability were estimated to evaluate the diagnostic performance of radiologists in the four image display settings, and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was used as a summary performance index. All p-values were two-sided, and a p-value less than 0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

## RESULTS

### Histopathological Outcome

In 92 patients, 98 index lesions were detected, including bilateral lesions in 6 patients. In histopathological analysis, 56 of the lesions were benign (56/98, 57%), and 42 of the lesions were malignant (42/98, 43%). Histopathological subtypes of the lesions were demonstrated in **Table 2**.

**Table 2:** Histopathological subtypes of benign and malignant lesions

Benign lesions	n (56)	Malignant lesions	n (42)
Adenosis/fibrosis	33	Infiltrative ductal carcinoma	30
Fibroadenoma	6	In situ ductal carcinoma	6
Focal fibrocystic changes	5	Infiltrative lobular carcinoma	4
Intraductal papilloma	3	Medullary carcinoma	1
Chronic inflammation	3	Mucinous carcinoma	1
Fat necrosis	2		
Apocrine metaplasia	2		
Granulomatous mastitis	2		

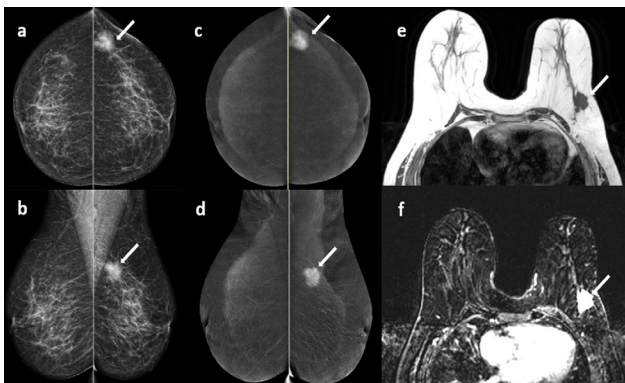
### Lesion Outcome

Fifty-five of the lesions were classified as mass lesions, 18 as non-mass lesions, and 25 as microcalcifications at mammography (**Table 3**).

**Table 3:** Classification of the lesions according to lesion types

Lesion type	n (98)	%
Mass lesion	55	56,1
Non-mass lesion	18	18,4
Microcalcification	25	25,5

All index lesions were detected in both CESH and MR Imaging (**Figure 1**). The range for maximum diameter of the lesions was 3-81 (mean  $23.43 \pm 16.45$ , median 18) for CESH and 3-67 (mean  $20.46 \pm 13.66$ , median 16) for MR Imaging.



**Figure 1:** Images in 42-year-old woman who presented with left breast lump. Bilateral craniocaudal and mediolateraloblique (a,b) mammography show a mass with irregular border in upper outer quadrant of left breast (arrows), which was scored as 6 in mammography (c,d) CESH images show the prominent enhancement in the mass lesion with a score of 7. Patient also underwent contrast-enhanced breast MR imaging to demonstrate the relations with deep structures. T1 weighted MR image (e) showed that a clear space between the lesion and pectoral muscle. Dynamic subtraction MR image (f) shows the marked enhancement of the lesion. The MR imaging score of the lesion was also 7. Invasive ductal carcinoma was diagnosed in histopathological analysis performed with core biopsy.

### Diagnostic performance of CESH and MR Imaging

CESH scored 28 of the lesions (28,6%) as benign and 70 (71,4%) of the lesions were malignant whereas these results were 30 (30,6%) and 68 (69,4%) for MR Imaging examinations, respectively (**Table 4**).

**Table 4:** Lesion characterisation as benign or malignant according to CESH, MR Imaging and histopathological results

Lesion characterisation	CESH	MR Imaging	Histopathology
Benign	28 (28,6)	30 (30,6)	56 (57,1)
Malign	70 (71,4)	68 (69,4)	42 (42,9)

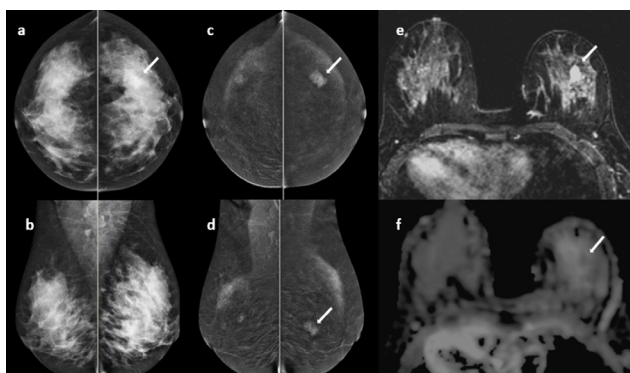
Note.— Numbers in parentheses are percentages

Most of the lesions detected in MG were scored as 4 in MG (63/98), however, most of them were downstaged to benign categories in CESH and MR imaging examinations (**Table 5**). In 24 patients, the lesions scored as malignant both with CESH and MR Imaging, had been proven to have benign results in histopathology (20 of 24 scored as 4 and 4 of 24 scored as 5, with CESH and 22 of 24 scored as 4 and 2 of 24 scored as 5 with MR Imaging). Additionally, CESH scored 6 patients and MR Imaging scored 4 patients as malignant which were histopathologically benign (**Figure 2**). There were no patients scored as 6 or 7 with CESH and MR Imaging and had benign results histopathologically. The sensitivity of both CESH and MR Imaging for depicting the index cancer was 95 % for both modalities (40/42 of index cancer) (**Table 6**). In two patients who had microcalcifications at MG, CESH and MR Imaging failed to show DCIS and scored as 3 in both contrast-enhanced modalities (**Figure 3**).

**Table 5:** BI-RADS score of the lesions regarding MG, CESH and MR Imaging

Score	MG	CESH	MR Imaging
1 (1)	-	-	-
2 (2)	-	1 (1)	6 (6,1)
3 (3)	-	27 (27,6)	24 (24,5)
4 (4A)	63 (64,3)	29 (29,6)	26 (26,5)
5 (4B)	7 (7,2)	9 (9,2)	8 (8,2)
6 (4C)	12 (12,2)	6 (6,1)	7 (7,1)
7 (5)	16 (16,3)	26 (26,5)	27 (27,6)

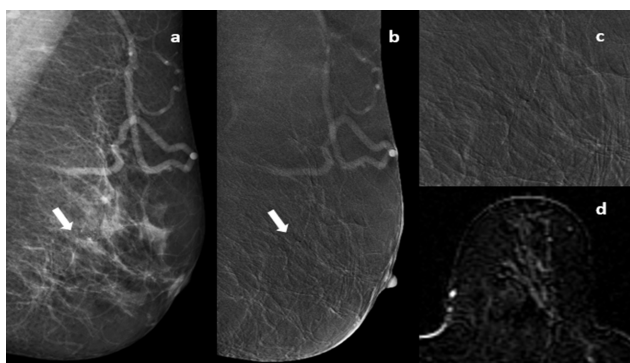
Note.— Numbers in parentheses are percentage



**Figure 2:** Images in 44-year-old woman who attended for routine follow-up. Bilateral craniocaudal and mediolateraloblique (a,b) mammography show an ill-defined mass in dense breast parenchyma (arrows) in lower outer quadrant of left breast (arrows), which was scored as 5. CESTM (c,d) images clearly show the lesion with irregular borders and prominent enhancement with a score of 6. Dynamic subtraction MR image (e) demonstrates also marked enhancement in the lesion. Diffusion weighted image (f) shows a mild restricted diffusion. The MR imaging score of the lesion was also 6. Fibroadenoma was diagnosed in histopathological analysis performed with core biopsy.

**Table 6:** Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value and accuracy levels for CESTM and MR Imaging.

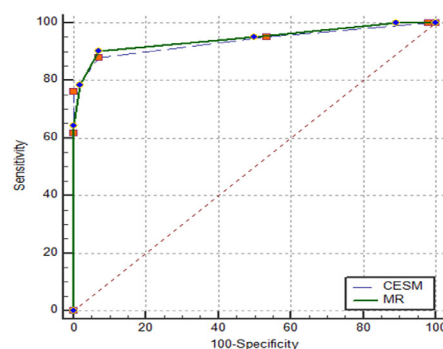
<b>CESTM score</b>	≥4	95,2	46,4	57,1	92,8	67,3
	≥5	88,1	92,9	90,2	91,2	90,8
	≥6	76,2	100,0	100,0	84,8	89,8
	≥7	61,9	100,0	100,0	77,8	83,7
<b>MR Imaging score</b>	≥4	95,2	50,0	58,8	93,3	69,3
	≥5	90,5	92,9	90,5	92,9	91,8
	≥6	78,6	100,0	100,0	85,9	89,8
	≥7	64,3	100,0	100,0	78,9	84,7



**Figure 3:** Images in 51-year-old woman who attended for routine follow-up. Left mediolateraloblique (a) mammography shows amorphous-grouped microcalcifications (arrow) in upper part of left breast, which was scored as 4. Subtracted CESTM (b) image shows no prominent enhancement, the score was 3. Dynamic subtraction MR image (c) demonstrates also no enhancement in the same location. The MR imaging score of the lesion was also 3. Low-grade DCIS was diagnosed in histopathological analysis with stereotactic core needle biopsy.

When lesions were accepted as malignant with a score of 4 or more, both CESTM and MR Imaging had high sensitivity and negative predictive value (NPV) (95,2% and 92,8% for CESTM and 95,2 and 93,3 for MR Imaging respectively). When the lesions were accepted as malignant with a score of 5 or more, CESTM and MR Imaging

had still high sensitivity and NPV levels (88,1% and 91,2% for CESTM and 90,5 and 92,9 for MR Imaging), however specificity, PPV, and accuracy were significantly improved (from 46,4% to 92,9 %, from 57,1% to 90,2% and from 67,3% to 90,8% for CESTM and from 50% to 92,9%, from 58,8% to 90,5% and 69,3% to 91,8 for MR Imaging respectively). In ROC analysis AUC was 0.93 (%95 CI:0.870-0.977) for CESTM and 0.94 (%95 CI:0.882-0.982) for MR Imaging (**Figure 4**). There was no statistically significant difference in AUC values (**Table 7**) between CESTM and MR Imaging ( $p=0.332$ ;  $p>0.05$ ).



**Figure 4:** ROC curves for CESTM and MR Imaging scores.

**Table 7:** The comparison of AUC results between CESTM and MR Imaging

	AUC	SE	95% Confidence Interval	p
CESTM	0,938	0,028	0,870 to 0,977	0,332
MR Imaging	0,947	0,025	0,882 to 0,982	

There were no major reactions to the intravenous iodinated or gadolinium-based contrast agents during and after CESTM and MR Imaging examinations, respectively.

## DISCUSSION

Our results showed that; the sensitivity and NPV of both CESTM and MR Imaging for depicting the index cancer were very high for both modalities in patients with BI-RADS 4 and 5 lesions. Each modality identified 40/42 index cancer (95,2%). This result is comparable to the results reported in previous studies (11 - 13). Jochelson et al. (2013) reported a sensitivity of 96% both for CESTM and MR Imaging which depicted 50/52 of index lesions (11). Another study including 178 patients with breast cancer indicated sensitivity levels for the detection of index lesions were 94% and 95% for CESTM and MR Imaging, respec-

ctively (12). In our study, two patients with suspect microcalcifications at MG were missed by CEM and MR Imaging since there was no prominent enhancement in both modalities. The final diagnosis of these lesions was low-grade DCIS in histopathological analysis. Fallenberg et al claimed that CEM may catch the DCIS cases which MR Imaging missed because of the contrast uptake mechanism of the DCIS which is less from neoangiogenesis but mostly by diffusion (14). The time delay of imaging after IV contrast administration between CEM and MR Imaging may explain this difference according to this report. However, in that study including 80 index cancers, authors reported only one case of DCIS missed by MR Imaging. Similarly, in another study, which included 81 malignant lesions, MR Imaging missed 6 cases of DCIS, but they did not explain if there were any missed cases with CEM and they interpreted CEM images with associating tomosynthesis images (15).

Other diagnostic performance rates regarding specificity and accuracy were moderate in our study (46,4%, 67,3 % for CEM, and 50%, 69,3% for MR Imaging, respectively). However, these values were higher when we used the score of 5 (corresponding to BI-RADS 4B) or more as a cut-off for both modalities (92,9%, 90,8%; 92,9%, 91,8% for CEM and MR Imaging, respectively). However, minimal loss was observed in sensitivity levels in CEM (95,2% to 88,1%) and MR Imaging (95,2% to 90,5%) in that case. Xing et al investigated 263 suspected breast lesions in 235 patients and reported comparable results regarding specificity and accuracy for CEM and MR Imaging which were 81%, 89,5% vs 80,2%, 71,7%, respectively (16). CEM has emerged as a promising tool to detect breast cancer with a higher specificity than MR Imaging, although specificity for CEM was slightly lower in our study in contrast to the literature. A recent meta-analysis showed that there were 13 publications investigating the diagnostic performance of CEM with a comparison of MR Imaging which identified the pooled specificity of CEM and MR Imaging were 0.66 and 0.52 with a range of 11-94% and 1-78% respectively (17). Some of these studies were retrospective while some were prospective in nature. Also, there were differences in the inclusion criteria of patients and the included lesions. Some studies inclu-

ded patients with newly diagnosed breast cancer while some of them investigated suspicious lesions for breast cancer similar to our study (18 - 20). This may explain the differences in diagnostic performance of these papers. Furthermore, it is well known that low specificity levels originate mostly from false positive rates which leads to unnecessary further procedures. Our PPV levels were 57,1% and 58,8 for CEM and MR Imaging while accuracy was 67,3% and 69,3% for CEM and MR Imaging respectively when the score of  $\geq 4$  (BI-RADS 4A) was used as a cut-off. We achieved 90% and above values for PPV and accuracy levels when the score of  $\geq 5$  (BI-RADS 4B) was used as a cut-off. This may be interpreted as when categorizing lesions in BI-RADS 4A, which needs histopathological analysis, every center may consider their own results for sensitivity and other performance rates to ensure a balance between over and underdiagnosis. The false positive cases of CEM (30/56) and MR Imaging (28/56) mostly originated from enhancing fibrocystic or inflammatory changes of the breast which mimicked malignant lesions in both contrast-enhanced studies. This may indicate similar behavior of contrast materials in breast tissues whether they are iodinated contrast media or gadolinium chelates. In our study, a scoring system was used to demonstrate the diagnostic values of CEM and MR Imaging regarding BI-RADS categories. This scoring system was used in a prior study, but the results of diagnostic performance per each score have not been reported (15).

The characterization of the lesions as mass lesions, non-mass lesions, and microcalcifications showed that there was no statistical significance in AUC levels between CEM and MR Imaging in each group. However, the AUC was highest for both modalities in mass lesions (0,99 for CEM and MR Imaging), followed by non-mass lesions and microcalcifications (0,94 and 0,99; 0,80 and 0,83 for CEM and MR Imaging respectively). This result showed that CEM is similar to MR Imaging to detect breast cancer presenting as non-mass lesions like asymmetries or architectural distortions and cancers presenting only with microcalcifications.

Our study has some limitations. First, we include only BI-RADS 4 and 5 lesions, since ethical reasons prevent us from obtaining CEM for be-

nign lesions as it is a contrast-enhanced study using ionizing radiation. Further studies would be performed for suspected cases of breast cancer who had first CESM examination instead of MG which will show the exact diagnostic values of CESM. Second, this study was constructed only to detect index cancers, but multifocal lesions would be included in the study. Since our study included only index cancers and was limited to BI-RADS 4 and 5 lesions, the number of subjects was small. Studies with larger numbers of subjects and including multifocal lesions will provide useful additional information.

In line with this study, it has been shown in the literature that CESM is equal to MR Imaging regarding diagnostic performance in detecting breast cancer. Knowing the advantages and challenges, radiologists may prefer to perform CESM instead of MR Imaging in selected cases. Beyond the major limitations of CESM like probable allergic reactions due to administration of iodinated contrast material, it has also the limitation of demonstrating axillary regions, the lesions located deep in the breast or the relations of these lesions to pectoral muscle and thoracic wall. The patients imaged with CESM may have a careful axillary imaging with ultrasound or if there is a suspect of deep lesions, further imaging studies should be applied.

In summary, our results suggest that CESM can accurately detect index cancers in patients with BI-RADS 4 and 5 lesions. In this regard, the diagnostic performance of CESM is similar when compared to MR Imaging.

## REFERENCES

1. Tabar L, Vitak B, Chen TH et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*.2011;260:658–63.
2. Cozzi A, Magni V, Zanardo M, Schiaffino S, Sardanelli F. Contrast-enhanced mammography: a systematic review and meta-analysis of diagnostic performance. *Radiology*. 2022;302:568-81.
3. Shahraki Z, Ghaffari M, Nakhaie Moghadam M, et al. Preoperative evaluation of breast cancer: Contrast-enhanced mammography versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging: A systematic review and meta-analysis. *Breast Dis*. 2022;41:303-15.
4. Kim JJ, Kim JY, Suh HB, et al. Characterization of breast cancer subtypes based on quantitative assessment of intratumoral heterogeneity using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2022;32: 822–33.
5. Gelardi F, Ragaini EM, Sollini M, et al. Contrast-Enhanced Mammography versus Breast Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnosics*. 2022;12:1890.
6. Milon A, Wahab CA, Kermarrec E, Bekhouche A, Taourel P, Thomassin-Naggara I. Breast MRI: Is Faster Better? *AJR Am J Roentgenol*. 2019;111:1-14.
7. Dromain C, Balleyguier C, Muller S, et al. Evaluation of tumor angiogenesis of breast carcinoma using contrast-enhanced digital mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:528-37.
8. Lobbes MB, Smidt ML, Houwers J, Tjan-Heijnen VC, Wildberger JE. Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications. *Clin Radiol*. 2013;68:935-44.
9. Zuley ML, Bandos AI, Abrams GS, et al. Contrast Enhanced Digital Mammography (CEDM) Helps to Safely Reduce Benign Breast Biopsies for Low to Moderately Suspicious Soft Tissue Lesions. *Acad Radiol*. 2020;27:969-76.
10. International Atomic Energy Agency. International Action Plan for the Radiological Protection of Patients. <https://www-ns.iaea.org/downloads/rw/radiation-safety/PatientProtActionPlangov2002-36gc46-12.pdf> , Date of access: 15.01.2023.
11. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital Mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology*. 2013;266:743-51.
12. Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, et al. Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI – clinical performance in a multi-reader evaluation. *Eur Radiol*. 2017;27:2752-64.
13. Lee-Felker SA, Tekchandani L, Thomas M, et al. Newly Diagnosed Breast Cancer: Comparison of Contrast-enhanced Spectral Mammography and Breast MR Imaging in the Evaluation of Extent of Disease. *Radiology*. 2017;285:389-400.
14. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *Eur Radiol*. 2014;24:256-64.
15. Chou CP, Lewin JM, Chiang CL, et al. Clinical evaluation of contrast-enhanced digital mammography and contrast enhanced tomosynthesis--Comparison to contrast-enhanced breast MRI. *Eur J Radiol*. 2015;84:2501-8.
16. Xing D, Lv Y, Sun B, et al. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Comparison to Magnetic Resonance Imaging in Breast Lesions. *J Comput Assist Tomogr*. 2019;43:245-51.
17. Xiang W, Rao H, Zhou L. A meta-analysis of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI in the diagnosis of breast cancer. *Thorac Cancer*. 2020;11: 1423-32.

**18.** Daniaux M, Gruber L, De Zordo T, et al. Preoperative staging by multimodal imaging in newly diagnosed breast cancer: Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography compared to conventional mammography, ultrasound, and MRI. *Eur J Radiol.* 2023;163:e110838.

**19.** Rudnicki W, Piegza T, Rozum-Liszewska N, et al. The effectiveness of contrast-enhanced spectral mammography and magnetic resonance imaging in dense breasts. *Pol J Radiol.* 2021;86:159-64.

**20.** Steinhof-Radwańska K, Lorek A, Holecki M, et al. Multifocality and Multicentrality in Breast Cancer: Comparison of the Efficiency of Mammography, Contrast-Enhanced Spectral Mammography, and Magnetic Resonance Imaging in a Group of Patients with Primarily Operable Breast Cancer. *Curr Oncol.* 2021;28:4016-30.

# KRONİK BEL AĞRILI HASTALARDA AĞRI ŞİDDETİ İLE İLİŞKİLİ EMOSYONEL VE DAVRANIŞSAL FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

## DETERMINATION OF EMOTIONAL AND BEHAVIORAL FACTORS ASSOCIATED WITH PAIN SEVERITY IN PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN

Mehmet DURAY, Merve KARAPINAR

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

### ÖZET

**AMAÇ:** Çalışmamızın amacı, kronik bel ağrısı olan hastaların emosyonel ve davranışsal faktörlerin hastaların ağrı şiddetini ne ölçüde etkilediğini belirlemektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Kesitsel tipteki araştırmamıza kronik bel ağrısı olan yüz yetmiş-sekiz hasta dahil edildi. Birincil değerlendirme parametrelerimiz dinlenme ve aktivite sırasındaki ağrı şiddetini değerlendiren Görsel Analgol Sklası (GAS<sub>dinlenme</sub>, GAS<sub>aktivite</sub>) idi. İkincil değerlendirme parametrelerimiz ise Ağrı İnançları Anketi (AİA), Ağrıyla Başa Çıkma Ölçeği (ABÇÖ) ve Korku-Kaçınma İnançları Anketidir (KKİA).

**BULGULAR:** Hastaların Ağrı İnançları Anketi puanları arttıkça, dinlenme (GAS<sub>dinlenme</sub>) ve aktivite (GAS<sub>aktivite</sub>) sırasında ağrı şiddetleri azaldı ( $p < 0,05$ ). GAS<sub>dinlenme</sub> ile ABÇÖ'nin sadece Tıbbi Çare Arama alt parametresi arasında ( $p = 0,008$ ), GAS<sub>aktivite</sub> ile ABÇÖ'nin sadece Çaresizlik altparametresi arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon vardı ( $p < 0,05$ ). GAS<sub>aktivite</sub> ve GAS<sub>dinlenme</sub> ile KKİA puanları arasında pozitif ve anlamlı ilişkili olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Regresyon analizi sonuçları, ağrı ile ilgili psikolojik inançların GAS<sub>dinlenme</sub> ( $p = 0,014$ ) ve GAS<sub>aktivite</sub> ( $p = 0,006$ )'nin temel belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Ağrı ile ilgili organik inançlar, GAS<sub>dinlenme</sub> ( $p = 0,019$ ) ve GAS<sub>aktivite</sub> ( $p = 0,031$ ) üzerinde anlamlı ancak daha düşük etkiye sahip olduğu gözlemlendi. İstirahat halinde ağrı için ilaç almanın GAS puanlarını düşürmede anlamlı etkisi olduğu görüldü ( $p = 0,024$ ).

**SONUÇ:** Ağrı ile ilişkili olumsuz inançların yönetimindeki yetersizlikler, istirahatte bile ağrının şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır. Ancak ağrı için geliştirilen tıbbi tedaviler dışında ne korkudan kaçınma davranışı ne de ağrı ile başa çıkma stratejileri ağrı şiddetini azaltmamaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Bel ağrısı, İnançlar, Başa çıkma stratejileri, Korkudan kaçınma, Psikososyal faktörler.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The primary aim of the study was to determine which emotional and behavioral factors affect the pain severity and to what extent in patients with chronic low back pain (LBP).

**MATERIAL AND METHODS:** One hundred and seventy-eight patients with LBP participated in the cross-sectional study. The primary outcome was the Visual Analog Scale (VAS) evaluated the pain severity during rest (VAS<sub>rest</sub>) and activity (VAS<sub>act</sub>). Secondary outcomes included the Pain Beliefs Questionnaire (PBQ), The Pain Coping Questionnaire (PCQ) and The Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ).

**RESULTS:** While PBQ scores increased, VAS<sub>rest</sub> and VAS<sub>act</sub> scores decreased significantly ( $p < 0.05$ ). There was a positive and significant correlation between VAS<sub>rest</sub> and only Medical Remedies Subparameter of PCQ ( $p = 0.008$ ), and between VAS<sub>act</sub> and only Helpless Subparameter of PCQ ( $p < 0.05$ ). VAS<sub>rest</sub> and VAS<sub>act</sub> had positive and significant associations with FABQ scores ( $p < 0.05$ ). The results of the regression analysis showed that pain-related psychologic beliefs are the main determinants of VAS<sub>rest</sub> ( $p = 0.014$ ) and VAS<sub>act</sub> ( $p = 0.006$ ). Pain related organic beliefs had a significant but lower effect on VAS<sub>rest</sub> ( $p = 0.019$ ) and VAS<sub>act</sub> ( $p = 0.031$ ). It was observed that seeking a medical remedy for pain at rest had a significant effect on reducing the VAS scores ( $p = 0.024$ ).

**CONCLUSIONS:** Inadequacies in the management of negative beliefs associated with pain contribute to the exacerbation of pain even at rest. However, neither fear avoidance behavior nor coping strategies except medical remedies developed for pain at rest do not reduce pain severity.

**KEYWORDS:** Low back pain, Beliefs, Coping strategies, Fear avoidance, Psychosocial factors.

**Geliş Tarihi / Received:** 03.04.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.07.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr.Üyesi Merve KARAPINAR

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

**E-mail:** mervekarapinar1306@gmail.com

**Orcid No (Sirasıyla):** 0000-0002-3764-215X, 0000-0003-2751-5744

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Süleyman Demirel Üniversitesi Etik Kurulu (2867572-050.01.04/196254).



## INTRODUCTION

Low back pain (LBP), which imposes a heavy economic and social burden, is one of the major disabling health problems. It is reported that 70-85% of people experience LBP pain at least once in their life and 20% of patients complain of persistent LBP (1). The International Association for the Study of Pain (IASP) defined pain as "An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage" (2). As can be understood from the definition of IASP, although pain is a response to tissue damage, it is always a subjective, sensory, and emotional experience (3). However, chronicity of pain causes deleterious emotional and behavioral consequences (4). Therefore, in the evaluation of chronic LBP, patients should be evaluated from a biopsychosocial perspective by moving away from traditional approaches to assessing acute pain (5, 6).

The Biopsychosocial Model focuses on the complex interaction of biological, emotional, behavioural and social factors. The model presented the most accepted hypotheses for asymptomatic individuals to have severe structural abnormalities and for patients with severe pain having no defined organic pathology (3 - 5). Since the basic assumption is that beliefs and behaviours about LBP affect pain severity and are affected by it, the Biopsychosocial Model mainly examines pain-related beliefs, strategies for coping with pain, and how pain affects activities (4 - 7). Notwithstanding substantial body of evidence about strong association between chronic LBP and psychological factors, the psychosocial dimension of pain does not receive sufficient attention by researchers (6-8). Negative beliefs toward pain are predisposing factors for recurrence of pain (1). The approaches focused on the psychological dimension of pain define pain-related beliefs as "fundamental truths governing behavior" (2). According to these approaches, a mental representation of a symptom that is experienced or about which negative information is obtained, is created. This representation has components such as the identity of the pain in the mind, the causes of the pain, how the organism works in

the presence of pain, the negativities that the pain can cause and the manageability of the pain. As mental representation of pain may exist even before the pain experiences, pain related beliefs, and coping strategies and behaviors developed as a result of beliefs should be among the main predictors of pain (6).

Chronic LBP resulted in negative beliefs and thoughts may cause the patients to develop coping maladaptive strategies (4). While active and positive coping strategies allow to perform daily function in spite of pain, passive and maladaptive strategies lead to withdrawal like avoidance behaviour are related to greater pain (3). If patients with chronic LBP do not use active coping strategies in pain management, they may feel helpless, need medication or seek social support. Furthermore, the patients with LBP start to avoid movements that they think cause pain over time (9). The development of fear avoidance behavior depended on erroneous/unhelpful beliefs and anxiety about pain may decrease the success of rehabilitation and increase the severity of pain (4). Although the close relationship between pain and non-organic factors has been emphasized for a long time, the emotional and behavioral factors associated with pain severity in patients with chronic LBP have not been clearly explained. The primary objective of the study was to determine which emotional and behavioral factors affect the pain severity and to what extent in patients with LBP.

## MATERIAL AND METHODS

Current research is a cross-sectional clinical trial conducted from January 2022 to April 2022. The sample size calculation was estimated with G\*Power 3.1.6.6 for Mac OS (G\*Power from the University of Dusseldorf, Germany). In the sample size analysis, Touche et al. (10) study was taken as a reference. As a result of the power analysis, with Type-I error rates of 0.005 and %95 power, it was predicted that at least 178 people should participate in this study.

**Participants** One hundred and seventy eight patients (69 females, 109 males), having LBP, were included to the study. To be included in the study, patients aged 20-55 years had to

suffer non-specific low back pain for at least 3 months. Patients undergoing lumbar or lower extremity surgery, having acute back pain, suspected or confirmed psychiatric, orthopedic, or any neurological disease, lumbar radiculopathy and disc herniation and pregnant women were excluded. Each participant signed the informed-consent form.

**Assessment Methods** After a researcher informed the participants about the study, the demographics and clinical data of the participants were recorded in a form. The same physiotherapist utilized followed assessment tools to determine emotional and behavioral factors associated with the pain characteristic.

**Visual Analog Scale (VAS)** was used to evaluate the severity of LBP felt by the participants during rest and activity. VAS is a scale between 0 and 10, where 0 represents no pain and 10 represents pain as bad as it can be. Patients are asked to mark their pain severity on a 10-centimeter line. The pain severity is determined by measuring the distance from the marked point to the "0" point with a tape measure (11).

**The Pain Beliefs Questionnaire (PBQ)** developed by Edwards et al. (12) evaluates the beliefs about the cause and treatment of pain. PBQ is a 6-point Likert scale (6: always; 1: never) consisting of 12 items. It has two subscales including organic (8 items) and psychological (4 items) beliefs. While the Organic Belief subscale (PBQ-O) reflects that the pain is largely of organic origin, the Psychological Belief subscale (PBQ-P) shows that the experience of pain is under the influence of psychological factors (13). High scores signify high pain belief for both subscales and Berk et al. (14) validated the Turkish version of the questionnaire.

**The Pain Coping Questionnaire (PCQ)** developed by Kleinke et al. (15) was adapted to Turkish by Karaca et al. PCQ assesses pain-specific emotional and behavioral patterns. The questionnaire consists of 29 items in which patients rate their agreement with each statement on a 4-point Likert scale (0= never, 3=very often). A higher score indicates stronger pain coping. There are four subscales within the PCQ; self-management (PCQ-SM)

(maximum score of 36), helplessness (PCQ-H) (maximum score of 24), social support (PCQ-SS) (maximum score of 24), and medical remedies (PCQ-MR) (maximum score of 27) (16, 17).

**The Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ)** is a self-reported questionnaire consisting of 16 questions. The questionnaire developed by Waddell consists of two subscales, physical activity (FABQ-PA) and work (FABQ-W) (18). The physical activity subscale contains 5 questions and the work subscale contains 11 questions. Each item is scored between 0-6. A score of "0" means "strongly disagree", while a score of "6" is interpreted as "totally agree". A total score approaching "0" indicates a decrease in fear-avoidance behavior. Özcan et al. (19) carried out. The Turkish validity and reliability of the questionnaire.

#### **Ethical Committee**

The trial protocol has been approved by the Ethics and Human Research Committee of Suleyman Demirel University (72867572-050.01.04-196254) and registered on ClinicalTrials.gov (NCT05232747). The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration.

#### **Statistical Analysis**

Data obtained in the study were analyzed statistically using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 21.00) for Windows software (SPSS Inc., IBM Corporation in NY). Descriptive statistics were used to show the participants' characteristics. Continuous variables were expressed as means (and standard deviations), and as medians (minimum and maximum values). Shapiro-Wilk Test evaluated all continuous variables for normality. As parametric test assumptions were not met, the relationship between pain characteristics (pain severity during rest and activity, pain duration) and independent variables was examined using Spearman Correlation Analysis. As a result of the correlation analysis, regression models were created to determine the effect level of the variables, which were determined to have a significant correlation with the pain severity during rest and activity. A total of five variables were included in both created models, and multiple regression analysis was used

to determine the effects of the models on pain severity during rest and activity, respectively. The statistical level of significance was set at  $p < 0.05$ .

**RESULTS**

A sample of 178 volunteers (69 males and 109 females) completed the study. It was observed that while the mean score of VAS during rest was  $4.81 \pm 1.88$ , the pain severity score increased to  $6.35 \pm 2.09$  on average with activity. Participants suffered from LBP for an average of  $44.75 \pm 57.55$  months. Demographics and clinical characteristics of participants were given in (Table 1).

**Table 1:** Characteristics of participants and clinical findings

		n (%)
<b>Gender*</b>	Male/Female (%)	69/109 (38.8/61.2)
<b>Diagnosis*</b>	Mechanical LBP/ Disc herniation (%)	134/44 (73.3/24.7)
<b>Smoking*</b>	+/- (%)	118/60 (66.3/33.7)
<b>Alcohol Consumption*</b>	+/- (%)	29/149 (16.3/83.7)
<b>Exercise Habit*</b>	+/- (%)	121/57 (68.0/32.0)
<b>Medication for Pain Management*</b>	+/- (%)	144/34 (80.9/19.1)
<b>Mean ± SD (min-max)</b>		
<b>Age (years) †</b>		35.47±10.84 (20-55)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) †</b>		26.37±3.14 (19.84-34.67)
<b>VAS<sub>rest</sub> †</b>		4.81±1.88 (1-10)
<b>VAS<sub>activity</sub> †</b>		6.35±2.09 (2-10)
<b>Pain Duration (month)</b>		44.75±57.55 (3-360)
<b>PBQ</b>	PBQ-O †	3.06±0.65 (1.25-4.50)
	PBQ-P †	2.55±0.84 (1.00-4.75)
<b>PCQ</b>	PCQ-SM †	15.64±5.85 (1-29)
	PCQ-H †	10.20±3.75 (1-19)
	PCQ-SS †	10.97±4.76 (0-24)
	PCQ-MR †	10.16±4.02 (1-23)
<b>FABQ</b>	FABQ-P †	15.83±5.39 (0-24)
	FABQ-W †	25.59±11.21 (0-50)

BMI: Body Mass Index; PBQ: Pain Beliefs Questionnaire; PCQ: Pain Coping Questionnaire; FABQ: Fear Avoidance Beliefs Questionnaire, O-Organic, P: Psychologic, SM: Self-Management, H: Helplessness, SS: Social Support, MR: Medical Remedies, PA: Physical Activity, W: Work

\*expressed as mode (100%)

†: expressed as mean±standart deviation (minumum-maximum values)

A Spearman’s rho correlation revealed a negative and significant association between VAS<sub>rest</sub> and VAS<sub>act</sub>, and both sub-parameters of PBQ. Analysis of the relationship between pain severity and pain-specific emotional and behavioral patterns showed that while there was a positive and significant correlation between VAS<sub>rest</sub> and only PCQ-MR, VAS<sub>act</sub> had only a positive and significant correlation with PCQ-H. Both VAS<sub>rest</sub> and VAS<sub>act</sub> scores showed a positive and significant correlation with sub-parameters of FABQ (Table 2). While pain duration had a ne-

gative and significant association with scores of PBQ-P items, a positive and significant correlation was found between pain duration, and PCQ-MR, and both sub-parameters (Physical activity and Work) of FABQ as shown in Table 2.

**Table 2:** Correlation between pain characteristics and behavioral-emotional factors

Variables	VAS <sub>rest</sub>		VAS <sub>act</sub>		Pain Duration		
	r	p	r	p	r	p	
PBQ	PBQ-O	-0.216**	0.004	-0.216**	0.004	-0.319	0.065
	PBQ-P	-0.282**	0.000	-0.301**	0.000	-0.302**	0.000
PCQ	PCQ-SM	-0.044	0.561	-0.031	0.683	0.099	0.188
	PCQ-H	0.140	0.062	0.168*	0.025	0.102	0.175
	PCQ-SS	0.106	0.159	0.109	0.146	0.101	0.180
	PCQ-MR	0.199**	0.008	0.210	0.005	0.164*	0.029
FABQ	FABQ-PA	0.260**	0.000	0.284**	0.000	0.339**	0.000
	FABQ-W	0.171*	0.022	0.163*	0.030	0.160*	0.033

VAS<sub>rest</sub>: VAS during resting; VAS<sub>act</sub>: VAS during activity; PBQ: Pain Beliefs Questionnaire; PCQ: Pain Coping Questionnaire; FABQ: Fear Avoidance Beliefs Questionnaire, O-Organic, P: Psychologic, SM: Self-Management, H: Helplessness, SS: Social Support, MR: Medical Remedies, PA: Physical Activity, W: Work

Five variables related to VAS<sub>rest</sub> were entered into the model containing variables for PBQ-O, PBQ-P, PCQ-MR, FABQ-PA, and FABQ-W. The model described a total of 16.7% of pain severity at rest. Those that made a statistically significant contribution to VAS<sub>rest</sub> were PBQ-O ( $p=0.019$ ), PBQ-P ( $p=0.014$ ), and PCQ-MR ( $p=0.024$ ), respectively (Table 3). After the correlation analysis (see Table 2), PBQ-O, PBQ-P, PCQ-H, FABQ-PA, and FABQ-W were retained in the main hierarchical model for VAS<sub>act</sub>. The R<sup>2</sup> value in the model was 16.3%. The main predictors for VAS<sub>act</sub> were the organic ( $p=0.031$ ) and psychological ( $p=0.006$ ) components of pain belief. It was determined that FCQ-MR and FABQ results did not contribute significantly to the model and were not critical determinants (Table 3).

**Table 3:** Main models predicting pain severity during rest and activity

Predictor Variables for VAS <sub>rest</sub>	B	SE	t	p	Odds ratio	R <sup>2</sup>	p
95% CI							
PBQ-O	-0.510	0.214	-2.377	0.019	(-0.933)-(-0.086)		
PBQ-P	-0.426	0.171	-2.494	0.014	(-0.763)-(-0.089)		
PCQ-MR	0.083	0.036	2.276	0.024	0.011-0.154	0.167	0.001
FABQ-PA	0.021	0.028	0.737	0.462	(-0.034)-(-0.075)		
FABQ-W	0.014	0.013	1.067	0.288	(-0.012)-(-0.040)		
Predictor Variables for VAS <sub>act</sub>	B	SE	t	p	Odds ratio	R <sup>2</sup>	p
PBQ-O	-0.524	0.241	-2.175	0.031	(-0.999)-(-0.048)		
PBQ-P	-0.524	0.190	-2.757	0.006	(-0.899)-(-0.149)		
PCQ-H	0.075	0.044	1.720	0.087	0.011-0.161	0.163	0.001
FABQ-PA	0.032	0.031	1.011	0.313	(-0.030)-0.093		
FABQ-W	0.014	0.015	0.950	0.343	(-0.015)-0.043		

B: Unstandardized Beta; SE: Standard Error; CI: Confidence Interval VAS<sub>rest</sub>: VAS during resting; VAS<sub>act</sub>: VAS during activity; PBQ-O: Pain Beliefs Questionnaire- Organic Subparameter; PBQ-P: Pain Beliefs Questionnaire- Psychologic Subparameter; PCQ-MR: Pain Coping Questionnaire- Medical Remedies Subparameter; PCQ-H: Pain Coping Questionnaire- Helplessness Subparameter; FABQ-PA: Fear Avoidance Beliefs Questionnaire- Physical Activity Subparameter; FABQ-W: Fear Avoidance Beliefs Questionnaire- Work Subparameter

## DISCUSSION

The current study demonstrated that pain severity during rest and activity had a significant relationship with pain-related beliefs, coping strategies, and fear avoidance behavior in patients with LBP. Multiple regression analysis also revealed that organic and psychological beliefs associated with pain were the main determinants of pain severity during both rest and activity. Choosing medical remedies as a coping strategy was also found to contribute significantly to the management of pain severity at rest. Additionally, the coping strategies developed did not have a significant effect on reducing the pain severity during activity.

Our literature review highlighted a continuing need to understand the psychosocial factors influencing LBP severity. A substantial body of research has generally focused on the relationship between pain and functional limitation, or activity limitation after pain, or poor expectation for recovery (expectations) (2, 5, 7, 20). While even the psychosocial aspect of LBP is not fully understood, it is a complete mystery how emotional and behavioral attitudes affect pain severity. However, emotional and behavioral factors possibly co-existing with LBP affect the need to seek healthcare (2). Therefore, the management of chronic LBP, a universal problem associated with severe deterioration in psychosocial status, must be biopsychosocial-based to improve health-related quality of life (9). In the struggle against pain, it is important to consider the meaning attributed to pain, beliefs about pain, and strategies developed to cope with pain (21, 22).

Our study results showed that the main predictors of pain severity were pain-related beliefs rather than strategies for passive or active coping with pain, prevention of pain, and learning pain management. In the early 2000s, Turk et al. (23) stated that weak beliefs about painkillers increase pain intensity as a result of faulty emotional processing, and blamed behavioral and belief systems for the chronicity of pain. The mechanism underlying the increase in pain severity due to poor management of the cognitive process may be the increase in susceptibility to somatization. As a result of failure to control pain-related beliefs in patients with LBP, dys-

function develops in the mesolimbic dopamine system, which controls both pain and pleasure, resulting in somatization which is a major risk factor for LBP (24). While this dysfunction causes the pain to be delayed suppression in the presence of short-term erroneous/unhelpful beliefs and thoughts, having a non-intellectual attitude towards pain can cause hyperalgesia and pain severity to reach much more serious dimensions (25). The results of Yoshimoto et al's study indicated that LBP should be treated as if it were a brain dysfunction, as well as being an organically based musculoskeletal disease (24). In line with our findings and hypotheses of dysfunction developing in the mesolimbic dopamine system, McGorry et al. (20) reported that patients with a longer duration of pain may interpret the pain severity exaggeratedly, and poor expectations and beliefs for recovery may become a self-fulfilling prophecy. Moreover, Hirsch et al. (26) found that patients with strong erroneous beliefs and emotions about LBP had a longer and more costly process for pain rehabilitation, compared to sufferers with more positive cognitions and attitudes.

If the autonomous methods and strategies used by patients to cope with pain cannot depress symptoms, they can be one of the biggest obstacles to rehabilitation success (4). In this regard, Dansie and Turk underlined that it is important for the patient to use an appropriate coping strategy to reduce pain severity within the framework of the biopsychosocial model (5). However, questions such as "Which coping strategy significantly reduces the pain severity?", "Do coping strategies directly inhibit pain or do they change beliefs and emotions about pain?" could not be answered conceptually (9). Although many researchers have investigated which active and passive coping strategies are preferred more after pain, the issue of how effective these strategies are in pain management has not received enough attention (27 - 30). However, we can interpret that pain coping strategies may be effective on the severity of LBP from studies reporting better pain control after cognitive behavioral therapy (4, 22, 29). Contrary to the studies, our findings revealed that no pain coping strategy, other than medical remedies for pain during

rest, had an explanatory efficacy on pain severity at either rest or activity. The results of the correlation analysis suggest that the possible reason for applying Medical remedies is the prolonged duration of pain. As stated by Christie et al. (27), pain coping strategies may reduce pain severity by creating an emotional and cognitive change regarding pain. This hypothesis is consistent with our findings showing that negative beliefs related to pain are the most influential factor on both rest and pain severity.

Thoughts of helplessness and lack of control against the LBP are a prerequisite for fear-avoidance behaviors (1, 4, 20). In addition, a high level of fear-avoidance behavior may be a possible marker of the development and persistence of LBP (9). Yoshimoto et al. (24) concluded that fear-avoidance behavior should be evaluated for the prediction of LBP prognosis in even recruitments. Furthermore, the researchers determined that the physical activity subscore of fear-avoidance behavior had a significant contribution to the occurrence of LBP, but they did not examine the effect of fear-avoidance behavior on pain severity. In another study, which also pointed out that pain severity did not cause a significant difference in terms of fear avoidance symptoms and negative beliefs in patients with LBP, Alaca et al. (9) demonstrated that pain severity during both rest and activity had a significant relationship with pain-related beliefs, similar to our results. Despite the fear-avoidance behavior, the gradual increase in physical activity is a necessity for pain management. As a result of the linear regression analysis, Nava-Bringas et al. (31) expressed that the exacerbation of fear-avoidance behavior is one of the primary factors that increase the level of pain severity and disability. Contrary to these findings, we found that fear-avoidance behavior did not have a significant place in the model we created from the factors related to pain severity during rest and activity. The reason for the differences between the results is possibly that the populations participating in the studies were different in terms of age and sample size. As emphasized by others, our results reinforce data indicating that the main cause of pain severity in patients with LBP is pain-related beliefs

and emotions rather than fear-avoidance behavior (9, 27). The significant correlation between fear-avoidance behavior and pain severity may be due to the much longer pain duration of the volunteers or the negative emotions towards pain leading to fear-avoidance behavior. Some methodological limitations of this study need to be highlighted. First, the majority of participants were women. Gender may be an important factor influencing pain-related emotions and behaviors. On the other hand, the study was planned as a cross-sectional and done on just patients with LBP. A comparison with an age and gender-matched healthy-control group could be included in future longitudinal studies. In summary, emotional and behavioral problems secondary to LBP have a strong association with pain severity. In particular, emotions involving beliefs about LBP seem to have a more dominant role than behavioral choices for pain management. Although fear avoidance behaviors did not have a significant effect on pain severity, the significant association observed between them suggests that pain related beliefs have a primary importance in shaping pain behaviors. Inadequacies in the management of negative beliefs associated with pain level contribute to the exacerbation of pain even at rest.

## REFERENCES

1. Hajihassani A, Rouhani M, Salavati M, et al. The influence of cognitive behavioral therapy on pain, quality of life, and depression in patients receiving physical therapy for chronic low back pain: a systematic review. *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2019;12:167-76.
2. Huysmans E, Leemans L, Beckwée D, et al. The relationship between cognitive and emotional factors and healthcare and medication use in people experiencing pain: a systematic review. *Journal Of Clinical Medicine*. 2020;9:2486.
3. Gorczyca R, Filip R, Walczak E. Psychological aspects of pain. *Ann Agric Environ Med*. 2013;1:23-27.
4. Rolving N, Oestergaard LG, Willert MV. et al. Description and design considerations of a randomized clinical trial investigating the effect of a multidisciplinary cognitive-behavioural intervention for patients undergoing lumbar spinal fusion surgery. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014;15:1-8.
5. Dansie EJ, Turk, DC. Assessment of patients with chronic pain. *British Journal Of Anaesthesia*. 2013;111:19-25.

6. Caneiro JP, Bunzli S, O'Sullivan P. Beliefs about the body and pain: the critical role in musculoskeletal pain management. *Brazilian Journal Of Physical therapy*. 2021;25:17-29.
7. Ballús-Creus C, Rangel MV, Peñarroya A, et al. Expressed emotion among relatives of chronic pain patients, the interaction between relatives' behaviours and patients' pain experience. *International Journal of Social Psychiatry*. 2014;60:197-205.
8. Esteves JE, Wheatley L, Mayall, et al. Emotional processing and its relationship to chronic low back pain: Results from a case-control study. *Manual Therapy*. 2013;18:541-46.
9. Alaca N, Kaba H, Atalay A. Associations between the severity of disability level and fear of movement and pain beliefs in patients with chronic low back pain. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2022;33:785-91.
10. La Touche R, Pérez-Fernández M, Barrera-Marchessi I, et al. Psychological and physical factors related to disability in chronic low back pain. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2019; 32:603-11.
11. Coulombe BJ, Kenneth EG, Elizabeth RN, et al. Core stability exercise versus general exercise for chronic low back pain. *Journal Of Athletic Training*. 2017;52:71-72.
12. Edwards LC, Pearce SA, Turner-Stokes L. Et al. The Pain Beliefs Questionnaire: An Investigation of Beliefs In The Causes and Consequences of Pain. *Pain*.1991;51 (3):267-72.
13. Topcu SY. Relations among pain, pain beliefs, and psychological well-being in patients with chronic pain. *Pain Management Nursing*. 2018;19:637-44.
14. Sertel Berk HO. The Experience of Chronic Pain and Pain Beliefs: The Turkish Validation of the Pain Beliefs Questionnaire. *Doktora tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Anabilim Dalı*, 2006.
15. Kleinke CL. How chronic pain patients cope with pain: Relation to treatment outcome in a multidisciplinary pain clinic. *Cognitive Therapy and Research*. 1992;16:669-85.
16. Karaca S, Demir O, Aşkın R, et al. Ağrı ile Başa Çıkma Ölçeği Geçerlilik ve Güvenirliği. 5. Türk-Alman Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi. Antalya, 1996.
17. Gülnar E, Özveren H, Tüzer H, et al. An Investigation of Pain Beliefs, Pain Coping, and Spiritual Well-Being in Surgical Patients. *Journal of Religion and Health*. 2021;1:11.
18. Waddell G, Newton M, Henderson I, et al. A Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low-back pain and disability. *Pain*. 1993;52:157-68.
19. Özcan BÖ, Baş Aslan U. Korku-Kaçınma İnanışlar Anketi'nin Türkçe'ye uyarlanması, güvenilirliği ve geçerliği. *Fizyoter Rehabil*. 2013;24:135-43.
20. McGorry RW, Shaw WS, Lin, JH. Correlations between pain and function in a longitudinal low back pain cohort. *Disability and Rehabilitation*. 2011; 33:945-952.
21. Lin I, Wiles L, Waller R, et al. What does best practice care formusculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematicreview. *Br J Sports Med*. 2020;54(2):79-86.
22. Vibe FK, Smith AK, Skouen JS. et al. Cognitive functional therapy in patients with non-specific chronic low back pain a randomized controlled trial 3-year follow-up. *European Journal of Pain*. 2019;23:1416-24.
23. Turk DC, Monarch ES. Biopsychosocial perspective on chronic pain. *Psychological approaches to pain management: a practitioner's handbook*. New York, 2002.
24. Yoshimoto T, Oka H, Katsuhira J. et al. Prognostic psychosocial factors for disabling low back pain in Japanese hospital workers. *PLoS One*. 2017;12:0177908.
25. Matsudaira K, Kawaguchi M, Isomura T, et al. Assessment of psychosocial risk factors for the development of non-specific chronic disabling low back pain in Japanese workers- findings from the Japan Epidemiological Research of Occupation-related Back Pain study. *Ind Health*. 2015;53:368-77.
26. Hirsch O, Strauch K, Held H, et al. Low back pain patient subgroups in primary care: Pain characteristics, psychosocial determinants, and health care utilization. *Clinical Journal Pain*. 2014;30:1023-32.
27. Christe G, Pizzolato V, Meyer M. et al. Unhelpful beliefs and attitudes about low back pain in the general population: A cross-sectional survey. *Musculoskeletal Science and Practice*. 2021;52:102-342.
28. Lim YZ, Chou L, Au RT, et al. People with low back pain want clear, consistent and personalised information on prognosis, treatment options and self-management strategies: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*. 2019;65:124-35.
29. Hajjhasani A, Rouhani M, Salavati M. et al. The influence of cognitive behavioral therapy on pain, quality of life, and depression in patients receiving physical therapy for chronic low back pain: a Systematic Review. *PM&R*. 2019;11:167-76.
30. Wertli MM, Rasmussen-Barr E, Weiser S, et al. The role of fear avoidance beliefs as a prognostic factor for outcome in patients with nonspecific low back pain: a systematic review. *Spine J*. 2014; 14: 816-36.
31. Nava Bringas TI, Macías-Hernández SI, Vásquez-Ríos JR, et al. Fear-avoidance beliefs increase perception of pain and disability in Mexicans with chronic low back pain. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2017; 57:306-10.

# LARINKS KANSERİ CERRAHİ SONUÇLARIMIZ; 10 YILLIK DENEYİMİMİZ

## LARYNGEAL CANCER SURGICAL RESULTS; 10 YEARS OF EXPERIENCE

Abdulkadir BUCAK, Selçuk KUZU, Murat AKIN,  
Erkan YILDIZ, Çağlar GÜNEBAKAN, Orhan Kemal KAHVECİ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmada üçüncü basamak bir kulak burun boğaz kliniğinde açık larenjektomi uygulanan hastaların yaş, cinsiyet, ilk semptom ve süresi, histopatolojik tanı, primer hastalığın lokalizasyonu, boynun durumu ve cerrahi tedavi yaklaşımımız ve sonuçları açısından güncel literatür bilgileri ile sunulması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmada üçüncü basamak bir kulak burun boğaz kliniğinde 2011 - 2021 yılları arasında laringeal kanser nedeniyle açık cerrahi tedavi uygulanan 70 hastanın dosyalarının retrospektif analizi tartışılmıştır.

**BULGULAR:** Larinks kanseri olgularımızın 68'i (%97,1) erkek, 2'si (%2,9) kadın olup, yaş ortalamaları 64,9 (48-89 yaş) idi. Olgularımızın 34'ü (%48,57) glottik, 23'ü (%32,9) supraglottik ve 11'i (%15,7) transglottik idi. İzole subglottik yerleşimli 2 (%2,85) olgu vardı. 38 (%54,3) olguya total larenjektomi, 32 (%45,7) olguya parsiyel larenjektomi uygulandı. 1 hastaya (%1,42) vertikal larenjektomi, 1 hastaya (%1,42) subtotal larenjektomi, 6 hastaya (%8,57) frontolateral larenjektomi, 10 hastaya (%14,28) supraglottik yatay larenjektomi, 14 hastaya (%20) suprakrikoid larenjektomi uygulandı. Histolojik tanı olarak; 3 (%4,2) vaka bazo-skuamöz karsinom, geri kalan 67 (%95,8) vaka ise skuamöz hücreli karsinom idi.

**SONUÇ:** Larenks kanserlerinin tedavisinde cerrahi önemli yer tutmaktadır ve boyun disseksiyonu da bölgesel kontrol için tamamlayıcıdır. Noninvaziv metodlar kullanılarak servikal bölgedeki occult metastazlar belirlenemez, belirlenebilmesi için boyun disseksiyonu yapmak gerekir. Boyun disseksiyonu sırasında uzaklaştırılan lenf nodlarının detaylı histopatolojik değerlendirilmesi günümüzde lenf nodlarının doğru tanısı için elde edilebilen en güvenilir metoddur.

**ANAHTAR KELİMELER:** Larinks kanseri, Skuamöz hücreli karsinom, Açık cerrahi.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In this study, it was aimed to present the patients who underwent open laryngectomy in a tertiary otolaryngology clinic with current literature information in terms of age, gender, first symptom and duration, histopathological diagnosis, localization of the primary disease, neck condition, and our surgical treatment approach and results.

**MATERIAL AND METHODS:** In this study, the retrospective analysis of the files of 70 patients who underwent open surgical treatment for laryngeal cancer between 2011 and 2021 in a tertiary otorhinolaryngology clinic is discussed.

**RESULTS:** Of our laryngeal cancer cases, 68 (97.1%) were male, 2 (2.9%) were female, and their mean age was 64.9 (48-89 years). Thirty-four (48.57%) of our cases were glottic, 23 (32.9%) supraglottic, and 11 (15.7%) transglottic. There were 2 (2.85%) cases with isolated subglottic locations. Total laryngectomy was performed in 38 (54.3%) cases and partial laryngectomy was performed in 32 (45.7%) cases. Vertical laryngectomy in 1 (1.42%) of patients, subtotal laryngectomy in 1 (1.42%), frontolateral laryngectomy in 6 (8.57%), supraglottic horizontal laryngectomy in 10 (14.28%), supracricoid in 14 (20%) patients laryngectomy was performed. As a histopathological diagnosis; 3 (4.2%) cases of baso-squamous carcinoma, and the remaining 67 (95.8%) cases were squamous cell carcinoma.

**CONCLUSIONS:** Surgery has an important place in the treatment of laryngeal cancers and neck dissection is complementary to regional control. Occult metastases in the cervical region cannot be determined using noninvasive methods, neck dissection is required to identify them. Detailed histopathological evaluation of lymph nodes removed during neck dissection is currently the most reliable method available for accurate diagnosis of lymph nodes.

**KEYWORDS:** Larynx cancer, Squamous cell carcinoma, Open surgery.

**Geliş Tarihi / Received:** 21.03.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.08.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr.Üyesi Selçuk KUZU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı

**E-mail:** mervekarapinar1306@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0003-3031-3465, 0000-0002-0511-9874, 0000-0001-5311-013X, 0000-0002-4477-6201, 0000-0003-3281-9785, 0000-0002-6159-133X

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (03.03.2023/2023-3).

## INTRODUCTION

Laryngeal cancer is one of the important causes of morbidity and mortality among head and neck malignant neoplasms. Laryngeal cancer covers 2-5% of all cancers and is the most common cancer among all head and neck cancers after skin cancers. According to the national cancer research statistics, SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), about 12620 people worldwide were diagnosed with laryngeal cancer in 2021 and 3770 of them died. The age-adjusted incidence of laryngeal death is 0.9 per 100000 (1).

Over 80% of laryngeal cancers occur in the 5th, 6th, and 7th decades of life, most commonly in the 6th decade. Although it varies according to different age groups, the male-female ratio is 5-20/1. Tobacco and alcohol use are the most important etiological factors (2, 3).

Approximately 90% of laryngeal cancers are squamous cell carcinomas (4). Vocal cord cancers are usually well differentiated. Most laryngeal cancers develop from true vocal cords; therefore, early diagnosis is possible (5). Laryngeal cancers are the malignancy with the highest rate of cure among head and neck cancers if diagnosed early and treated with a correct approach. The location of the primary disease and lymph node metastasis are two important points in the survival of the patients (6 - 8). Billroth performed the first laryngectomy in 1873 and total laryngectomy has been applied for over 100 years in the treatment of laryngeal cancers (6 - 11). In this study, we aimed to present the patients who underwent open laryngectomy in terms of age, gender, first symptom and duration, histopathological diagnosis, localization of the primary disease, and surgical treatment approach.

## MATERIAL AND METHODS

In this study, the retrospective analysis of the files of 70 patients who underwent open surgical treatment for laryngeal cancer between 2011 and 2021 in the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University is discussed. This study was performed with the approval of the Afyonkarahisar Health Sciences University

Faculty of Medicine Medical Ethics Committee. Patients who underwent total or partial laryngectomy as a primary treatment with neck dissection when necessary were included in the study. Patients who were diagnosed with laryngeal cancer that underwent endoscopic surgery, did not accept surgical treatment, and were administered preoperative CT-RT were not included in the study.

The patients' age, gender, smoking, localization of the tumor, tumor size, histopathological differentiation degree, initial symptom onset time, operations performed, surgical findings, and histopathological evaluation results of the postoperative specimen were analyzed retrospectively.

All patients underwent oropharyngeal, nasal, laryngeal, neck, and systemic examinations. Video laryngostroboscopy and direct laryngoscopy were used to determine the location and extent of the lesion. After determining the size and extent of the tumor clinically, all patients were supported radiologically by performing neck computed tomography. Biopsy was taken under direct laryngoscopy from all patients before the operation and we made the histopathological diagnosis. According to the results of direct laryngoscopy and neck computed tomography examinations of the patients, clinical and radiological tumor localization and size were determined according to the TNM classification (American Joint Committee on Cancer, 2002).

## Ethical Committee

Afyonkarahisar Health Sciences University Clinical Research Ethics Committee, Meeting date: 03.03.2023 Meeting number: 2023/3 Ethics committee code: 2011-KAEK-2.

## RESULTS

Of our laryngeal cancer cases, 68 (97.1%) were male, 2 (2.9%) were female, and their mean age was 64.9 (48-89 years). 65 of the cases (95.85%) had a history of smoking 1 pack or more per day, and only 1 (1.42%) had no history of smoking in any period of their life. Hoarseness in 51 (72.85%) cases, dysphagia in 10 (14.28%), dyspnea in 4 (5.71%), neck mass in 3 (4.28%), hemoptysis in 1 (1.42%), Sore throat was the first symptom in 1 (1.42%) of them. The initial



symptom onset time was shorter than 1 month in 8 (11.42%) cases, between 1 and 6 months in 34 (48.57%), and longer than 6 months in 28 (40%) cases. Thirty-four (48.57%) of our cases were glottic, 23 (32.9%) supraglottic and 11 (15.7%) transglottic. There were 2 (2.85%) cases with isolated subglottic locations (**Table 1**).

**Table 1:** Tumor localization

Localization	n	(%)
Supraglottic	23	32.9
Glottic	34	48.57
Subglottic	2	2.85
Transglottic	11	15.70

Total laryngectomy was performed in 38 (54.3%) cases and partial laryngectomy was performed in 32 (45.7%) cases. Vertical laryngectomy in 1 (1.42%) of patients, subtotal laryngectomy in 1 (1.42%), frontolateral laryngectomy in 6 (8.57%), supraglottic horizontal laryngectomy in 10 (14.28%), supracricoid in 14 (20%) patients laryngectomy was performed (**Table 2**).

**Table 2:** Distribution by type of laryngectomy performed

Laryngectomy Type	n	(%)
Total	38	54.3
Supracricoid	14	20
Supraglottic	10	14.28
Frontolateral	6	8.57
Subtotal	1	1.42
Vertical	1	1.42

Bilateral neck dissection was performed in 58 of these patients and we performed unilateral neck dissection in 6 of them. We did not perform neck dissection in 6 patients. Of 122 neck dissections, 29 (23.77%) were functional neck dissection (Type III modified radical), 1 (0.81%) extended radical neck dissection, 87 (71.31%) lateral neck dissection, and 5 (%) neck dissection. 4.09) is anterolateral neck dissection (**Table 3**).

**Table 3:** Distribution of neck dissection types

Neck Dissection (ND)	n	(%)
Extended radical ND	1	0.81
Functional ND	29	23.77
Lateral ND	87	71.31
Anterolateral ND	5	4.09
Total	122	100

As a histopathological diagnosis; 3 (4.2%) cases of baso-squamous carcinoma, and the remaining 67 (95.8%) cases were squamous cell carcinoma. According to the histopatho-

logical differentiation grade of the tumor, 18 (25.7%) patients were G1 (well differentiated), 41 (58.6%) patients were G2 (moderately differentiated) and 11 (15.7%) patients were G3 (poorly differentiated). Histopathological examination of neck dissection specimens revealed neck metastases in 26 (21.31%) of them. Cervical metastasis was found in 4 (22.22%) of the well-differentiated patients, we found cervical metastasis in 13 (50%) of the moderately differentiated patients, and in 8 (72.72%) of the poorly differentiated patients. Ipsilateral neck metastasis was detected in 3 (10.8%) of 28 cases with tumor size  $\leq 2$  cm, contralateral cervical metastasis was not detected. Of 24 cases with a tumor size of 2-4 cm, 11 (45.8%) ipsilateral and 1 (4%) contralateral neck metastases were detected. Of 18 cases with tumor size  $\geq 4$  cm, 10 (55.5%) ipsilateral and 4 (22.2%) contralateral metastases were detected. Eighteen of our cases involved anterior commissure, 8 pyriform sinuses, 16 subglottic areas, 6 thyroid cartilage, and 4 tongue root. We also indicated the ipsilateral and contralateral metastasis rates of the tumor according to the anatomical area (**Table 4**).

**Table 4:** Cervical metastasis with the area where the tumor is involved

Involved Anatomical Region	n	Ipsilateral Cervical Metastasis n(%)	Contralateral Cervical Metastasis n(%)
Front commissura	18	6(33.3)	0(0)
Pyriform Sinus	8	5(62.5)	1(12.5)
Subglottic Region	16	7(43.8)	1(6.3)
Thyroid Cartilage	6	3(50)	1(16.7)
Tongue root	4	3(75)	2(50)

## DISCUSSION

Laryngeal cancer makes up 2-5% of all body malignancies and 25% of head and neck malignancies. Studies have reported that laryngeal cancer is the second most common cancer among men in Turkey and is responsible for 7% of all deaths in men. Laryngeal cancer is the most common in the 5th-7th decades. In epidemiological studies (4 - 6) conducted in our country, the mean age was found to be between 55 and 59 years. In our study, the mean age was found to be 64.9.

In the study of Gök et al. (12), 95.9% of the cases were male and 4% were female. Our cases were

97.1% male and 2.9% female. Although it varies according to different age groups, the male-female ratio is 5-20/1. Tobacco and alcohol use are the most important etiological factors (2 - 3). 97% of patients with laryngeal cancer are smokers. In the study of Canbay et al. (13) as the smoking rate, 83.8% was found in patients with laryngeal cancer 95.85% of our cases, there was a history of smoking 1 pack or more per day. The most common presenting symptom in laryngeal cancer patients is hoarseness. Other prominent symptoms are dysphagia, odynophagia, reflected ear pain, neck mass, dyspnea, and aspiration problem. In our study, the prominent complaint in 72.85% of the patients was hoarseness. Surgery is the first option in the treatment of laryngeal cancers. Among the surgical treatment options, conservative approaches that protect the respiratory, swallowing and voice functions of the larynx and allow adequate oncological treatment are more prominent than before (3-14, 15). İnal et al. performed total laryngectomy in 113 cases in a study of 155 cases, and applied different functional laryngeal surgery methods to the remaining 42 cases (16). In our clinic, surgical treatment is primarily preferred in laryngeal cancers and in our study, total laryngectomy was performed in 54.3% and partial laryngectomy was performed in 45.7% of the cases.

Approximately 90% of laryngeal cancers are squamous cell carcinomas. Vocal cord cancers are usually well differentiated. The vast majority of laryngeal cancers develop from true vocal cords; therefore, early diagnosis is possible. Similarly, in our study, 95.8% were squamous cell carcinomas and 48.57% were of glottic origin.

One factor claimed to be significantly associated with the presence of metastases is the degree of histopathological differentiation of the tumor. Squamous cell carcinomas are histologically, according to cellular pleomorphism, differentiation, and mitotic activities; are graded as well, moderately, and poorly differentiated (17). In their study on 103 patients, Kowalski et al. showed that the degree of histological differentiation of the tumor is one of the most important markers of neck metastasis (18). In our study, it was 72.72% in poorly differentiated tumors and 50% in moderately differentiated tu-

mors. It was found that cervical metastasis was found at 22.22% in well-differentiated tumors.

Laryngeal cancer is a disease of advanced age and is more common in men. Smoking plays a serious role in the development of cancer. Surgery has an important place in the treatment of laryngeal cancers, and neck dissection is complementary to regional control. In laryngeal squamous cell cancers, the degree of histopathological differentiation of the tumor and the presence of cervical metastases are interrelated, and neck treatment should be considered in poorly differentiated cancers.

## REFERENCES

1. Schindler A. Functional outcomes after supracricoid laryngectomy: what do we not know and what do we need to know?. *Eur arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016; 273,11: 3459-3475.
2. Sasaki CT, Jassin B. Cancer of the pharynx and larynx. *Am J Med*. 2001;111(8):118-123.
3. Wong SN, Lau FT, Chung JCK, Tsang RK. Retrospective Review on Role of Neck Dissection in Laryngectomy of Patients With N0 Laryngeal Carcinoma. *OTO Open*. 2022 23;6(3):2473974X221127903.
4. Saraswathula A, Austin JM, Fakhry C, et al. Surgeon Volume and Laryngectomy Outcomes. *Laryngoscope*. 2023;133(4):834-840.
5. Garden AS. Organ preservation for carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001;15(2):243-260.
6. Spector GJ, Sessions DG, Lenox J, et al. Management of stage IV glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*. 2004;114(8):1438-1446.
7. Ampil FL, Nathan CO, Caldito G, et al. Total laryngectomy and postoperative radiotherapy for T4 laryngeal cancer: a 14-year review. *Am J Otolaryngol*. 2004;25(2):88-93.
8. Hall FT, O'Brien CJ, Clifford AR, McNeil EB, Bron L, Jackson MA. Clinical outcome following total laryngectomy for cancer. *ANZ J Surg*. 2003;73(5):300-5.
9. Gross JH, Patel MR, Switchenko JM, et al. Oncologic Outcomes After Clinically Node-Negative Salvage Laryngectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;149(1):24-33.
10. Karakök M, Aydın A, Erkiş S, Kuyucu N. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, Gaziantep Devlet ve SSK Hastaneleri laboratuvarlarında tanı konulan kanserlerin epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Patoloji Bülteni*. 2001;18: 10-15.

- 11.** Bayır Ö, Toptaş G, Saylam G, et al. Occult lymph node metastasis in patients with laryngeal cancer and relevant predicting factors: a single-center experience. *Tumori*. 2022;108(5):439-49.
- 12.** Gök Ü, Karlıdağ T, Kaygusuz Ş, Yalçın S. Parsiyel larenjektomi sonrası fonksiyonel sonuçlarımız. *Türkiye Klinikleri KBB Dergisi*. 2003;3:4-8.
- 13.** Canbay E, Ertemur M, Kunt T, Çelik K, Canbay EŞ. Larenks kanserli hastalarda glutatyon peroksidaz aktivitesi ve lipid peroksidasyon düzeylerindeki değişiklikler. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002; 24(4):175-178.
- 14.** Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, et al. Management and outcome differences in supraglottic cancer between Ontario, Canada, and the Surveillance, Epidemiology, and End Results areas of the United States. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):496-505.
- 15.** Marioni G, Marchese-Ragona R, Ottaviano G, Staffieri A. Supracricoid laryngectomy: is it time to define guidelines to evaluate functional results? a review. *Am J Otolaryngol*. 2004;25(2):98-104.
- 16.** İnal E, Kemaloğlu Y, Bayramoğlu İ, Yeğin H. Larenks kanserli olgularımızın retrospektif analizi K.B.B. ve Bas Boyun Cerrahisi Dergisi. 1993;1(1):23-28.
- 17.** Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Ninth ed., New York; 2004; 335-350.
- 18.** Kowalski LP, Franca EL, Sabrinho JA. Factors influencing regional lymph node metastasis from laryngeal carcinoma. *Ann Oto Rhino Laryngol*. 1995;104(6):442-447.

# ÇOKLU VMAT ALANLARININ KALİTE GÜVENİLİRLİĞİ (KG) İÇİN BELİRLENEN DÜŞÜK DOZ EŞİKLERİNDE GAMA ANALİZİ BAĞIMLILIĞI

## GAMMA ANALYSIS DEPENDENCE ON SPECIFIED LOW DOSE THRESHOLDS FOR MULTIPLE VMAT FIELDS QUALITY ASSURANCE (QA)

Taha ERDOĞAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Amerikan Tıp Fizikçileri Derneği (AAPM) TG-119 numaralı raporunda, düzlemsel doz dağılımı gama analizi için kalite güvenilirliği (KG) verilerini değerlendirirken %10'luk düşük doz eşiği veya kolimatör tarafından belirlenen bir değerlendirme alanı kullanılmasını önermektedir. Bu çalışmada, standart ve daha rijit kabul kriterlerine göre (%3/3 mm, %2/2mm ve %1/1mm) %0 ile %15 aralığında çeşitli düşük doz eşiklerinin tedavi planları kalite kontrollerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** VarianEclipse® tedavi planlama sisteminde (TPS) 11 baş ve boyun, 11 beyin, 11 akciğer ve 11 prostat kanseri vakası olmak üzere toplam 44 çoklu VMAT (Hacimsel Modülasyonlu Ark Terapi) tedavi planı rastgele seçildi. Daha sonra portal dozimetri yazılımı kullanılarak gama analizleri gerçekleştirildi.

**BULGULAR:** Global normalizasyon kullanımında; gama geçiş oranı (%GP), düşük doz eşiğinin değeri arttıkça azaldı. Kullanılan düşük doz eşiklerin de %3/3 mm ve %2/2 mm kriteri için; akciğer kanseri hariç, %GP değerleri %95'in üzerine çıkmıştır. %GP'deki değişim yüzdesi; düşük doz eşiği %15 için, %3/3mm %2/2mm ve %1/1 mm kriterlerine göre akciğer kanseri planlarında sırasıyla %1.69, %5.65 ve %20.03 olarak gözlenmiştir. Lokal gama analizinde, düşük doz eşiği arttıkça %GP artmıştır, bu global gama yönteminin tam tersi bir sonucudur. Tüm vakalarda, %3/3mm ve %5 düşük doz eşiği ve üzeri için %95'in üzerinde çıkmıştır. Lokal gama yönteminde, %GP'deki değişim yüzdesi düşük doz eşiği %15 için %3/3mm %2/2mm ve %1/1 mm kriterlerine göre akciğer kanseri planlarında sırasıyla %2.98, %7.88 ve %23.86 olarak gözlenmiştir. Rijit kabul kriterleri uygulandığında %GP sonucu azalmaya başlamıştır. Hem %2/2mm hem de %1/1mm kriterleri için ortalama GP, tüm düşük doz eşiklerinde %95'in altında bulunmuştur.

**SONUÇ:** Global normalizasyonda, farklı düşük doz eşik seviyesi kullanarak gama analizi uygulamanın, KG sonuçları üzerinde kritik bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Lokal normalizasyonda, düşük doz eşik seviyesi dikkatli seçilmelidir, düşük doz noktaları ortalama %GP'nin hızla artmasına neden olabilmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Düşük Doz Eşiği, Gama Analizi, VMAT, EPID.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In its report TG-119, the American Association of Physicists in Medicine (AAPM) recommends the use of a 10% low-dose threshold or a collimator-determined assessment area when evaluating quality assurance (QA) data for planar dose distribution gamma analysis. In this study, it was aimed to examine the effect of various low-dose thresholds ranging from 0% to 15% according to standard and more rigid acceptance criteria (3%/3 mm, 2%/2 mm, and 1%/1 mm) on quality control of treatment plans.

**MATERIAL AND METHODS:** A total of 44 multiple VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) treatment plans including 11 head and neck, 11 brain, 11 lung and 11 prostate cancer cases were randomly selected from the Varian Eclipse® treatment planning system (TPS). Gamma analysis was then performed using portal dosimetry software.

**RESULTS:** Using global normalization, the gamma pass through rate (%GP) decreased as the value of the low dose threshold increased. For the low dose thresholds used, the %GP values exceeded 95% for the 3%/3mm and 2%/2mm criteria, except for lung cancer. The percentage change in %GP was 1.69%, 5.65% and 20.03% for lung cancer plans for the 3%/3mm, 2%/2mm and 1%/1mm criteria, respectively, for a low dose threshold of 15%. In the local gamma analysis, the %GP increased as the low dose threshold increased, which is the opposite result of the global gamma method. In all cases, it was above 95% for 3%/3mm and 5% low dose threshold and above. For the local gamma method, the percentage change in %GP was 2.98%, 7.88% and 23.86% for lung cancer plans for a low dose threshold of 15%, 3%/3mm, 2%/2mm and 1%/1mm, respectively. When rigid acceptance criteria were applied, the %GP result started to decrease. For both the 2%/2mm and 1%/1mm criteria, the average GP was below 95% at all low dose thresholds.

**CONCLUSIONS:** Global normalization shows that applying gamma analysis using different low-dose threshold levels has no critical impact on the QA results. In local normalization, the low dose threshold level should be chosen carefully, as low dose points can cause the average %GP to increase rapidly.

**KEYWORDS:** LowDoseThreshold, Gamma Analysis, VMAT, EPID.

**Geliş Tarihi / Received:** 16.01.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.08.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr.Üyesi Taha ERDOĞAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı

**E-mail:** taha.erdogan@afsu.edu.tr

**Orcid No:** 0000-0002-3559-8933

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (07.02.2020/2020-65).

## GİRİŞ

Hacimsel Modülasyonlu Ark Terapi (VMAT) tedavilerinde tedavi senkronize gantri, kolimatör ve Multi Leaf Collimatör (MLC) hareketi kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Tedavi esnasında gantri rotasyonundan ötürü yer çekimi doğasından kaynaklı mekanik hatalar oluşabilmektedir. MLC pozisyon hataları, yerçekimi kuvvetinin neden olduğu tutarsızlık sinüzoidal form hata olarak yorumlanabilir (1). Hastaya özgü VMAT tedavi planlarının olası tedavi demeti iletim hatalarını tespit etmek için yayın olarak gama analizi yöntemi kullanılır. Gama analizi, hesaplanan ve ölçülen doz dağılımlarını nicel olarak karşılaştırmak için ilk olarak Low ve ark. (2) tarafından tanıtılmıştır ve bu teknik, kabul kriterleri ile doz uyum mesafesi (DTA) ve yüzde doz farkını (DD) kullanmaktadır (3). Gama analizinin verimliliğini ve güvenilirliğini araştırmak için birçok çalışmada kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda çeşitli gama analizleri karşılaştırılmış ve farklı gama parametre seviyeleri önerilmiştir (4 - 7). Amerikan Tıp Fizikçileri Derneği (AAPM) TG-119 numaralı raporunda, düzlemsel doz dağılımı gama analizi için kalite güvenilirliği (QA) verilerini değerlendirirken % 10'luk düşük doz eşiği veya kolimatör tarafından belirlenen bir değerlendirme alanı kullanmasını önermektedir. Düşük doz eşiği, gama indeksinin hesaplanması için seçilen bir eşiğin altındaki doz noktalarını hariç tutan bir parametredir.

Nelms ve ark. tarafından yapılan bir araştırmaya göre (8) kliniklerin % 70'inden fazlası gama analizi için % 0 ile % 10'luk bir düşük doz eşiği kullanmaktadır. Bununla birlikte, son zamanlarda elektronik portal görüntü cihazı (EPID) dozimetrisine olan ilgi artmıştır çünkü EPID dozimetrisi, fantom kurulumu ile birlikte gelen detaylı ve yoğun KG prosedürünü azaltabilir ve dijital formatta yüksek çözünürlüklü bir doz dağılımının elde edilmesini sağlayabilir (9). Bu nedenle EPID dozimetrisi zamanla artan ilgi görmüştür.

Bu çalışmada, standart ve daha rijit kabul kriterlerine göre (%3/3 mm, %2/2mm ve %1/1mm) %0 ile %15 aralığındaki çeşitli düşük doz eşiklerinin, tedavi planları kalite kontrolündeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Tedavi Planı Seçimi

Toplam 44 tedavi planı - 11 baş ve boyun, 11 beyin, 11 akciğer ve 11 prostat kanseri vakası retrospektif olarak VarianEclipse® tedavi planlama sisteminden (TPS) (sürüm 13.6, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) rastgele seçilmiştir. Tüm baş ve boyun, beyin, akciğer ve prostat kanseri vakalarına ait VMAT planları iki veya üç tam ark ve masa açıları kullanılan planlar içermektedir. VMAT tedavi planlamalarına ait parametreler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** VMAT tedavi planlamalarına ait parametreler

Anatomik Bölge	Enerji (MV)	Reçete Doz(Cy)/ Fraksiyon	Ark Sayısı / Açısı (°)	TPS Algoritması
Baş ve Boyun	6	69,9/33	2/360	AAA
Beyin	6	59,4/33	2/360+ 1/120	AAA
Akciğer	6	60/30	3/180	AAA
Prostat	6	76/38	3/360	AAA

AAA: Anizotropik Analitik Algoritma

Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (EPID) Lineer hızlandırıcının Exact koluna monte edilmiş EPID,Varian Portal Vision® amorf silikon (aSi1000) dedektör sistemi megavoltaj (MV) mertebesinde tedavi demeti kullanılarak tedavi alanının dijital radyografik görüntüsünü elde etmeye yarayan cihazdır. EPID, compton elektronlarını oluşturan saçıcı metal plaka, yüksek enerjili elektronları soğuran fosfor tabaka ve fotonları soğuran geniş-alan foto diyot dizisinden oluşmaktadır. Saçılan radyasyonun soğurulması için sistemin en üst kısımda 1 mm kalınlığında bakır bir tabakanın altında terbiyum katkılı (10) gadolinyum oksisülfitten meydana gelen fosfor ekran bulunmaktadır. Bu fosfor ekran, detektöre gelen radyasyonu görünür fotona çevirerek sintilasyon oluşturmaktadır. Fosfor ekranın altında aSi:Hfotodiyot ve ince film transistörlü 1024 x 768 piksellik matrisler bulunmaktadır. Fotodiyot ve ince film transistörü 40 x 30 cm<sup>2</sup> aktif dedektör alanına ve 0.0039 x 0.0034 cm<sup>2</sup> piksel aralığına sahiptir (11). Fosfordan gelen sintilasyon fotonları yük olarak fotodiyot kapasitesinde birikir. Transistörden gelen yük, elektronik aksam sayesinde okunarak görüntü datasına çevrilir (12). YART (yoğunluk ayarlı radyoterapi) ve VMAT tekniği kullanımının art-

masıyla beraber EPID hasta pozisyon doğrulaması dışında, YART kalite kontrollerinde de kullanılmaya başlanmıştır (13). Bu sebepten hem görüntü hem de dozimetrik kalibrasyonu rutin kontrol edilmesi gerekmektedir. EPID görüntü yanıtı, hem arka plan sinyalini düzeltmek için karanlık bir alan kullanılarak hem de piksel duyarlılığındaki değişimi ayarlanarak görüntü kalibrasyonu yapılır. Dozimetrik kalibrasyonu ise 100 cm'lik kaynaktan-dedektör mesafesine (SDD) 10 x 10 cm<sup>2</sup> alan boyut için 100 monitör birimlik (MU) ışınlamaya karşılık gelecek şekilde ölçeklendirilir. Her YART ve VMAT planı için, Eclipse TPS'de 100 cm SDD ile, portal doz hesaplama (PDC) algoritması kullanılarak hasta veya fantom olmadan doz rekonstrüksiyon yaklaşımı kullanan portal doz doğrulama planı oluşturulur (14, 15). PDC EPID kolunun geri saçılmasının etkisini telafi etmek için geri saçılmış bir doz tahmin modeli eklenen algoritma kullanmaktadır (16). Ölçülen portal doz verileri, Portal Dozimetri yazılımı (sürüm 10.0, Varian Medical Systems) kullanılarak hesaplanmış portal görüntüleri ile karşılaştırılmaktadır.

### Gama Analizi

Gama analizi tedavi planlama sisteminde Portal Dozimetri yazılımı kullanılarak hesaplanan doz ile ölçülen dozu karşılaştırmak için yüzde doz farkı (%DD) ve uyum mesafesi (DTA) gibi nicel kavramları kullanmaktadır. Gama analizi, Low ve ark.'nın önerdiği (2) %3/3 mm, %2/2 mm ve %1/1 mm kabul kriterleri uygulanarak değerlendirilmektedir. Gama geçiş oranı (%GP), gama indeksinin birden küçük olması koşulunu sağlayan noktaların yüzdesi olarak tanımlanmaktadır.

**Tablo 2**'de çalışmada gama analizine ait uygulanan tüm parametreler gösterilmektedir. Doz farkının normalizasyonu iki farklı yöntemle gerçekleştirilmiştir. Global normalizasyon, hesaplanan doz dağılımının maksimum değerine uygulanmıştır. Yüksek doz değerlerini önlemek için histogramın en yüksek doz değerinden %0,1 cut-off belirlendi; normalizasyon için bu hesaplanan dozun maksimum değeri kullanılmıştır (11). Bunun aksine, lokal normalizasyon için, halihazırda değerlendirilen pikselde hesaplanan doz değeri kullanılmıştır.

**Tablo 2:** Gama analizine ait uygulanan parametreler

Normalizasyon	Kabul Kriteri	Düşük Doz Eşiği
Global	% 3/3 mm	%0
Lokal	% 2/2 mm	%5
	% 1/1 mm	%10
		%15

### Düşük Doz Eşiği

Düşük doz eşikleri %0, %5, %10 ve %15 olarak belirlendi (6, 8). Gama hesaplamasındaki ROI (ilgili bölge/alan) için Portal Dozimetri yazılımı kullanıcılara şu seçenekleri sunar: alan sınırlaması yok, marjlı/marjsız alan ve marjlı/marjsız MLC alanı. TG-119'da marjlı alan kullanılması önerilmesine rağmen, hem düşük doz eşiği hem de ROI ayarı, özellikle %0'lık bir düşük doz eşiği için gereksiz doz noktaları veya alan dışındaki bölgeleri hariç tutmak için çalışmamızdaki tüm vakalara ROI marjsız alan olarak belirlendi. Ayrıca ROI ayarının sonuçlarımızı etkileyip etkilemediğini doğrulamak için ROI kısıtlaması olmadan ek gama analizi gerçekleştirdik. Bu ekstra analiz, yalnızca %0'lık bir düşük doz eşiği için uygulandı çünkü ROI ayarının seçimi yalnızca bu düşük doz eşiğinde sonuçları etkilemektedir.

### Etik Kurul

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu 07.02.2020 tarihli ve 2020/65 sayılı kararı ile etik kurul onayı almıştır.

### İstatistiksel Analiz

Düşük doz eşik değerinin gama analizi üzerindeki etkisini nicel olarak incelemek için aşağıda verilen denkleme göre %GP'deki yüzde değişimini hesaplanmıştır. %GPx% ortalama %GP değerinin %x düşük doz eşiği, %GP0% düşük doz eşiği %0 olan %GP değerinin ortalamasıdır.

$$\% \text{ Fark} = \frac{\% \text{ GPx}\% - \% \text{ GP0}\%}{\% \text{ GP0}\%} \times 100$$

%GP x% ve %GP0 % arasındaki anlamlı farkı doğrulamak için 0,05 anlamlılık düzeyinde parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılımı (version 19; IBM Corporation, Armonk, NY) kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

### Global Gama Analizi

Global normalizasyon tüm kabul kriterleri için %GP'nin ortalama ve standart sapması 44 tedavi planı - 11 baş ve boyun, 11 beyin, 11 akciğer ve 11 prostat kanseri vakasında retrospektif olarak değerlendirilmiş ve **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Global gama analizinde standart sapma ile ortalama gama geçiş oranı

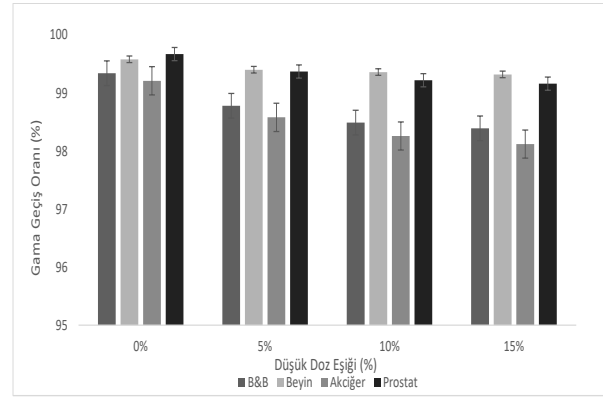
Kabul Kriteri	Tedavi Bölgesi	Düşük Doz Eşiği			
		%0	%5	%10	%15
% 3/3 mm	B&B	99.34±0.45	98.78±0.95	98.49±1.15	98.39±1.23
	Beyin	99.58±0.45	99.40±0.52	99.36±0.64	99.32±0.71
	Akciğer	99.21±0.81	98.58±1.49	98.26±1.91	98.12±2.09
	Prostat	99.67±0.14	99.37±0.26	99.22±0.33	99.16±0.36
% 2/2 mm	B&B	97.09±1.23	96.10±1.91	95.66±2.29	95.07±2.48
	Beyin	96.56±4.00	96.41±1.87	96.20±2.23	95.96±2.41
	Akciğer	94.53±2.85	93.96±4.45	92.72±5.37	92.26±5.78
	Prostat	97.84±0.74	96.02±1.18	95.75±1.41	95.09±1.49
% 1/1 mm	B&B	74.30±10.06	68.62±6.81	66.41±8.17	65.35±8.42
	Beyin	79.05±10.96	70.80±8.26	70.70±8.72	69.95±8.87
	Akciğer	76.75±14.01	69.00±13.32	66.36±13.98	65.02±14.45
	Prostat	79.23±6.95	69.25±8.75	65.06±9.68	64.55±9.71

B&B: Baş- Boyun

Düşük doz eşiği %0'dan %15'e yükseldikçe %GP azalmıştır. Baş ve boyun, beyin, akciğer ve prostat kanseri vakalarında bu düşüş oranı %3/3 mm kriteri için sırasıyla %0.95, %0.26, %1.09 ve %0.51 olarak bulunmuştur. Daha rijit kriterler uygulandığında, bu eğilim daha belirginleşmiş; baş ve boyun, beyin, akciğer ve prostat kanseri vakalarında %2/2 mm kriteri için sırasıyla %2.02, %0.6, %2.27 ve %2.75 gibi büyük düşüşler göstermiştir.

Uygulanan doz eşiklerine sahip tüm baş ve boyun, beyin, akciğer ve prostat kanseri vakaları, %3/3 mm kabul kriteri için %95'in üzerinde bir %GP sonucu vermiştir (**Şekil 1**).

%2/2 mm kabul kriteri için %95'in üzerinde bir %GP sonucu ise baş ve boyun, beyin ve prostat kanseri vakalarında elde edilmiştir ve akciğer vakaları %95'in altında %GP sonucu vermiştir. Kabul kriteri için daha rijit limitler uygulandığında %GP sonucu düşmeye başlamıştır. %1/1 mm kabul kriteri için düşük doz eşiği bağımlılığı artmıştır ve %GP sonucunda ciddi bir düşüş gözlemlenmiştir.



**Şekil 1:** Farklı düşük doz eşikleri için % 3/3 mm global gama analizi için ortalama gama geçiş oranı (% GP) ve standart sapma.

### Lokal Gama Analizi

Lokal normalizasyon için tüm kabul kriterleri için %GP'nin ortalama ve standart sapması 44 tedavi planı - 11 baş ve boyun, 11 beyin, 11 akciğer ve 11 prostat kanseri vakası için retrospektif olarak değerlendirilmiş ve **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

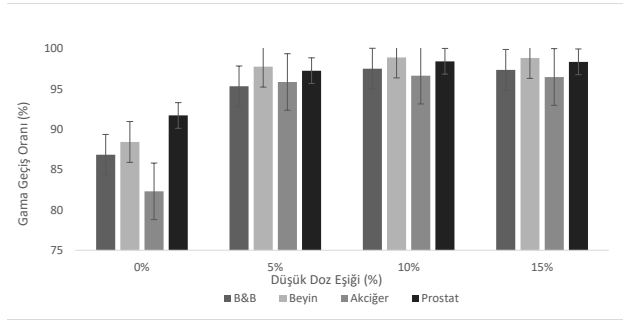
**Tablo 4:** Lokal gama analizinde standart sapma ile ortalama gama geçiş oranı

Kabul Kriteri	Tedavi Bölgesi	Düşük- Doz Eşiği			
		%0	%5	%10	%15
% 3/3 mm	B&B	86.85±4.03	95.33±3.24	97.52±1.39	97.37±1.53
	Beyin	88.43±9.11	97.77±1.89	98.90±0.83	98.84±0.85
	Akciğer	82.31±7.36	95.87±2.62	96.65±3.02	96.49±3.16
	Prostat	87.72±6.47	97.27±2.00	98.43±0.79	98.37±0.80
% 2/2 mm	B&B	76.06±5.64	87.60±4.43	91.03±2.77	90.66±2.96
	Beyin	77.21±12.20	91.98±3.21	94.45±2.62	94.27±2.71
	Akciğer	66.72±9.17	86.93±6.54	88.96±7.39	88.46±7.68
	Prostat	80.41±8.67	89.68±4.33	92.20±3.11	92.03±3.10
% 1/1 mm	B&B	47.29±6.86	57.28±8.04	60.53±8.48	59.77±8.58
	Beyin	48.27±11.00	63.56±10.11	65.56±10.05	65.17±9.97
	Akciğer	39.12±8.48	57.88±12.88	59.90±15.45	58.87±16.14
	Prostat	49.68±9.76	57.64±11.43	59.65±11.31	59.19±11.09

B&B: Baş- Boyun

Düşük doz eşiği %0'dan %15'e yükseldikçe %GP artış gözlemlenmiştir. Baş ve boyun, beyin, akciğer ve prostat kanseri vakalarında bu artış oranı %3/3 mm kriteri için sırasıyla %10.52, %10.41, %11.18 ve %10.65 olarak bulunmuştur. Daha rijit kriterler uygulandığında, bu eğilim daha belirginleşmiş; baş ve boyun, beyin, akciğer ve prostat kanseri vakalarında %2/2 mm kriteri için sırasıyla %14.60, %17.06, %21.74 ve %11.79 gibi artışlar göstermiştir. Uygulanan doz eşiklerine sahip tüm baş ve boyun, beyin ve akciğer kanseri vakaları, %3/3 mm ve %5 düşük doz eşiği ve üzeri için %95'in üzerinde bir %GP

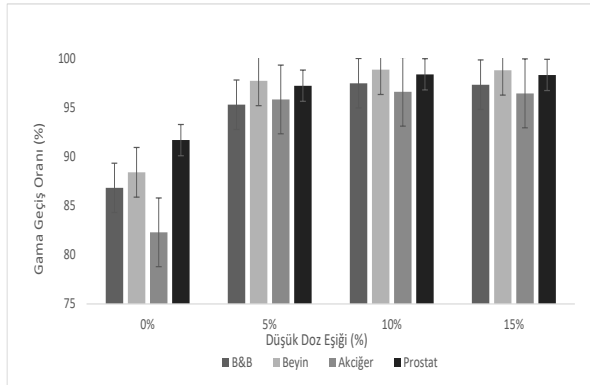
sonucu vermiştir (**Şekil 2**). Kabul kriteri için daha rijit limitler uygulandığında %GP sonucu azalmaya başlamıştır. Hem %2/2 mm hem de %1/1 mm kriterleri için ortalama %GP, tüm düşük doz eşikleri için %95'in altında bulunmuştur.



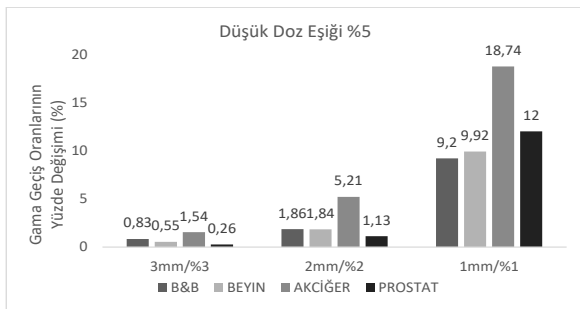
**Şekil 2:** Farklı düşük doz eşikleri için % 3/3 mm lokal gama analizi için ortalama gama geçiş oranı (% GP) ve standart sapma

### Gama Geçiş Oranının Yüzde Değişimi

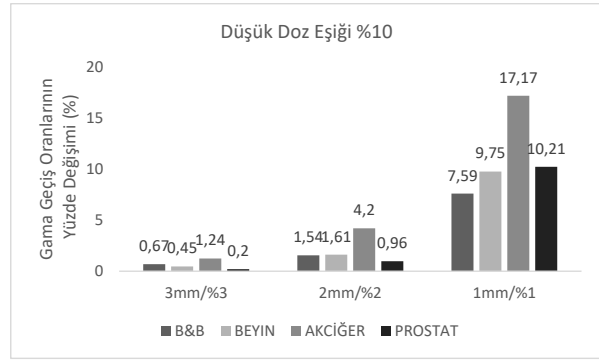
Bütün düşük doz eşikleri arasında %GP'deki yüzde değişimi hem global hem de lokal gama yöntemleri için analiz edilmiştir. Her iki gama yönteminde kabul kriterlerinin rijitleşmesi %GP'deki değişim yüzdesini arttırmıştır (**Şekil 3 - 10**).



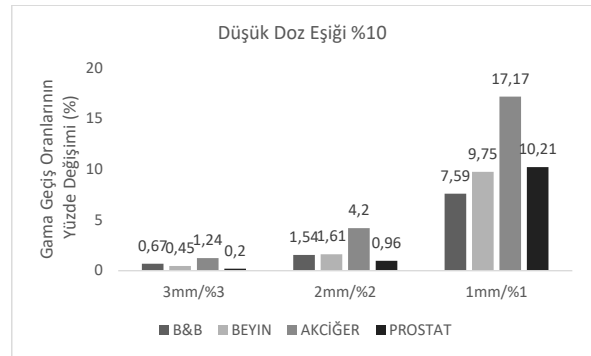
**Şekil 3:** Düşük doz eşiği %0 için farklı kabul kriterlerine göre global gama geçiş oranlarının yüzde değişimi



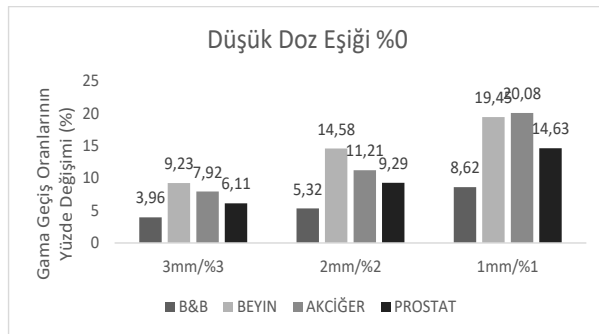
**Şekil 4:** Düşük doz eşiği %5 için farklı kabul kriterlerine göre global gama geçiş oranlarının yüzde değişimi



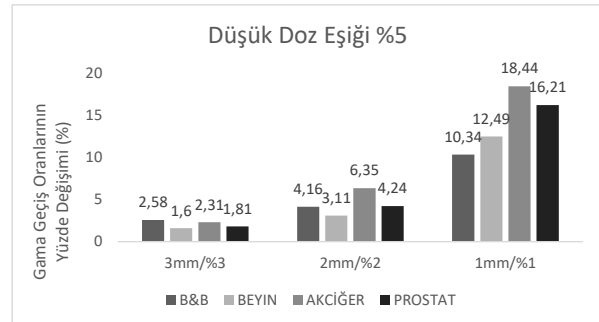
**Şekil 5:** Düşük doz eşiği %10 için farklı kabul kriterlerine göre global gama geçiş oranlarının yüzde değişimi



**Şekil 6:** Düşük doz eşiği %15 için farklı kabul kriterlerine göre global gama geçiş oranlarının yüzde değişimi

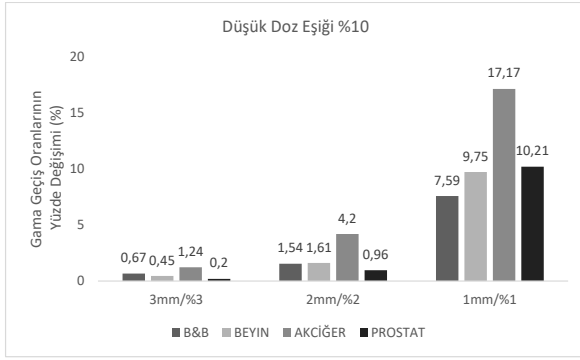


**Şekil 7:** Düşük doz eşiği %0 için farklı kabul kriterlerine göre lokal gama geçiş oranlarının yüzde değişimi

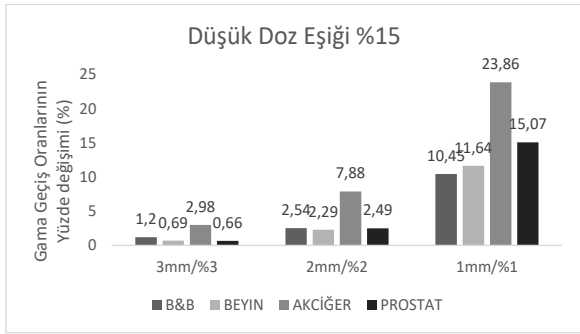


**Şekil 8:** Düşük doz eşiği %5 için farklı kabul kriterlerine göre lokal gama geçiş oranlarının yüzde değişimi





**Şekil 9:** Düşük doz eşiği %10 için farklı kabul kriterlerine göre lokal gama geçiş oranlarının yüzde değişimi



**Şekil 10:** Düşük doz eşiği %15 için farklı kabul kriterlerine göre lokal gama geçiş oranlarının yüzde değişimi

Özellikle %GP'deki değişim yüzdesi düşük doz eşiği %15 için %3/3 mm, %2/2 mm ve %1/1 mm ile akciğer kanseri planlarında sırasıyla %1.69, %5.65 ve %20.03 olarak gözlenmiştir. HU değerleri arasındaki heterojenitenin fazla olduğu akciğer VMAT planlarında GP'deki değişim yüzdesini daha belirginleşmiştir. Lokal gama yönteminde, % GP'deki değişim yüzdesi düşük doz eşiği %15 için %3/3 mm, %2/2 mm ve %1/1 mm ile akciğer kanseri planlarında sırasıyla %2.98, %7.88 ve %23.86 olarak bulunmuştur. Global gama yönteminde, % GP'deki yüzde değişim daha düşmüştür ve lokal gama yönteminde olduğu gibi aynı eğilimi göstermiştir. Bununla birlikte global gama yönteminde tüm kabul kriterleri için düşük doz eşiklerinde % GP'ler, % 0'lık düşük doz eşiğinden önemli ölçüde farklı olmadığı bulunmuştur.

#### İlgi Bölgesi Kısıtlaması Olmadan Gama Analizi

Global gama analizinde, ROI kısıtlaması olmayan %0 düşük doz eşiği için %GP; global gama sonucuyla aynı azalan eğilimi göstermiştir. Lokal gama sonucu, akciğer kanseri vakaları haricinde, lokal gama sonucuyla aynı artan eğilimi göstermiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışma, düşük doz eşiğinin gama analizindeki etkisini nicel olarak belirlemek ve düşük doz eşik düzeyi seçiminin önemine dikkat çekmek için tasarlanmıştır. Global gama analizi için, düşük doz eşiği arttıkça %GP azalmıştır. Maksimum doz değeri, düşük doz bölgesindeki doz farkından nispeten daha yüksek olduğu için, düşük doz noktaları genellikle gama analizini geçmektedir. Nelms ve arkadaşlarının (8) makalesinde, doz farkının global normalizasyonun daha düşük doz bölgelerindeki hataları gizlediğine ve özellikle %3/3 mm kabul kriteri için gama analizinde duyarsızlığa yol açtığına değinilmiştir. Yapılan çalışmada, uygulanan düşük doz eşiğine bakılmaksızın, tüm gama analizi vakaları, %3/3 mm kriterleri için %95'in üzerinde bir GP'ye sahip olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, global normalizasyonda düşük doz eşiğinin uygulanmasının hastaya özgü QA sonuçlarının yargılanması üzerinde kritik bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (p=0,388). Global gama analizi vakalarında akciğer kanseri hariç %2/2 mm kriterleri için %95'in üzerinde bir GP'ye sahip olduğu bulunmuştur.

Lokal gama analizi için, düşük doz eşiği arttıkça %GP artmıştır, bu sonuç global gama yönteminin tam tersi olarak gözlemlenmiştir (Tablo 4). Uygulanan doz eşiklerine sahip tüm baş ve boyun, beyin, akciğer ve prostat kanseri vakaları, %3/3 mm ve %5 düşük doz eşiği ve üzeri için %95'in üzerinde bir %GP sonucu vermiştir (Şekil 2). Kabul kriteri için daha rijit limitler uygulandığında %GP sonucu azalmaya başlamıştır. Hem %2/2 mm hem de %1/1 mm kriterleri için ortalama GP, tüm düşük doz eşikleri için %95'in altında bulunmuştur. Bununla birlikte, düşük doz eşiği %0 olan gama analizleri, %95'in altında bir %GP'ye yol açmıştır. Bu sonuç, doz eşik değerinin altındaki düşük doz noktalarının, diğer noktalara kıyasla yerel gama analizinde genellikle etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, düşük doz eşiği uygulamak, ortalama % GP'nin artmasına neden olmaktadır. Bütün düşük doz eşikleri arasında %GP'deki yüzde değişimi hem global hem de yerel gama yöntemleri için analiz edilmiştir. Her iki gama yönteminde kabul kriterlerinin rijitleşmesi %GP'deki değişim yüzdesini arttırmıştır (Şekil 3 - 10).

Özellikle %GP'deki değişim yüzdesi düşük doz eşiği %15 için %3/3 mm %2/2 mm ve %1/1 mm ile akciğer kanseri planlarında sırasıyla %1.69, %5.65 ve %20.03 olarak gözlenmiştir. HU değerleri arasındaki heterojenitenin fazla olduğu akciğer VMAT planlarında GP'deki değişim yüzdesi daha belirginleşmiştir. Lokal gama yönteminde, %GP'deki değişim yüzdesi düşük doz eşiği %15 için %3/3 mm %2/2 mm ve %1/1 mm ile akciğer kanseri planlarında sırasıyla %2.98, %7.88 ve %23.86 olarak gözlenmiştir. Global gama yönteminde, %GP'deki yüzde değişim daha düşüktür ve lokal gama yönteminde olduğu gibi aynı eğilimi göstermiştir. Bununla birlikte global gama yönteminde tüm kabul kriterleri için %5, %10 ve %15'lik düşük doz eşiklerinde %GP'ler, %0'lık düşük doz eşiğinden önemli ölçüde farklı olmadığı gösterilmiştir ( $p=0,244$ ).

Genellikle, düşük doz, hedefin yarı gölge veya çevresinde meydana gelir; ancak, düşük doz risk altındaki bir organa (OAR) verilirse, ciddi yan etkilere ve ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir (17, 19). Bu nedenle, bir OAR için düşük doz, doz-hacim histogramları (DVH'ler) ve tedavi planları ile değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmelere rağmen, sol taraflı meme kanseri radyoterapisinde düşük doz kalp hastalığı ve akciğer kanserinden ölüme neden olabilmektedir (19). Ek olarak, Dorr ve Herrmann'a göre (20), ikinci kanserlerin çoğu radyoterapinin penumbra'sı içinde indüklendiğini açıklamışlardır. Ayrıca bazı yayınlarda ikinci kanserlerin özellikle pediatrik hastalarda düşük doz bölgesinde meydana geldiği bildirilmiştir (21, 22). Bu nedenle düşük dozun doğru bir şekilde verilmesi ve ciddi bir şekilde değerlendirilmesi ve yorumlanması gerekmektedir. Bununla birlikte, klinikler gama analizini kullanarak doz dağılımını analiz ettiklerinde, genellikle düşük doz eşik değerini nicel veriler olmadan uygulamaktadırlar (8). Sonuçlarımız, düşük doz eşiğinin lokal gama analizinde hastaya özgü QA sonuçlarını değiştirebileceğini göstermektedir. İstatiksel olarak global ve lokal gamma analizi sonuçlarında anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. Bunun sebebinin düşük doz eşiği uygulanarak dışarıda bırakılan düşük doz noktalarının, ortalama %GP'yi etkilemektedir ve artmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle, düşük doz eşik seviyesi

lokal gama analizinde dikkatlice uygulanmalıdır. Portal Dozimetri referans kılavuzu, yerel doz karşılaştırması için daha düşük bir doz eşiği belirlemenin gerekli olduğunu belirtmektedir çünkü hesaplanan ve ölçülen değerler düşük doz bölgesinde iyi uyuşmayabilmektedir (12). Bu nedenle, yerel gama içinde çeşitli düşük doz eşik seviyelerinin uygulanması, hastaya özgü QA sonuçlarını doğru bir şekilde değerlendirmek için yararlı bir yaklaşım olabilmektedir. %1/1 mm kabul kriteri için, çalışmamız ortalama %GP'nin, ortalama %GP ve düşük doz eşikleri arasındaki %GP'deki değişim olmasına rağmen, diğer kriterlere kıyasla büyük bir standart sapma sergilediğini göstermiştir. %3/3 mm, %2/2 mm ve %1/1 mm kabul kriterleri benzer bir eğilim göstermektedir. Diğer birkaç çalışmaya göre, DD'nin %1'ini ve 1 mm DTA'yı tespit etmek için gama analizi, aşağıdaki nedenlerle hala tartışmalıdır: (a) %1/1 mm kriteri için dozimetrik hatalar ve istatistiksel dalgalanmalar baskındır ve (b) %1/1 mm kriteri için kabul edilebilir %GP seviyesi, %3/3 mm ve %2/2 mm kriterleri için olan değerlerden farklı olmalıdır (23). Bu nedenle, gama analizine dikkatli bir yaklaşım %1/1 mm kabul kriteri alınmalıdır. Gama analizinin sonuçlarının değerlendirilmesinde TG-119, %10'luk düşük doz eşiği uygulama veya ROI'yi bir alan olarak uygulanmasını ve ayarlanmasını gerektiği önerilmektedir. Bu nedenle, düşük doz eşiğinin etkisini araştırmak için bir alan olarak ROI kullanarak gama analizi uygulanmıştır. Bununla birlikte, ROI ayarının sonucu, özellikle % GP eğilimini etkileyip etkilemediğini doğrulamaya da çalışılmıştır. Böylece, ROI kısıtlaması olmadan ek gama analizi gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, hem global hem de yerel normalizasyona sahip tüm durumlarda % GP, ROI'nin kullanılmasından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermemiştir ( $p=0,499$ ). Ek olarak, akciğer kanseri vakaları hem heterojenite kaynaklı hem de geniş alanlara sahip olmasından dolayı farklı düşük doz eşiklerinde GP'deki değişim yüzdesi daha belirgin olarak bulunmuştur. Bu çalışmada çoklu ark alanları kullanarak yapılan VMAT planlarının hasta KG için çeşitli düşük doz eşikleri kullanarak gama analizini araştırılmıştır. Global gama analizi için, %GP düşük doz eşiği ile azaldı ve %3/3 mm ve %2/2 mm kabul

kriterleri, uygulanan düşük doz eşiklerinden bağımsız olarak %95'in üzerinde bir %GP sergilemiştir. Lokal gama analizi için, düşük doz eşiği arttıkça %GP artmıştır, bu sonuç global gama yönteminin tam tersi bir sonuç olarak gözlemlenmiştir. Uygulanan doz eşiklerine sahip tüm baş ve boyun, beyin, akciğer ve prostat kanseri vakaları, %3/3 mm ve %5 düşük doz eşiği ve üzeri için %95'in üzerinde bir %GP sonucu vermiştir.

Bulgularımız, yerel gama analizi için düşük doz eşik seviyesinin dikkatlice seçilmesi gerektiğini önermektedir çünkü VMAT planının hastaya özgü QA sonucu, uygulanan düşük doz eşik seviyesine bağlı olarak değişebilmektedir.

### TEŞEKKÜR

Bu çalışmada için klinik verilerin ve tedavi cihazlarının kullanılmasına katkı sağlayan Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezine teşekkür ederim.

### KAYNAKLAR

1. Liang B, Liu B, Zhou F, Yin F, Wu Q. Comparisons of volumetric modulated arc therapy (VMAT) quality assurance (QA) systems: sensitivity analysis to machine errors. *Radiation Oncology*. 2016;11(1):146.
2. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys*. 1998;25(5):656–61.
3. Stasi M, Bresciani S, Miranti A, Maggio A, Sapino V, Gabriele P. Pretreatment patient-specific IMRT quality assurance: a correlation study between gamma index and patient clinical dose volume histogram. *Med Phys*. 2012;39(12):7626–34.
4. Lee SR, Park JY, Suh TS, Park HJ, Lee JW, Jung WG. Impact of gamma analysis parameters on dose evaluation using Gafchromic EBT2 films. *J Korean Phys Soc*. 2012;61(8):1319–24.
5. Rajasekaran D, Jeevanandam P, Sukumar P, Ranganathan A, Johnjothi S, Nagarajan V. A study on correlation between 2D and 3D gamma evaluation metrics in patient-specific quality assurance for VMAT. *Med Dosim*. 2014;39(4):300–8.
6. Pulliam KB, Huang JY, Howell RM, et al. Comparison of 2D and 3D gamma analyses. *Med Phys*. 2014;41(2):21.
7. Bresciani S, Dia AD, Maggio A, et al. Tomotherapy treatment plan quality assurance: The impact of applied criteria on passing rate in gamma index method. *Med Phys*. 2013;40(12):11.

8. Nelms BE, Simon JA. A survey on planar IMRT QA analysis. *J Appl Clin Med Phys*. 2007;8(3):76–90.
9. Van Elmpt W, McDermott L, Nijsten S, Wendling M, Lambin P, Mijnheer B. A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry. *Radiother Oncol*. 2008;88(3):289–309.
10. Starlack J, Shedlock D. A piecewise-focused high DQE detector for MV imaging. *Med Phys*. 2015;42(9):5084–99.
11. Das IJ, Cao M, Cheng CW, et al. A quality assurance phantom for electronic portal imaging devices. *J Appl Clin Med Phys*. 2011;12(2):391–403.
12. Varian Medical Systems. Portal Dosimetry Reference Guide, B502204R01. <https://www.varian.com/ec203-portal-dosimetry>. Erişim Tarihi: 20.11.2022.
13. Vieira SC, Dirks ML, Heijmenand BJ, Boer HC. SIFT: a method to verify the IMRT fulence delivered during patient treatment using an electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;98:1–93.
14. Sharma DS, Mhatre V, Heigrujam M, Talapatra K, Mallik S. Portal dosimetry for pretreatment verification of IMRT plan: a comparison with 2D ion chamber array. *J Appl Clin Med Phys*. 2010;11(4):238–48.
15. Varian Medical Systems. Eclipse Algorithm Reference Guide. [https://jpnaylon.github.io/ABR/PDFs/Add\\_052418/EclipseAlgorithms13.6\\_RefGuide.pdf](https://jpnaylon.github.io/ABR/PDFs/Add_052418/EclipseAlgorithms13.6_RefGuide.pdf). Erişim Tarihi: 20.11.2022.
16. Van Esch A, Huyskens DP, Hirschi L. Optimized Varian aSi portal dosimetry: Development of data sets for collective use. *J Appl Clin Med Phys*. 2013;14(6):82–99.
17. Khan FM. *The Physics of Radiation Therapy*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Press. 2010:286–94.
18. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: Prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005;6(8):557–65.
19. Dörr W, Herrmann T. Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume. *J Radiol Prot*. 2002;22(3A):117–21.
20. Dörr W, Herrmann T. Second primary tumor after radiotherapy for malignancies: Treatment-related parameters. *Strahlenther Onkol*. 2002;178(7):357–62.
21. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):1–7.

**22.** Poppe B, Blehschmidt A, Djouguela A, et al. Two-dimensional ionization chamber arrays for IMRT plan verification. *Med Phys.* 2006;33(4):1005–15.

**23.** Heilemann G, Poppe B, Laub W. On the sensitivity of common gamma-index evaluation methods to MLC mis-alignments in Rapidarc quality assurance. *Med Phys.* 2013;40(3):3-5.

# İÇ EGE BÖLGESİNDE FAMILİYAL MULTİPL SKLEROZUN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

## CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF FAMILIAL MULTIPLE SCLEROSIS IN THE INNER AEGEAN REGION

Gökçe ZEYTİN DEMİRAL, Selin BETAŞ AKIN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (CNS) sık görülen bir otoimmün demiyelinizan hastalığıdır. Bu çalışmada retrospektif olarak MS tanılı hastaların toplanması Türk toplumunda ailesel ve sporadik MS hastalarının özelliklerini karşılaştırmak ve ailesel özellik gösteren MS hastalarının sıklığı ve bu hastaların klinik ve demografik özelliklerini belirlemek amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu kesitsel kayıt tabanlı çalışma, 01 Ocak 2022-01 Haziran 2022 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda 2017 McDonald kriterlerine göre MS tanısı ile takipli hasta verileri ile yapıldı. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, başlangıç yaşları, ortalama hastalık süresi, başlangıç semptomları ve MS subtipleri değerlendirildi.

**BULGULAR:** Türk populasyonunda ailesel MS (FMS) sıklığı %7.3 olarak saptandı. FMS varlığı erken hastalık yaşı ile ilişkili bulunmadı. En sık başlangıç semptomu duyuşal semptomlar en sık MS subtipi relapsing remitting MS olarak değerlendirildi ve genişletilmiş durum özürüllük skalası skoru hesaplandı ve FMS varlığı ile yüksek hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmadı.

**SONUÇ:** Türk populasyonunda FMS oranı daha çok Avrupa-Latin ülkelerine benzer bulunmuştur. Klinik ve demografik özellikler ise Avrupa ve Orta doğu ile benzer bulunmuştur.

**ANAHTAR KELİMELER:** Multipl skleroz, Demiyelinizan hastalıklar, Demografik faktörler.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Multiple sclerosis (MS) is a common autoimmune demyelinating disease of the central nervous system (CNS). In this study, it was aimed to collect patients with MS retrospectively, to compare the characteristics of familial and sporadic MS patients in Turkish population, and to determine the frequency of familial MS patients and the clinical and demographic characteristics of these patients.

**MATERIAL AND METHODS:** This cross-sectional record-based study was conducted between 01 January 2022 and 01 June 2022 in Afyonkarahisar Health Sciences University, Department of Neurology, with the data of patients with MS diagnosis and followed-up according to the 2017 McDonald criteria. Demographic data, clinical findings, age at onset, mean disease duration, onset symptoms and MS subtypes of the patients were evaluated.

**RESULTS:** The frequency of familial MS (FMS) in the Turkish population was 7.3%. The presence of FMS was not found to be associated with early disease age. The most common initial symptom was sensory symptoms, and the most common MS subtype was relapsing remitting MS, and the Extended-state disability scale score was calculated, and no relation was found between the presence of FMS and high disease activity.

**CONCLUSIONS:** The FMS rate in the Turkish population was found to be more similar to Euro-Latin countries. Clinical and demographic characteristics were found to be similar to those of Europe and the Middle East.

**KEYWORDS:** Multiple sclerosis, Demyelinating diseases, Demographic factors.

**Geliş Tarihi / Received:** 06.05.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.08.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr.Üyesi Gökçe ZEYTİN DEMİRAL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

**E-mail:** gokce\_zeytin@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-9635-5804, 0000-0002-7372-2907

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (04.11.2022/2022-531).

## GİRİŞ

Multiple skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (CNS) beyaz maddesine otoimmün bir saldırıdan kaynaklanan, potansiyel olarak ilerleyici, nörolojik bir bozukluktur (1). Hastalığın, farklı genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşime bağlı olduğu düşünülmektedir. Multipl sklerozun prognozu, hastalarda önemli ölçüde değişiklik göstermekle birlikte hastalarda erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir (2, 3). Genetik yatkınlık açısından ailesel multipl skleroz (FMS) prevalansı farklı popülasyonlar arasında eşit olmayan bir dağılım göstermekle birlikte yapılan çalışmalarda tüm MS hastalarının ortalama %10-20'sini oluşturmaktadır (4, 5).

Bu çalışmanın amacı retrospektif olarak MS tanılı hastaların toplanıp Türk toplumunda ailesel ve sporadik MS hastalarının özelliklerini karşılaştırmak ve ailesel özellik gösteren MS hastalarının sıklığını ve bu hastaların klinik ve demografik özelliklerini belirlemektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel kayıt tabanlı çalışma, 01 Ocak 2022 - 01 Haziran 2022 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda 2017 McDonald kriterlerine göre MS tanısı ile takipli hasta verileri ile yapıldı. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, başlangıç yaşları, ortalama hastalık süresi, başlangıç semptomları ve MS subtipleri değerlendirildi. Genişletilmiş durum özürüllük skalası (EDSS) ile özürüllük durumu değerlendirildi. MS subtipleri; (klinik izole sendrom (KİS), relapsing remitting MS (RRMS), sekonder progresif MS (SPMS) ve primer progresif MS (PPMS) olmak üzere) kaydedildi. Hastalar FMS ve sporadik MS (SMS) olarak gruplandırıldı.

Hastaların başlangıç yaşlarına göre; 18 yaş altı olanlar pediatrik başlangıçlı Multiple Sklerozis (POMS), 18-50 yaş arası başlayanlar erişkin başlangıçlı MS (AOMS), 50 yaş üstü başlayanlar geç başlangıçlı MS (LOMS) olarak sınıflandırıldı. Akrabalık derecelerine göre 1. Derece de akrabalar; anne, baba ve kardeş, 2. Derecede akrabalar; büyükanne, büyükbaba, amca, dayı, teyze ve 3. Derecede akrabalar ise anne ve babanın kuzenleri ve diğer akrabalar olarak kaydedildi.

## Etik Kurul

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi yerel etik kurul komisyonundan etik kurul onayı alınmıştır (Karar no: 2022/531 Tarih: 04.11.2022).

## İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 24.0 paket programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında parametrelerin normal dağılıp dağılmamasına göre Mann-Whitney U testi ve Student-t testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile incelendi. Tüm analizler için p=0,05 anlamlılık düzeyi kabul edildi.

## BULGULAR

Toplam 592 hasta dahil edildi, 43'si FMS (%7,3) ve 549'si (%92,7) sporadik MS (SMS) idi. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; FMS hastalarının 32'si (%74,4) kadın, 11'i (%25,6) erkek, SMS hastalarının 368'i (%67) kadın, 181'i (%33) erkek idi. FMS ve SMS grupları arasında cinsiyet karşılaştırdığımızda anlamlı fark bulunmadı (p=0,319).

Tüm MS hastalarının ortalama başlangıç yaşı 30,8±9, FMS hastalarının ortalama başlangıç yaşı 33,5±1,4, SMS hastalarının ortalama başlangıç yaşı 30,5±0,39 idi. İki grup arasında hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,03). Tablo 1 de hastaların yaşa göre dağılımı verilmiştir. FMS hastalarının %20,9 POMS, %51,1 AOMS, SMS hastalarının %27,7'si POMS, %57,2 AOMS bulunmuştur (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Hastaların yaş dağılımı

Yaş	FMS	SMS	Toplam
<18	9(20,9)	152(27,7)	161(27,2)
18-29	22(51,1)	314(57,2)	336(56,8)
30-39	10(23,2)	76(13,8)	86(14,5)
40-49	2(4,7)	7(1,3)	9(1,5)
≥50	0	0	0

Tüm MS hastalarının ortalama hastalık süresi 11,9±6 yıl ve FMS hastalarının ortalama hastalık süresi 8,6±4,9 yıl, SMS hastalarının ortalama hastalık süresi 12,2±6,03 yıl idi. Ortalama has-

talık süresi arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,001$ ). Tüm MS hastalarının yıllık ortalama atak sıklığı yılda  $1,6\pm 0,4$ ' idi. FMS hastaların yıllık ortalama atak sıklığı  $1,5\pm 0,9$  iken, SMS hastalarının yıllık ortalama atak sıklığı yılda  $1,6\pm 1,03$  yıl olarak saptandı. Ortalama atak hızı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,590$ ).

FMS ve SMS hastalarında her iki grupta en sık başlangıç semptomu duyuşsal semptomlar olup sırasıyla %30,2 ve %34,4 idi, ikinci sıklıkta görülen başlangıç semptomu ise görsel semptomlar FMS' de %23,3, SMS %25,1 idi.

FMS hastalarında ve SMS hastalarında en sık MS subtipi RRMS' idi. Tablo 2'de hastaların klinik tiplerine göre dağılımı verilmiştir (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** FMS ve SMS MS subtipleri açısından dağılımı

MS subtipi	RRMS	SPMS	PPMS
FMS	28(%65,1)	12(%27,9)	3(%7)
SMS	365(%66,5)	156(%28,4)	28(%5,1)

FMS hastalarında EDSS Skoru:  $2,8\pm 1,2$ , SPMS hastalarında EDSS Skoru:  $2,9\pm 1$  saptandı. FMS ve SMS hastalarında EDSS skoru açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,280$ ). Bu 43 hastada, 30'u (%69,8) birinci derece akraba, 12'si (%27,9) ikinci derece akraba, 1'i (%2,3) üçüncü derece akraba idi. Birinci dereceden etkilenen akrabalarından 22'si (%73,3) kardeşti. Diğer birinci derece akrabaları değerlendirdiğimizde 1'inde (%3,3) babasında, 2'sinde (%6,7) annesinde ve 5'inde (%16,7) kız çocuğunda MS hastalık öyküsü mevcuttu. Dahil edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri **Tablo 3**'de gösterilmektedir.

**Tablo 3:** Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Familial MS	Sporadik MS	P
Hasta Sayısı	43 (%7,3)	549 (%92,7)	
Cinsiyet (F/M)	32/11	368/181	0,319
Ortalama Hastalık Başlangıç Yaşı	$33,5\pm 1,4$	$30,5\pm 0,39$	0,030
Ortalama Hastalık Süresi	$8,6\pm 4,9$	$12,2\pm 6,03$	0,000
Yıllık Ortalama Atak Sıklığı	$1,5\pm 0,9$	$1,6\pm 1,03$	0,590
En Sık Başlangıç Semptomu	Duyusal S. (%30,2)	Duyusal S. (%34,4)	
En Sık MS Subtipi	RRMS 28(%65,1)	RRMS 359(%65,4)	
Ortalama EDSS	$3\pm 0,176$	$3\pm 0,42$	0,28
Birinci Derece Etkilenen Akrabalar	30 (%69,8)		
İkinci Derece Etkilenen Akrabalar	12 (%27,9)		
Üçüncü Derece Etkilenen Akrabalar	1 (%2,3)		

F:Female, M:Male

## TARTIŞMA

MS, CNS'de sık görülen bir otoimmün demiyelinizan hastalıdır. Tanımlanan üç klinik form bulunmaktadır ve en yaygın görülen formu RRMS'tir (6). Patofizyoloji net olmamakla birlikte çeşitli genetik etkileşimler, epigenetik ve D vitamini gibi çevresel faktörler ve çeşitli nörotropik virüslerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). MS'in bilinenler etiyojik faktörler dışında; etiyojisi ve patogenezi şu ana kadar belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, genetik arka plan ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin MS'e yol açtığı öngörülmektedir (8). MS patogenezi genetik açıdan değerlendirildiğinde, MS duyarlılığına bağlı 200'den fazla yaygın insan lökosit antijenleri (HLA) olmayan genetik varyant tanımlanmıştır. Bu varyantlar özellikle HLA-DRB1\*1501 aleli doku uygunluk kompleksi (MHC) bölgesi ile MS'e yakınlık açısından köklü ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte Uluslararası MS Genetik Konsorsiyumu tarafından yapılan bir çalışma, MHC bölgesinde ve 17q23 ile 5q33 kromozomlarında genetik açıdan anlamlı bağlantılar göstermiştir (9).

Bilim adamları, miyelin temel proteini (MBP), proteolipid proteini (PLP), miyelinle ilişkili glikoproteini (MAG) ve miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG) kodlayan genler gibi karmaşık bir genetik etiyojinin MS duyarlılığında yer aldığını ve FMS'de hastalık duyarlılığı için aday lokuslar olduğunu bildirmiştir. Ancak bunların FMS ile bağlantısı konusunda tartışmalar mevcuttur (10 - 12). Son olarak bazı bulgular, HLA-DR2 alelinin FMS hastalarında genetik etiyojinin %17-62'sinde MHC genetik bağlantısını açıklayabileceğini ileri sürmektedir (12).

Aile öyküsü varlığının MS'in ortaya çıkmasında pozitif etki gösterdiği bilinmekle birlikte dünyada FMS prevalansı tam olarak netleştirilememiştir. Fakat MS vakalarının ortalama %10-20'sinin FMS olduğu düşünülmektedir (5).

Bizim çalışmamızda Türk populasyonunda ortalama FMS oranı %7,3 bulunmuştur. Çeşitli ülkelerde yapılan MS prevalans çalışmalarında FMS oranı çok çeşitlilik göstermektedir (4, 13-17). Haircihan ve arkadaşlarının dünya çapında yaptığı bir FMS prevalans çalışması 17

derlemeyi içermekte olup FMS prevalansının %32,7 ile Saskatchewan, %29 ile Finlandiya ve %28,7 ile Hırvatistan-Slovenya'nın aynı ve daha yüksek prevalansa sahip bölgeler olduğu buna karşılık, %2 ile Macaristan, %3,3 ile Meksika ve %6,1 ile Brezilya ülkelerinin FMS prevalansının neredeyse benzer ve daha düşük olduğu saptanmıştır (13). Buna karşılık Ortadoğu'da yapılan bir FMS prevalans çalışmasında İran'ın 6 ilinde FMS ile ilgili çalışma yapılmış, FMS prevalansının neredeyse birbirine benzer ve diğer ülkelere göre daha düşük olduğu saptanmıştır ve FMS prevalansının en yüksekte en düşüğe doğru sıralaması; Fars (%26,5), Chaharmahal ve Bakhtiari (%21,1), Tahran (%20,5), İsfahan (%20,3), Mazandaran (%18,0) ve Kermanshah (%12,5) saptanmıştır (4, 14). Rusya'nın Altay bölgesinde FMS oranı %2 bulunmuştur (18). Arjantin'de FMS oranı %7,3 saptanmıştır (15). Türkiye etnik köken açısından kosmopolit bir ülke olmakla birlikte bizim çalışmamızda ailesel MS oranı daha çok Avrupa-Latin ülkelerine benzer bulunmuştur. Arjantin'de yapılan bir çalışmada Rojas ve arkadaşları hastaların başlangıç yaşını karşılaştırdıklarında FMS ve SMS grupları arasında FMS'nin daha erken hastalık yaşı ile ilişkili olduğu görülmüştür (15). İspanya'da yapılan bir çalışmada FMS ve SMS hastalık gruplarında hastalık başlangıç yaşları arasında fark saptanmamıştır ve FMS grubunda en sık başlangıç semptomunun görsel semptomlar olduğu bildirilmiştir (19). Rusya Tomsk bölgesinde Alifirova ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada FMS; erken MS başlangıç yaşı ve EDSS ile ölçülen yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili tespit edilmiştir (20).

Balcerac ve ark.'larının çalışmasında FMS'nin sakatlığın erken ortaya çıkması ve daha kötü hastalık aktivitesi gösterdiği ve sporadik vakalardan farklı klinikle seyrettiği saptanmıştır (21).

Hastalar cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde İran'da yapılan çalışmada FMS oluşumu çalışmamızda da olduğu gibi kadınlarda erkeklerden daha yaygın saptanmıştır ve FMS/SMS grupları arasında çalışmamızda olduğu gibi cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmamıştır. Yine bu çalışmada hastaların başlangıç yaşı bizim çalışmamızla benzer olarak (FMS ve SMS) her iki grupta da en sık 18-29 yaş arası hasta grubunu oluşturmaktadır.

Fakat İran çalışmasında FMS/SMS grupları arasında hastaların başlangıç yaşı açısından farklılık saptanmamıştır (4). Bizim çalışmamızda her iki grup hastalık başlangıç yaşı açısından değerlendirildiğinde literatürden oldukça farklı sonuçlar elde edilmiş olup SMS erken hastalık yaşı ile ilişkilendirilmiştir. FMS hastalarında MS başlangıç yaşının daha geç olduğu saptanmıştır. FMS grubunda en sık başlangıç semptomu duyuşal semptomlar olarak saptanmış olup İspanya'da yapılan çalışmadan farklı sonuçlar bulunmuştur (19). MS başlangıç subtipi literatürle benzer olup en sık MS subtipi RRMS olarak saptanmıştır ve her iki grup arasında MS başlangıç subtipi açısından fark saptanmamıştır (4). FMS ve SMS grupları özürülük oranı açısından karşılaştırıldığında ise ortalama EDSS skorları arasında hastalık ilerleme aktivitesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada Türk popülasyonunda FMS ve SMS grupları değerlendirildiğinde başlangıç yaşı hariç diğer parametrelerin iki grup arasında belirgin anlamlı farklılık göstermediği, başlangıç yaşının ise SMS'te daha erken olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, bazı genetik değişikliklerin veya ek çevresel faktörlerin MS ailesel prevalansını etkilediği göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmanın avantajları; tek hekim tarafından kaydedilen verilerin olması, çalışmanın toplum kökenli değil, hastane verileri ile değerlendirilmesidir. Kısıtlılıkları ise; tek merkezli olması, hasta sayısının tek merkez olmasından dolayı az olması, farklı etnik kökenli bireylerin çalışmaya katılmış olabilmemesidir.

#### KAYNAKLAR

1. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:723–30.
2. Yamout B, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2018;38(02):212–25.
3. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–9.
4. Salehi Z, Almasi-Hashiani A, Sahraian MA, et al. Epidemiology of familial multiple sclerosis in Iran: a national registry-based study. *BMC Neurol*. 2022;22(1):76.
5. Steenhof M, Stenager E, Nielsen NM, et al. Familial multiple sclerosis patients have a shorter delay in diagnosis than sporadic cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;32:97–102.



6. Ruiz F, Vigne S, Pot C. Resolution of inflammation during multiple sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2019;41(6):711–26.
7. Katsavos S, Artemiadis A, Davaki P, et al. Familial multiple sclerosis in Greece: Distinct clinical and imaging characteristics in comparison with the sporadic disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;173:144–9.
8. Maver A, Lavtar P, Ristić S, et al. Identification of rare genetic variation of NLRP1 gene in familial multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2017;7(1):3715.
9. Barizzone N, Cagliani R, Basagni C, et al. An Investigation of the Role of Common and Rare Variants in a Large Italian Multiplex Family of Multiple Sclerosis Patients. *Genes (Basel).* 2021;12(10):1607.
10. Rose J, Lynch S, Pisani P, et al. Genetic susceptibility in familial multiple sclerosis not linked to the myelin basic protein gene. *The Lancet.* 1993;341(8854):1179–81.
11. Haines J. Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Hum Mol Genet.* 1998;7(8):1229–34.
12. Seboun E, Oksenberg JR, Rombos A, et al. Linkage analysis of candidate myelin genes in familial multiple sclerosis. *Neurogenetics.* 1999;2(3):155–62.
13. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, et al. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:43–7.
14. Razazian N, Eskandarieh S, Siabani S, et al. Prevalence of Multiple sclerosis and its clinical and demographic characteristics in Kurdish populations in western Iran (2020). *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103441.
15. Rojas JI, Patrucco L, Miguez J, et al. Disease onset in familial and sporadic multiple sclerosis in Argentina. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;6:54–6.
16. Ceccarelli A, Mifsud VA, Dogar A. Demographic and clinical characteristics of familial and sporadic multiple sclerosis: A single center exploratory study from Abu Dhabi. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2020;76:145–7.
17. Farez MF, Balbuena Aguirre ME, Varela F, et al. Low familial risks for multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. *J Neurol Sci.* 2014;346(1–2):268–70.
18. Smagina I V., Elchaninova EYu, Elchaninova SA. Multiple sclerosis in the Altai region of Russia: a prospective epidemiological study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova.* 2019;119(2):7.
19. Fernández-Pérez MJ, Barakat O, García-Moreno JM, et al. Características clínicas de la esclerosis múltiple familiar en España [Clinical features of familial multiple sclerosis in Spain]. *Rev Neurol.* 1999;29(8):693–6.
20. Alifirova VM, Titova MA, Terskikh EV, Musina NF, Sjomkina AA, Gumenyuk YS. Familial multiple sclerosis in Tomsk region. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova.* 2016;116(10):6–9.
21. Balcerac A, Louapre C. Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: A review. *Rev Neurol (Paris).* 2022;178(6):512–20.

# HUZUREVİNDE YAŞAYAN YAŞLI BİREYLERDE ÜRİNER İNKONTİNANS FARKINDALIĞI VE SAĞLIK ARAMA DAVRANIŞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

## AWARENESS OF URINARY INCONTINENCE AND ITS RELATIONSHIP WITH HEALTH - SEEKING BEHAVIOR IN ELDERLY INDIVIDUALS LIVING IN NURSING HOMES

Yeliz ÇULHA<sup>1</sup>, Sevinç YILDIRIM<sup>2</sup>, Funda BÜYÜKYILMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Esasları Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>T C Darülaceze Başkanlığı

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı, huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerde üriner inkontinans farkındalığı ve sağlık arama davranışı arasındaki ilişkinin belirlenmesidir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Tanımlayıcı tipte gerçekleştirilen çalışmanın örneklemini, Ekim 2022 - Ocak 2023 tarihlerinde İstanbul'da bir huzurevinde yaşayan 65 yaş ve üzeri bireyler oluşturdu (N=120). Veriler, "Yaşlı Birey Bilgi Formu", "İnkontinans Farkındalık Ölçeği", "Sağlık Arama Davranışı Ölçeği" ile değerlendirildi.

**BULGULAR:** Yaşlı bireylerin çoğunluğunun (%70) erkek, yaş ortalamalarının 65,71±8,49 yıl olduğu, %70'inin idrar kaçırdığı, %57,5'inin öksürürken veya hapsirirken idrar kaçırdığı, %52,5'inin günlük aktiviteleri sırasında idrar kaçırdığı, %62,5'inin idrar kaçırmaya ilişkin ped/bez kullandığı, idrar kaçırmaya süresi ortalamasının 42,75±53,53 ay olduğu saptandı. İnkontinans Farkındalık Ölçeği puan ortalaması ile Sağlık Arama Davranışı puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (p<0,05). Ayrıca kadın cinsiyet, idrar kaçırmaya varlığı-sıklığı ve ped/bez kullanımının, üriner inkontinans farkındalığı ve sağlık arama davranışı üzerinde etkili değişkenler olduğu belirlendi.

**SONUÇ:** Yaşlı bireylerin üriner inkontinans farkındalıklarının orta düzey, sağlık arama davranışlarının orta-yüksek düzeyde olduğu görüldü. Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin üriner inkontinans durumlarının ve inkontinansa ilişkin farkındalıklarının belirlenmesi, bireylerin üriner inkontinans ile baş etmelerine yönelik yaklaşımların uygulanmasına olanak sağlayacaktır.

**ANAHTAR KELİMELE:** Yaşlı Bireyler; Üriner İnkontinans Farkındalığı; Sağlık Arama Davranışları.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to determine the relationship between urinary incontinence awareness and health-seeking behavior in elderly individuals living in nursing homes.

**MATERIAL AND METHODS:** The sample of the study, which was carried out in descriptive design type, consisted of individuals aged 65 and over living in a nursing home in Istanbul between October 2022 and January 2023 (N=120). Data were collected with the "Elderly Individual Information Form", "Incontinence Awareness Scale", and "Health Seeking Behavior Scale".

**RESULTS:** The majority of the elderly individuals (70%) were male, their mean age was 65.71±8.49 years, 70% had urinary incontinence, 57.5% had urinary incontinence while coughing or sneezing, 52.5% had urinary incontinence during their daily activities, 62.5% of them used pads/cloths related to urinary incontinence, mean duration of urinary incontinence was 42.75±53.53 months. There was a statistically significant relationship between the Incontinence Awareness Scale mean score and the Health Seeking Behavior mean score (p<0.05). In addition, female gender, presence-frequency of urinary incontinence and use of pads/cloths were found to be effective variables on urinary incontinence awareness and health-seeking behavior.

**CONCLUSIONS:** The awareness of urinary incontinence of the elderly individuals was moderate, and their health-seeking behaviors were moderate-high. Determining the urinary incontinence status and awareness of elderly individuals living in nursing homes will enable the implementation of approaches for individuals to cope with urinary incontinence.

**KEYWORDS:** Elderly Individuals; Urinary Incontinence Awareness; Health Seeking Behaviors.

**Geliş Tarihi / Received:** 03.04.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.08.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr.Üyesi Yeliz ÇULHA

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Esasları Ana Bilim Dalı

**E-mail:** yeliz.culha@iuc.edu.tr

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-5460-5844, 0000-0002-6187-9755, 0000-0002-7958-4031

**Etik Kurul / Ethical Committee:** İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu (2022-305).

## GİRİŞ

Üriner inkontinans (Üİ), Uluslararası Kontinans Topluluğu tarafından terminoloji standardizasyon raporunda, her durumda görülebilen idrar kaçırma yakınması olarak ifade edilmektedir. Üriner inkontinans, ortaya çıkışı ve sonuçları nedeniyle en önemli ve tekrarlayan geriatrik sendromlardan biridir. Tüm yaş gruplarında görülme sıklığı kadınlarda daha fazladır(1). Üriner inkontinans, kadınların yaklaşık %50'sini, toplumda yaşayan yaşlı bireylerin yaklaşık %30'unu, uzun süreli bakım evlerinde yaşayanların %50'sini ve hastaneye yatırılan yaşlı bireylerin %40-70'ini etkileyen bir sorun olarak tanımlanmaktadır (2, 3).

Normal yaşlanma süreci, üriner sistem yapı ve işlevlerinde değişikliklere yol açarak, inkontinans riskini arttırmaktadır (4). Erkeklerde üriner inkontinans genellikle benign prostat hiperplazisi ve prostat neoplazmi tedavisi için uygulanan cerrahi veya radyoterapi sırasında kontinans mekanizmalarının zarar görmesinden kaynaklanırken, kadınlarda mesane veya pelvik taban kaslarının disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (4, 5). Üriner inkontinans bireylerde başta yaşam kalitesinin düşmesi, depresyon, utanma, sosyal izolasyon, inkontinansla ilişkili dermatit gibi fiziksel ve psikososyal sorunlara yol açmaktadır. Yaşlı bireylerde tedavi edilmeyen ve yönetilmeyen Üİ ise üriner sistem enfeksiyonları, dermatit, demanslı kişilerde davranış sorunları, yürüme ve denge sorunları ile birlikte yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir (3, 4, 6 - 8).

Bireylerin üriner inkontinans konusundaki farkındalıklarının düşük olması, onların profesyonel yardım almak yerine sorunla kendi kendine baş etmesi ile sonuçlanmaktadır. Üriner inkontinans ile kendi kendine baş etme, sorunu daha karmaşık hale getirerek bireyin günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini düşürmektedir (9, 10). Yapılan çalışmalarda, üriner inkontinans tedavi edilebilmesine rağmen, yaşamı tehdit eden bir sorun olarak algılanmaması çoğu zaman göz ardı edilmesi, herhangi bir sağlık kurumuna başvurmama ve soruna yönelik herhangi bir tedavi ve bakım almama ile sonuçlandığı görülmektedir (7, 9). Hemşireler, üriner inkontinansın önlenmesi ve ortadan kaldırılmasına ilişkin multidisipliner bir yaklaşım doğrultusunda

pelvik taban kaslarının güçlendirilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri gibi konularda eğitim ve danışmanlık uygulamalarını gerçekleştirmektedir. Üriner inkontinans yaşlı bireyler tarafından mahrem kabul edilmekte, çoğu zaman ise göz ardı edilerek yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak görülmektedir (7). Üriner inkontinansın erken dönemde belirlenebilmesi ve buna yönelik semptomların azaltılması ya da ortadan kaldırılmasına yönelik yaklaşımların uygulanmasında huzurevinde çalışan hemşirelerin önemli rol ve sorumlulukları vardır. Bu araştırma, huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerde üriner inkontinans farkındalığı ve sağlık arama davranışı arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla planlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve ilişki arayıcı araştırma türünde gerçekleştirilen çalışmanın amacı, huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerde üriner inkontinans farkındalığı ve sağlık arama davranışı arasındaki ilişkinin belirlenmesi idi. Ekim 2022 - Ocak 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilen araştırmanın evrenini, İstanbul'da bir huzurevinde yaşayan 65 yaş ve üzeri bireyler oluşturdu. Örneklem sayısının belirlenmesinde benzer çalışma sonucu referans alınarak, uygulanan güç analizine göre; %95 güven (1- $\alpha$ ), %95 test gücü (1- $\beta$ ) ve d=0.5 etki büyüklüğü için alınması gereken örneklem sayısı 112 olarak belirlendi (6). Araştırmanın örneklemini ise, belirlenen tarih aralığında, basit rastgele örneklem yöntemi ile belirlenen, bilgilendirme sonrası araştırmaya katılmayı kabul eden, 65 yaş ve üzeri bireyler oluşturdu (N=120). Dahil edilme kriterleri olarak sözel olarak iletişim kurmayı engelleyecek herhangi bir sorununun olmaması ve araştırmaya katılmayı kabul etmesi belirlendi.

### Veri Toplama Araçları

Veriler, yaşlı bireylerin demografik özelliklerini belirlemeye yönelik "Yaşlı Birey Bilgi Formu", "İnkontinans Farkındalık Ölçeği" ve "Sağlık Arama Davranışı Ölçeği" kullanılarak toplandı.

### Yaşlı Birey Bilgi Formu

Literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından oluşturulan bu form; yaş, cinsiyet, medeni durum, herhangi bir kronik hastalık var-

liği, huzurevinde yaşama süresi, idrar kaçışma durumu ve buna yönelik uygulamaları belirlemeye yönelik sorulardan oluşmaktadır (7).

### İnkontinans Farkındalık Ölçeği

Toplam 26 maddeden oluşan ve bireylerin idrar kaçışmaya yönelik farkındalıklarını ölçmek amacıyla kullanılan bu ölçek, Avcı ve arkadaşları (2017) tarafından geliştirilmiştir. Toplam beş alt boyuttan oluşan ölçeğin toplam puanı yoktur. "Sağlık motivasyonu" ve "üriner inkontinansla baş etme" alt boyutlarından alınan puanların yüksek olması pozitif algıları içermektedir. "Sağlık sorunu olarak kabulünü engelleyen faktörler", "Kısıtlanma" ve "İdrar kaçışma korkusu" alt boyutlardan alınan puan yükseldikçe etkilenmenin daha fazla olduğu şeklinde kabul edilmektedir (11). Avcı ve ark. (2017) çalışmasında ölçek alt boyutlarının Cronbach alfa değerleri "Sağlık sorunu olarak kabulünü engelleyen faktörler":0.87, "Sağlık motivasyonu":0.92, "Üriner inkontinansla baş etme":0.86, "Kısıtlanma":0.79, "İdrar kaçışma korkusu": 0.60 (11), bu çalışmada sırasıyla 0,85, 0,83, 0,86, 0,80, 0,71 ve 0,85 olarak saptandı.

### Sağlık Arama Davranışı Ölçeği

Bireylerin sağlık arama davranışını belirlemek amacıyla Kırac ve Öztürk (2021) tarafından geliştirilen ve beşli likert tipinde olan ölçek, 12 madde ve 3 faktörden oluşmaktadır. Faktörler, "Online arama davranışı" 6 madde, "Profesyonel arama davranışı" 3 madde ve "Geleneksel arama davranışı" 3 maddeden oluşmaktadır. İlgili çalışmada Cronbach's alfa katsayısı 0.76 (12), bu çalışmada ise 0,79 olarak saptandı.

### Verilerin Toplanması

Veriler, araştırmacılar tarafından yaşlı bireylerden yüzyüze toplandı. Veriler toplanmadan önce araştırmacı tarafından, araştırmanın amacı, içeriği, kapsamı ve süresi açıklandı. Bilgilendirme sonrası, araştırmaya katılmayı kabul eden yaşlı bireylerden veriler, huzurevi içinde boş zamanlarını geçirdikleri bölümlerde toplandı.

### Etik Kurul

Araştırma verileri, İstanbul Üniversitesi - Cerahpaşa Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (No: 2022/305) ve araştırmanın yapılacağı kurumdaki kurum izni alındıktan sonra toplandı.

### İstatistiksel Analiz

Veriler, bilgisayar ortamına SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 21.0 paket programı kullanılarak aktarıldı. Tüm sürekli değişkenler, dağılımların normalliğini göstermek amacı ile Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile kontrol edildi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler, t-test, ki-kare test, ANOVA ve Pearson korelasyon test kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık değerleri  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen yaşlı bireylerin özellikleri incelendiğinde; çoğunluğunun (%70) erkek, yaş ortalamalarının  $65,71 \pm 8,49$  yıl ve Beden kitle indeksi ortalamalarının  $28,51 \pm 4,61$  olduğu görüldü. Bireylerin %82,5'inin sigara kullandığı, %97,5'inin alkol kullanmadığı, %92'sinin kronik hastalığının olduğu ve bununla ilişkili ilaç kullandığı saptandı. Yaşlı bireylerin %70'inin idrar kaçıştığı, %57,5'inin öksürürken veya hapsirirken idrar kaçıştığı, %52,5'inin günlük aktiviteleri sırasında idrar kaçıştığı, yine %40'ının günde bir kez ve ayda bir veya birkaç kez idrar kaçıştığı, %62,5'inin idrar kaçışmaya ilişkin ped/bez kullandığı, idrar kaçışma süresi ortalamasının  $42,75 \pm 53,53$  ay olduğu, %87,5'inin pelvik taban kas egzersizlerini bilmediği ve inkontinansı olan bireylerin %97,5'inin ise pelvik taban kas egzersizlerini uygulamadığı görüldü (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Yaşlı bireylerin bireysel özellikleri (N=120)

Özellikler	n	%
Yaş Ort $\pm$ SS (65,71 $\pm$ 8,49) (Min:65- Max:85)		
BKI Ort $\pm$ SS (28,51 $\pm$ 4,61) (Min:19,59- Max:45,79)		
Cinsiyet		
	Kadın	36 30
	Erkek	84 70
Medeni Durum		
	Evli	9 7,5
	Bekar	111 92,5
Eğitim durumu		
	İlköğretim mezunu	99 82,5
	Lise mezunu	12 10
	Üniversite	9 7,5
Sigara kullanma durumu		
	Evet	99 82,5
	Hayır	21 17,5
Alkol kullanma durumu		
	Evet	3 2,5
	Hayır	117 97,5
Kronik Hastalık Durumu		
	Evet	111 92,5
	Hayır	9 7,5
Sürekli Kullanılan İlaç Varlığı		
	Var	111 92,5
	Yok	9 7,5
İdrar kaçışma durumu		
	Var	84 70
	Yok	36 30
Öksürürken veya hapsirirken idrar kaçışma durumu		
	Var	69 57,5
	Yok	51 42,5
Günlük aktiviteleriniz sırasında idrar kaçışma durumu		
	Var	63 52,5
	Yok	57 47,5
İdrar kaçışma sıklığı		
	Günde birden fazla	48 40
	Günde bir kez	18 15
	Haftada bir veya birkaç kez	6 5
	Ayda bir veya birkaç kez	48 40
İdrar kaçışmaya ilişkin Ped/bez kullanımı		
	Var	75 62,5
	Yok	45 37,5
İdrar kaçışma süresi (ay) Ort $\pm$ SS (42,75 $\pm$ 53,53) (Min:1- Max:240)		
Pelvik Taban Kas Egzersizlerini Bilme Durumu		
	Var	15 12,5
	Yok	105 87,5
Pelvik Taban Kas Egzersizlerini Uygulama Durumu		
	Var	3 2,5
	Yok	117 97,5

### İnkontinans Farkındalık Düzeyleri

Yaşlı bireylerin İnkontinans Farkındalık Ölçeği'ne göre; Sağlık Sorunu Olarak Kabulünü Engelleyen Faktörler alt boyut puan ortalaması 17,38±5,28, Üriner İnkontinansla Baş etme alt 19,90±3,25, Sağlık Motivasyonu 18,38±4,16, Kısıtlanma 7,68±2,63, İdrar Kaçırma Korkusu alt 13,38±3,65 olarak belirlendi (**Tablo 2**).

### Sağlık Arama Davranış Düzeyleri

Çalışmaya dahil edilen yaşlı bireylerin Sağlık Arama Davranışı Ölçeği'ne göre; Online Sağlık Arama faktörü puan ortalaması 14,83±7,13, Profesyonel Sağlık Arama faktörü puan ortalaması 12,13±1,88, Geleneksel Sağlık Arama faktörü puan ortalaması 11,30±2,13 olarak saptandı (Tablo 2).

### Yaşlı bireylerin bireysel özelliklerine göre Üriner İnkontinans Farkındalıkları ve Sağlık Arama Davranışları

Yaşlı bireylerin bireysel özelliklerine göre İnkontinans Farkındalık Ölçeği ve Sağlık Arama Davranışı Ölçeği puan ortalamaları karşılaştırıldığında, bireylerin cinsiyet, idrar kaçırma varlığı-sıklığı ve ped/bez kullanımı değişkenlerine göre ölçek puan ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık saptandı ( $p<0,05$ ), (**Tablo 3**).

### İnkontinans Farkındalıkları ile Sağlık Arama Davranışı Arasındaki İlişki

Yaşlı bireylerin İnkontinans Farkındalıkları ile Sağlık Arama Davranışı arasındaki ilişki incelendiğinde, İnkontinans Farkındalık Ölçeği, Sağlık Sorunu Olarak Kabulünü Engelleyen Faktörler alt boyut puan ortalaması ile Sağlık Arama Davranışı Ölçeği Online Sağlık Arama faktörü ve Profesyonel Sağlık Arama faktörü puan ortalaması arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ( $p<0,05$ ), (**Tablo 4**). Üriner İnkontinansla Baş etme alt boyut puan ortalaması ile Online Sağlık Arama faktörü ve Profesyonel Sağlık Arama faktörü puan ortalaması arasında pozitif yönde, Geleneksel Sağlık Arama faktörü puan ortalaması ile Online Sağlık Arama faktörü ve Profesyonel Sağlık Arama faktörü puan

ortalaması arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). İdrar Kaçırma Korkusu alt boyut puan ortalaması ile Online Sağlık Arama faktörü puan ortalaması arasında negatif yönde, Geleneksel Sağlık Arama faktörü puan ortalaması arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ( $p<0,05$ ), (Tablo 4).

**Tablo 2:** Yaşlı bireylerin İnkontinans Farkındalık Ölçeği ve Sağlık Arama Davranışı Ölçeği puanlarının dağılımı

ÖLÇEKLER	Ort	SD	Min	Maks
<b>İNKONTİNANS FARKINDALIK ÖLÇEĞİ</b>				
Sağlık Sorunu Olarak Kabulünü Engelleyen Faktörler	17,38	5,28	8	34
Sağlık Motivasyonu	18,38	4,16	10	25
Üriner İnkontinansla Baş etme	19,90	3,25	12	26
Kısıtlanma	7,68	2,63	3	13
İdrar Kaçırma Korkusu	13,38	3,65	4	18
<b>SAĞLIK ARAMA DAVRANIŞI ÖLÇEĞİ</b>				
Online sağlık arama	14,83	7,13	6	30
Profesyonel sağlık arama	12,13	1,88	6	15
Geleneksel sağlık arama	11,30	2,13	6	15

**Tablo 3:** Yaşlı bireylerin bireysel özelliklerine göre ölçek puan ortalamalarının dağılımı

Özellikler		İNKONTİNANS FARKINDALIK ÖLÇEĞİ					SAĞLIK ARAMA DAVRANIŞI ÖLÇEĞİ		
		Sağlık Sorunu Olarak Kabulünü Engelleyen Faktörler	Sağlık Motivasyonu	Üriner İnkontinansla Baş etme	Kısıtlanma	İdrar Kaçırma Korkusu	Online sağlık arama	Profesyonel sağlık arama	Geleneksel sağlık arama
Cinsiyet	Kadın	19,08±4,99	20,92±3,89	19,92±2,43	7,58±1,92	13,83±3,49	19,92±2,28	11,50±1,3	11,17±1,98
	Erkek	16,64±5,26	17,29±3,80	19,89±3,55	7,71±2,89	13,18±3,73	12,64±6,71	12,39±1,9	11,36±2,20
	tp	*2,363<0,020	*0,475<0,001	0,017<0,097	5,87<0,004	0,899<0,370	*5,77<0,001	*2,431<0,017	0,325<0,656
İdrar kaçırma durumu	Var	18,04±4,98	18,71±4,21	19,29±3,3	8,36±2,53	14,68±2,56	14,36±7,48	11,71±1,86	11,79±1,91
	Yok	15,83±5,72	17,58±4,01	21,33±2,6	6,08±2,17	10,33±4,02	15,92±6,19	13,08±1,57	10,17±2,27
	tp	*2,123<0,036	1,369<0,174	*3,297<0,001	*4,707<0,001	*7,105<0,001	*1,099<0,274	*0,862<0,001	*4,05<0,001
Öksürükten veya hapsürükten idrar kaçırma durumu	Var	18,74±4,65	18,30±4,51	18,83±3,07	8,35±2,1	14,35±3,17	14,30±7,37	11,61±1,92	12,00±1,86
	Yok	15,53±5,57	18,47±3,68	21,35±2,9	6,76±3,39	12,06±3,88	15,53±6,80	12,82±1,60	10,35±2,13
	tp	3,436<0,355	0,215<0,830	4,554<0,001	9,00<0,001	*3,555<0,001	0,930<0,354	3,666<0,001	*4,509<0,001
Günlük aktiviteleriniz sırasında idrar kaçırma durumu	Var	17,90±5,32	18,33±4,38	18,86±3,44	8,57±2,28	14,86±2,79	14,43±8,05	11,62±1,12	11,81±1,96
	Yok	16,79±5,22	18,42±3,95	21,05±2,59	6,68±2,66	11,74±3,82	15,26±5,59	12,68±1,39	10,74±2,19
	tp	1,156<0,250	0,115<0,909	*3,918<0,001	*4,186<0,001	*5,149<0,001	0,639<0,524	*3,217<0,002	*2,832<0,005
İdrar kaçırma sıklığı	Günde bir kez	18,17±2,68	17,17±3,38	17,50±2,2	10,17±1,09	15,83±0,38	12,33±8,76	11,83±2,48	12,50±1,29
	Günde birden fazla	17,88±6,16	19,56±4,80	20,31±3,5	7,75±2,7	14,69±2,76	16,00±7,66	11,56±1,92	11,63±2,08
	Haftada bir veya birkaç kez	16,00±2,19	17,50±0,55	19,50±0,5	9,00±1,09	15,50±1,64	9,50±1,64	11,50±0,55	11,00±1,10
	Ayda bir veya birkaç kez	16,58±4,33	16,50±3,00	20,25±3,5	6,58±2,47	11,25±3,71	14,50±6,01	12,92±4,27	10,67±2,53
	tp	0,767<0,515	4,605<0,005	3,842<0,002	9,65<0,001	14,742<0,001	2,224<0,090	4,234<0,007	3,341<0,022
İdrar kaçırma ped/bez kullanımı	Var	17,88±5,09	18,76±4,21	19,52±3,2	7,96±2,44	14,52±2,66	15,08±7,76	11,68±1,95	11,68±1,88
	Yok	16,53±5,55	17,73±4,05	20,53±3,17	7,20±2,89	11,47±4,27	14,40±5,99	12,87±1,52	10,67±2,38
	tp	1,356<0,178	1,312<0,192	1,669<0,098	1,54<0,26	*4,831<0,001	0,504<0,615	*3,500<0,001	*2,579<0,011

\*Ki Kare test,  $p<0,05$  \*ANOVA test,  $p<0,05$

**Tablo 4:** Yaşlı bireylerin üriner inkontinans farkındalıkları ile sağlık arama davranışları arasındaki ilişki

İNKONTİNANS FARKINDALIK ÖLÇEĞİ	İstatistiksel analiz	SAĞLIK ARAMA DAVRANIŞI ÖLÇEĞİ		
		Online sağlık arama	Profesyonel sağlık arama	Geleneksel sağlık arama
Sağlık Sorunu Olarak Kabulünü Engelleyen Faktörler	r	-0,241	-0,702	-0,035
	p	*0,008	*<0,001	0,707
Sağlık Motivasyonu	r	0,439	0,120	0,072
	p	*<0,001	0,194	0,432
Üriner İnkontinansla Baş etme	r	0,488	0,436	-0,185
	p	*<0,001	*<0,001	*0,043
Kısıtlanma	r	-0,369	-0,246	0,134
	p	*<0,001	*0,007	0,144
İdrar Kaçırma Korkusu	r	-0,232	-0,143	0,199
	p	*0,011	0,120	*0,029

\*Pearson Korelasyon Test,  $p<0,05$

## TARTIŞMA

Bu araştırmanın sonucunda, huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerde üriner inkontinans farkındalığı ve sağlık arama davranış durumları belirlenerek, aralarındaki ilişki durumu saptandı. Yaşlı bireylerin üriner inkontinans farkındalıklarının orta düzeyde, sağlık arama davranışlarının orta-yüksek düzeyde olduğu görüldü. Yaşlı bireylerin cinsiyet, idrar kaçırma varlığı-sıklığı ve ped/bez kullanımı değişkenlerine göre Üİ farkındalıkları ve sağlık arama davranışlarında anlamlı farklılıkların olduğu saptandı.

Bu çalışmada, %70'inin idrar kaçırdığı belirlenen yaşlı bireylerin üriner inkontinans sağlık sorunu olarak kabul etme düzeylerinin düşük-orta düzeyde olduğu, üriner inkontinansla baş etme düzeylerinin ve sağlık motivasyonu düzeylerinin orta-yüksek düzeyde olduğu, kendini kısıtlanmış hissetme düzeylerinin orta düzeyde olduğu ve idrar kaçırma korkularının orta - yüksek düzeyde olduğu saptandı (Tablo 2). Araştırmanın bu bulgusu, yaşlı bireylerin üriner inkontinans sağlık sorunu olarak kabul etme düzeylerinin, Üİ ile baş etmeye yönelik algıları ve idrar kaçırma korkularının düşük olduğunu gösteren çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir (7, 13). Literatürde, yaşlı bireylerde üriner inkontinansın genellikle bir sağlık sorunu olarak algılanmayıp, yaşlılığın doğal bir süreci olarak kabul edildiği ve Üİ semptomlarının yaşla birlikte kötüleşmesini bekledikleri belirtilmektedir (8, 9, 14, 15). Bu kaçınılmazlık algısı, üriner inkontinansın bir sağlık sorunu olarak algılanmaması ve bu soruna yönelik profesyonel yardım aramak yerine bireyin kendi kendine baş etmesi ile sonuçlanacaktır (8, 9).

Yaşlı bireylerin Üİ'ya ilişkin sağlık arama davranış durumları incelendiğinde, Online Sağlık Arama davranışlarının orta düzeyde, profesyonel ve geleneksel sağlık arama davranışlarının yüksek düzeyde olduğu görüldü. Sosyal medya ve internet kullanımının yaygınlaşması ile birlikte, yaşlı bireylerin Üİ'ya ilişkin bilgiye ulaşma davranışları profesyonel sağlık arama davranışı yerine, internetten araştırma yaparak ve hekimlerle iletişime geçerek göstermeleri şeklinde görülmüştür. Yapılan çalışmalar, üriner inkontinansın yaşlı bireylerin yaşam kalitesini etkilemesi-

ne rağmen, sağlık bakım hizmetlerine başvuru düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir (8, 15, 16). Bununla birlikte, üriner inkontinansın yaşlanmanın normal bir parçası olarak düşünme, utanma, damgalanma, aşağılanma korkusu ve mevcut tedavi seçeneklerinin yokluğu algısı gibi nedenlerden dolayı, yaşlı bireylerin çoğunlukla herhangi bir profesyonel yardım almaktan kaçındıkları belirtilmektedir (8, 13, 15, 17). Profesyonel bir yardım almak yerine Üİ ile kendi kendine baş etmenin, damgalanma korkusu karşısında kullanılan en baskın sağlık arama davranışı olduğu görülmektedir (8, 16, 17). Bu bağlamda, yaşlı bireylerin online sağlık arama davranışlarının profesyonel ve geleneksel sağlık arama davranışlarından daha yüksek düzeyde bulunması literatür bilgisi ile uyumlu idi. Yaşlı bireylerde, üriner inkontinansın bir sağlık sorunu olarak algılanması ile online ve profesyonel sağlık arama davranışları arasında; üriner inkontinansla baş etme düzeyleri ile sağlık arama davranışları arasında; sağlık motivasyonu ile online sağlık arama davranışları arasında; kısıtlanma algıları ile online ve profesyonel sağlık arama davranışı arasında; idrar kaçırma korkusu ile online ve geleneksel sağlık arama davranışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Yapılan çalışmalarda, Üİ'nin bir sağlık sorunu olarak algılanmaması, Üİ tedavisi hakkında bilgi düzeyi, inkontinansın tedavi edilemeyeceğine olan inanç, utanma ve damgalanma korkusu, kendini kısıtlanmış hissetme gibi faktörlerin Üİ yaşayan bireylerin sağlık motivasyonu ve sağlık arama davranışları üzerinde etkili olduğu görülmektedir (8, 15, 16). Buna karşın, Üİ konusunda bilgi sahibi olan yaşlı bireylerin sağlık motivasyonlarının yüksek olduğu ve sağlık profesyonellerinden yardım alarak semptomlarını yönetebildiği bilinmektedir (8, 14).

Yaşlı bireylerin cinsiyet, idrar kaçırma varlığı-sıklığı ve ped/bez kullanımı değişkenlerine göre Üİ farkındalıkları ve sağlık arama davranışları arasında anlamlı farklılıkların olduğu saptandı. Bu çalışmada, kadınların Üİ'ı bir sağlık sorunu olarak algılama düzeylerinin erkeklere göre daha düşük, sağlık motivasyonu ve online sağlık arama davranışlarının ise erkeklere göre daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 3). Yapılan çalışmalarda, kadınların Üİ'ı normal ve utanç verici bir sorun

olarak algılamaları ve Üİ'nin tedavi edilemeyeceğine olan inançlarının sağlık arama davranışları üzerinde olumsuz etkileri olduğu görülmüştür (8, 15, 18). Üriner inkontinansı olan, öksürürken/hapşırırken ve günlük aktiviteleri sırasında Üİ yaşayan yaşlı bireylerde, baş etme, idrar kaçırma korkusu, kısıtlanma algısı ve profesyonel sağlık arama davranışı bakımından anlamlı farklılık olduğu saptandı. Benzer şekilde, yaşlı bireyde Üİ sıklığının da üriner inkontinans farkındalığı ve sağlık arama davranışları üzerinde etkili olduğu görüldü. Araştırmanın bu bulgusu, yaşlı bireylerin Üİ şiddetinde bir artış yaşamalarının motivasyon düzeyleri ile profesyonel sağlık arama davranışlarını arttırdığını öne süren literatür bilgisini destekler nitelikte idi (8, 15, 19). Üriner inkontinansa ilişkin ped/bez kullanan yaşlı bireylerde Üİ korkusu, profesyonel ve geleneksel sağlık arama davranışlarının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Ped kullanımı, Üİ'yi gizlemek amacıyla en sık tercih edilen, bireyin günlük aktivitelerini gerçekleştirmelelerini destekleyen ve sosyal izolasyonu azaltan uygulamalardan biridir. Sağlık profesyonelleri, yaşlı bireylerin Üİ pedlerine olan gereksinimlerinin belirlenmesinde ve onların uygun şekilde kullanılmasını sağlamada önem bir role sahiptir. Bu nedenle, ped kullanan yaşlı bireylerin profesyonel sağlık arama davranışlarının yüksek olması beklenen bir durumdur (8, 15, 20).

Huzurevinde çalışan hemşirelerin eğitim ve rehberlik uygulamaları ile yaşlı bireylerin Üİ farkındalıklarını ve sağlık arama davranışlarını arttırmaları önemlidir. Bununla birlikte, huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin üriner inkontinans durumlarının ve inkontinansa ilişkin farkındalıklarının belirlenmesi, bireylerin üriner inkontinans ile baş etmelerine yönelik yaklaşımların uygulanmasına da olanak sağlayacaktır.

Araştırmanın yalnızca bir huzurevinde yaşayan yaşlı bireyler ile gerçekleştirilmesi bu araştırmanın sınırlılığıdır. Öz bildirim ölçeklerinin kullanılması, tek bakım evinde küçük bir grupta yapılması, yaşlıların kognitif, ruhsal durumlarının değerlendirilmemiş olması (demans, depresyon, zeka gibi...), yine idrar kaçırma ilgili durumu beyan etmekten bazı yaşlıların çekinip bildirmemesi bu araştırmanın kısıtlılıklarındandır.

Araştırmamızın güçlü yanı ise; bir huzur evinde yaşlılarda idrar kaçırma sıklığını bildirilmesi bu açıdan alan yazına veri sağlamamız ve sağlık çalışanlarında farkındalık yaratmasıdır.

#### KAYNAKLAR

1. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(2):433-477.
2. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, et al. Urinary Incontinence in Women: A Review. *JAMA*. 2017;318(16):1592-1604.
3. Góes RP, Pedreira LC, David RAR, et al. Hospital care and urinary incontinence in the elderly. *Rev Bras Enferm*. 2019;72(2):284-293.
4. Pearlman A, Kreder K. Evaluation and treatment of urinary incontinence in the aging male. *Postgrad Med*. 2020;132(4):9-17.
5. Aoki Y, Brown HW, Brubaker L, et al. Urinary incontinence in women. *Nature reviews. Disease Primers*. 2017;3:17042.
6. Başer Seçer M, Seçer E, Kaya Mutlu E, et al. Adaptation, validity and reliability of geriatric self-efficacy index for urinary incontinence (GSE-UI) in geriatric incontinents. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(5):825-834.
7. Bulgak M, Aydın Avcı İ. Yaşlı hastalarda üriner inkontinans farkındalığı ve etkileyen faktörler ile üriner inkontinansla baş etme yöntemleri. *Journal of Nursology*. 2022;25(1): 1-6.
8. Yan F, Xiao LD, Zhou K, et al. Perceptions and help-seeking behaviours among community-dwelling older people with urinary incontinence: A systematic integrative review. *J Adv Nurs*. 2022;78(6):1574-1587.
9. Demir S, Kızılkaya Beji N. Üriner inkontinanslı kadınlarda yaşam kalitesi ve sağlık arama davranışlar. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*. 2015; 23(1): 23-31.
10. Öz Yıldırım Ö, Çelik Eren D, Korkmaz M, et al. Üniversite Öğrencilerinin üriner inkontinans farkındalıkları ve benlik saygıları arasındaki ilişki. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 2020; 13(3):170-177.
11. Avcı İA, Öz Ö, Eren DÇ. Urinary incontinence prevalence, quality of life and awareness situations of individuals in a muslim community. *International Continence Society 42. Annual Meeting*. Italy, September. 2017.
12. Kıraç R, Öztürk YE. Sağlık arama davranışı: ölçek geliştirme çalışması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi*. 2021; 12(29): 224-234.

- 13.** Schreiber Pedersen L, Lose G, Høybye MT, et al. Predictors and reasons for help-seeking behavior among women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2018;29(4):521-530.
- 14.** Blasco P, Valdivia MI, Oña MR, et al. Clinical characteristics, beliefs, and coping strategies among older patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(3):774-779.
- 15.** Bilgic D, Kizilkaya Beji N, Ozbas A, et al. Coping and Help-Seeking Behaviors for Management of Urinary Incontinence. *Low Urin Tract Symptoms*. 2017;9(3):134-141.
- 16.** Wang C, Wan X, Wang K, et al. Disease stigma and intentions to seek care for stress urinary incontinence among community-dwelling women. *Maturitas*. 2014;77(4):351-355.
- 17.** Park S, Yeoum S, Kim Y, et al. Self-management Experiences of Older Korean Women With Urinary Incontinence: A Descriptive Qualitative Study Using Focus Groups. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2017;44(6):572-577.
- 18.** Beji NK, Ozbas A, Aslan E, et al. Overview of the social impact of urinary incontinence with a focus on Turkish women. *Urol Nurs*. 2010;30(6):327-335.
- 19.** Luo X, Chuang CC, Yang E, et al. Prevalence, management and outcomes of medically complex vulnerable elderly patients with urinary incontinence in the United States. *Int J Clin Pract*. 2015;69(12):1517-1524.
- 20.** Nazarko L. Use of continence pads to manage urinary incontinence in older people. *Br J Community Nurs*. 2015;20(8):378-384.



## TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA LİNAGLIPTİN'İN ARİTMİ ÜZERİNE ETKİSİ

### THE EFFECT OF LINAGLIPTIN ON ARRHYTHMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Oğuz Kaan KAYA<sup>1</sup>, Gökhan KÖKER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

<sup>2</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği

#### ÖZET

**AMAÇ:** Linagliptin, inkretin hormonlarının inaktivasyonunu engelleyen ve ayrıca glukozu bağımlı insülin salınımını uyaran bir dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörüdür. P dalga dispersiyonu ve QT dispersiyonu, atriyal fibrilasyon ve ventriküler taşiaritmilerle ilişkili elektrokardiyografik bulgulardır. Bu çalışmadaki amacımız, Tip 2 diabetes mellituslu (Tip 2 DM) hastalarda linagliptin uygulamasının P dalga dispersiyonu ve QT dispersiyonu üzerine bir etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya Ekim 2019 - Mayıs 2021 tarihleri arasında Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniğine başvuran ve linagliptin başlanan 60 rastgele hasta (28 kadın- %46,7, 18 hipertansiyon- %30, 16 sigara içen- %26,7) dahil edildi. Hastaların 6. ayın başında ve sonunda elektrokardiogramları çekildi. Hastaların linagliptin başladığı anda ve 6. ayda ekokardiyografileri yapıldı.

**BULGULAR:** Bazal ve 6. ay elektrokardiogramları karşılaştırıldığında, P dalga dispersiyonu ( $0.0435 \pm 0.014 - 0.0312 \pm 0.011$   $p < 0.01$ ), QT dispersiyonu ( $0.0496 \pm 0.01 - 0.0402 \pm 0.01$   $p < 0.01$ ) ve QTc dispersiyonunda ( $0.051 \pm 0.01 - 0.038 \pm 0.014$   $p < 0.01$ ) anlamlı değişiklikler olduğunu saptadık.

**SONUÇ:** Bu çalışmada linagliptinin aritmi üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını gösterdik. Çalışmamız daha uzun soluklu çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü, Tip 2 diabetes mellitus, P dalga dispersiyonu, QT dispersiyonu.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Linagliptin is a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor that prevents the inactivation of incretin hormones and also stimulates the release of glucose-dependent insulin. Electrocardiographic abnormalities such as P wave dispersion and QT dispersion are associated with ventricular tachyarrhythmias and atrial fibrillation, respectively. In this study, we seek to determine if the introduction of linagliptin has any impact on the P wave dispersion and QT dispersion in individuals with Type 2 diabetes mellitus (Type 2 DM).

**MATERIAL AND METHODS:** The study included 60 random patients (28 females- 46.7 % , 18 hypertension- 30 % , 16 smokers- 26.7 % ) who were admitted to the Training and Research Hospital internal medicine policlinic between October 2019 and May 2021 and who started linagliptin. The patients' electrocardiograms were taken at the start and the conclusion of the sixth month. Echocardiography was performed at treatment initiation and at the 6th month.

**RESULTS:** When basal and 6th month electrocardiograms were compared, significant changes were observed in P wave dispersion ( $0.0435 \pm 0.014 - 0.0312 \pm 0.011$   $p < 0.01$ ), QT interval dispersion ( $0.0496 \pm 0.01 - 0.0402 \pm 0.01$   $p < 0.01$ ) and QTc interval dispersion ( $0.051 \pm 0.01 - 0.038 \pm 0.014$   $p < 0.01$ ).

**CONCLUSIONS:** We demonstrated in this study that linagliptin had no detrimental effects on heart rhythm. Our study will be a guide for longer follow-up studies.

**KEYWORDS:** Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, Type 2 diabetes mellitus, P wave dispersion, QT dispersion.

**Geliş Tarihi / Received:** 27.10.2022

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.08.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm. Dr. Oğuz Kaan KAYA

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

**E-mail:** oguzkaankaya@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-0267-5912, 0000-0003-1745-8002

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (2019/272).

## INTRODUCTION

Globally, the number of Type 2 DM patients is rising daily, worsening the situation, particularly in low- and middle-income nations (1). Due to the increased loads of Type 2 DM, effective and well-tolerated medications are required, and there are many alternatives for managing hyperglycemia. However, some of the treatments commonly used for Type 2 DM are contraindicated in patients with hypoglycemia and excess weight (Sulphonylurea, thiazolidinedione, and insulin), the possibility of gastrointestinal side effects (metformin,  $\alpha$ -glucosidase inhibitors), or in patients with severe or moderate renal impairment (metformin, sulfonylureas) (2). According to population-based studies, DM is a separate risk factor for atrial fibrillation.

Linagliptin, a novel oral antidiabetic that has recently begun to be widely used, has strengthened our hand against Type2 DM. Linagliptin is an effective oral antidiabetic (3) that selectively inhibits dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) and is used once a day. DPP-4 prevents the dysfunction of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and gastric inhibitory peptide (GIP) which are incretin hormones and secreted by enteroendocrine cells in response to hyperglycemia. DPP-4 inhibitors extend the half-lives of GLP-1 and GIP, as well as inactivate various substrate hormones, chemokines, neuropeptides, and growth factors. These effects happen separately from how they affect blood sugar levels. They benefit heart health in this manner as well. Linagliptin is a powerful, long-acting, and highly specialized DPP-4 inhibitor in this situation. The absence of problems occurring in the kidneys caused by its excretion from the body and its direct strong effects on the vessels are the primary reasons to prefer it for the patients with Type2 DM (4, 5). Some drugs act on the atrium conduction, causing the arrhythmia. This has also been associated with P-wave dispersion on electrocardiography (ECG) (6). Some drugs also have the effect of bringing out ventricular arrhythmia by acting on the ventricular conduction system, which has been associated with QT dispersion on ECG. Electrocardiography's P-wave represents atrial depolarization, and the QT interval is the entire amount of time between

the ventricles' depolarization and repolarization. Simple and affordable tests that indicate the spatial heterogeneity of atrial and ventricular repolarization, respectively, are P-wave and QT dispersions. Prolongation in QT dispersion leads to inhomogeneous transmission rates in different regions of the ventricles or to severe ventricular arrhythmias through the re-entry mechanism of repolarization, thus leading to sudden cardiac death. P wave dispersion is an index reflecting the risk of atrial fibrillation (7, 8). In this research, we studied the effect of linagliptin, a very new and commonly used oral antidiabetic drug, on P wave dispersion and QT dispersion and investigated its effect on arrhythmia.

## MATERIAL AND METHODS

We conducted a randomized, prospective, open-ended study showing the effect of linagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cardiac arrhythmia in patients with Type 2 DM.

### Study Population

We included patients with Type 2 DM who were admitted to the Internal Medicine outpatient clinic of Educational Research Hospital between October 2019 and May 2021 and started to receive linagliptin 5 mg in the last 2 weeks. A total of 75 patients were followed up, and after these patients were informed about the subject, objective, and method of the study, the patients' written consents were obtained. Information forms were filled out face-to-face.

### Criteria For Participation In The Study

The patients with Type 2 DM, who were between the ages of 30-65, without changes in DM drugs in the last 8 weeks and in antihypertensive drugs in the last 8 weeks, without cardiac intervention performed in the last 8 weeks, with body mass index (BMI) below 45 kg m<sup>2</sup>, HbA1c value between 6.5% and 8.5%, and who gave a written consent form stating that the patient voluntarily participated in the study were included in the study.

### Exclusion Criteria From The Study

The patients with Type 1 DM, receiving insulin therapy, using of another DPP-4 inhibitor or similar oral antidiabetic drug, having atrial fibril-

lation and a similar arrhythmia, the ejection fraction below 50 %, uncontrolled hyperglycemia, uncontrolled hypertension, drug dose changes during the study, interventional coronary angiography due to acute coronary syndrome and similar reasons, dose change in hypertension drugs, dose change in thyroid drugs, stroke in the last 3 months, acute liver disease and impaired liver function, alcohol and drug use, current corticosteroid use, former or planned bariatric surgery, and anti-obesity medication within the last 3 months were excluded from the study.

### Study Protocol

Patients who did not achieve the desired blood sugar level despite following the prescribed diet, exercise, and oral antidiabetic medications for at least 8 weeks prior to the study's commencement were still included in it. After giving information about the study and obtaining written consent from the patients, blood was taken for baseline blood values, routine biochemistry, urea, creatinine, electrolytes (potassium, sodium, calcium), lipid profile, alanine aminotransferase (AST), aspartate aminotransferase (ALT), hemogram values, hemoglobin a1c (HbA1c) value, and the results were recorded.

### Electrocardiography

A three-channel Nihon Kohden electrocardiography (ECG) equipment was used to measure the ECG at a speed of 25 mm/sec, an amplitude of 10 mm/mV, and a standard 12 derivations, each of which contained at least three QRS complexes. During the measurements, the patients breathed freely but were not allowed to speak.

P wave times were measured manually in all derivations. The P wave's intersection with the isoelectric line was determined to be at its onset.

The junction of the isoelectric line and the P wave's endpoint was chosen as the point of completion. The longest atrial conduction time was acknowledged to be the greatest P wave time, which was regarded as the longest P wave. The P dispersion was defined as the distance between the longest and shortest P waves (9, 10).

The distance between the start of the QRS complex and the end of the T wave was refer-

red to as QT dispersion. Measurements could not be made in the derivations where the T wave could not be selected. When the T wave had a double peak, if the second peak was less than 50% of the first peak, the point at which the extension of the first wave reached the isoelectric line was considered the end of the T wave. When calculating QT dispersion, three QT distances were measured for each derivation and their averages were taken. QT dispersion (QTd) was determined by the difference between the largest and smallest average QT dispersion from the obtained QT and QTc values, and QTc dispersion (QTcd) was determined by the difference between the average of largest and smallest QTc. Bazzet's formula ( $QTc = QT / \sqrt{RR}$ ) was used to calculate QTc values (11).

### Echocardiography

The same doctor used a Philips EPIQ 7 transthoracic echocardiography device while placing patients on their left side to perform a routine echocardiogram in accordance with the American Society of Echocardiography's guidelines. We assessed the left atrial size, valve function, interventricular septum thickness, posterior wall thickness, left ventricular systolic diameter, diastolic diameter, ejection fraction, and systolic pulmonary arterial pressure. Patients' biochemical blood levels, ECG, and echo results were mostly recorded on the first day of the trial and again at the end of the sixth month.

### Ethical Committee

Before starting the research, Antalya Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee received the necessary approvals (reference number-2019-272).

### Statistical Analysis

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0 for Windows was used for the statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess if the data had a normal distribution. It was demonstrated that numerical variables follow a normal distribution. Categorical variables were specified as numbers and percentages. The paired sample t-test was preferred for independent samp-

les in the analysis of numerical variables with the normal distribution.  $P < 0.05$  value was considered significant in statistical analyses.

## RESULTS

In the follow-up of 75 patients included in the study, we completed our study with 60 patients because 3 patients had acute coronary syndrome, 1 patient had a temporary ischemic stroke, 6 patients' hypertension medications were changed, and 5 patients started to receive insulin treatment. Of these patients, 28 were female (46.7%), 32 were male (53.3%). Eighteen of them had hypertension (30 %) and were using at least one antihypertensive agent, no drug dose changes were made throughout the study. Sixteen of the patients used to smoke (27%). Five of the patients (8%), who had previously undergone coronary angiography and had a stent implanted, had coronary artery disease. These individuals had not begun taking any new medications for cardiology in the previous six months. Baseline clinical characteristics of the patients are shown in **Table 1**.

**Table 1:** Baseline characteristics of patients

Gender (Female)	n (%)	28 (60)	46.7 %
Hypertension	n (%)	18 (60)	30 %
ARB	n (%)	7 (18)	39 %
ACE-I	n (%)	3 (18)	17 %
Calcium channel bloker	n (%)	2 (18)	11 %
ARB + Calcium channel bloker	n (%)	6 (18)	33 %
Smoking	n (%)	16 (60)	26.7 %
CAD	n (%)	5 (60)	8.3 %
Age, (years)		55.86 ± 5.39	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )		26 ± 3.4	
HbA1c (%)		8.35 ± 1.24	
Fasting glucose (mg/dl)		122 ± 33	
Hemoglobin (g/dl)		13.67 ± 1.87	
Creatinine (mg/dl)		1.03 ± 0.32	
Potassium (mmol/L)		4.12 ± 0.52	
Sodium (mmol/L)		139.10 ± 3.40	
Calcium (mg/dl)		8.66 ± 0.49	
Heart rate (HR)		74.10 ± 11.81	
Pr distance /msec		0.15 ± 0.017	
Qrs distance (msec)		93.75 ± 9.63	
QT dispersion (msec)		0.49 ± 0.10	
QTc dispersion (msec)		0.051 ± 0.01	

At the conclusion of the sixth month, transthoracic echocardiography and baseline were compared. When ejection fraction (EF), inter-ventricular septum (IVS), ventricular posterior wall (VPW), left ventricle systolic diameter (LVSD), left ventricle diastolic diameter (LVDD), isovolumetric relaxation time (IVRT), deceleration time (DT), E/A, E/E', septal E' values were compared (**Table 2**), it was seen that they had no significant differences (EF, IVS, VPW,

LVSD, LVDD). A significant difference was observed between the measurements between diastolic functions (IVRT, DT, E/A, E/E', E'). Comparing the ECGs of the first day to those of the end of the sixth month, significant difference was found in P wave dispersion ( $0.043 \pm 0.14 - 0.031 \pm 0.11 - p < 0.01$ ), QT dispersion ( $0.49 \pm 0.10 - 0.40 \pm 0.10 - p < 0.01$ ) and QTc dispersion ( $0.051 \pm 0.01 - 0.038 \pm 0.014 - p < 0.01$ ) (**Table 3**).

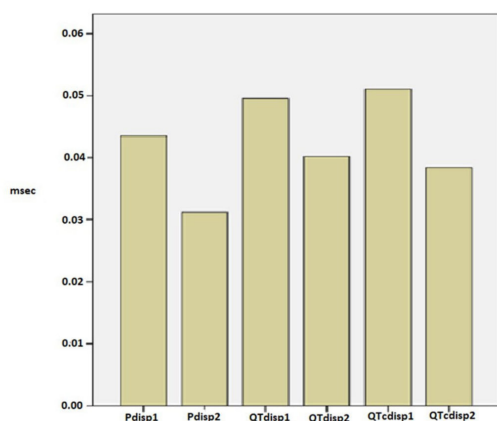
**Table 2:** Comparison of echocardiography values (Before medication and 6th-month of medication)

	Baseline	6th-month
EF (%)	62.7 ± 2.56	62.2 ± 2.37 (p=0.58)
Diastole (mm)	47.5 ± 3.35	47.46 ± 2.60 (p=0.40)
Systole (mm)	28.3 ± 2.18	28.82 ± 1.69 (p=0.49)
IVS (mm)	11.0 ± 0.82	10.85 ± 0.49 (p=0.32)
PW (mm)	10.5 ± 0.43	10.62 ± 0.54 (p=0.78)
IVRT (msec)	108.46±9.17	100.34±11.57 (p<0.01)
DT (msec)	224.94±25.44	219.52±29.58 (p<0.01)
E/A	0.81±0.19	0.96±0.19 (p<0.01)
E/e'	9.73±1.82	9.25±1.85 (p<0.01)
E' (cm/sec)	6.14±1.49	7.10±1.38 (p<0.01)
Left Atrium (mm)	37.05± 2.50	26.96± 2.32 (p=0.64)
Aortic root (mm)	35.46± 2.44	35.43± 2.39 (p=0.47)

**Table 3:** Comparison of electrocardiography values

	Baseline	6th-month
P Dispersion (msec)	0.043 ± 0.14	0.031 ± 0.11 (p<0.01)
QT Dispersion (msec)	0.49 ± 0.10	0.40 ± 0.10 (p<0.01)
QTc Dispersion (msec)	0.051 ± 0.01	0.038 ± 0.014 (p<0.01)

A decrease in P wave dispersion, QT, and QTc dispersion was observed in the ECGs of the patients. This was also thought to be beneficial for both atrial and ventricular arrhythmias. Comparisons between P, QT, and QTc dispersion before and after the sixth month reveal a propensity for no detectable arrhythmia. When we contrast baseline values with 6th month end values in **Figure 1**, this is more obvious.



**Figure 1:** Comparison P wave dispersion, QT dispersion and QTc dispersion basal values and 6th months of linagliptin treatment.

Pdisp1: P wave dispersion at baseline ECG

Pdisp2: P wave dispersion at 6th month ECG

QTdisp1: QT dispersion at baseline ECG

QTdisp2: QT dispersion at 6th month ECG

QTcdisp1: QTc dispersion at baseline ECG

## DISCUSSION

In recent years, the number of patients with Type 2 DM has been steadily increasing worldwide. Our healthcare systems are currently under a lot of strain as a result of the rise in Type 2 DM prevalence. In connection to myocardial infarction or cardiac arrhythmias, type 2 diabetes has been demonstrated to reduce cardiac morbidity (12). Among supraventricular arrhythmias in patients with DM, the most reported arrhythmia is paroxysmal AF (13).

One of the earliest studies on the subject, the Framingham heart study, concluded after 38 years of follow-up that type 2 DM is a significant independent risk factor for AF (14). While developing a risk score for AF, the Framingham Heart Study includes DM as an important predictor of AF (15). One study found that db/db mice's sinoatrial recovery time was prolonged, which resulted in sinoatrial node malfunction. It was demonstrated that neither the transmission ranges nor wave amplitudes of these mice nor control mice differed noticeably (16). In previous studies, sudden cardiac deaths in patients with Type 2 DM were associated with underlying ventricular arrhythmias (12, 17). The development of DM in patients can also trigger intracardiac and extracardiac predisposing factors. It has effects on myocardial remodeling as an intracardiac factor and, on metabolic disorders and the remodeling of the neural pathway as extracardiac factors. As a result, insu-

lin and glucose disorders directly impact the atrial and ventricular myocardium. Therefore, a study conducted in 2013 found that increased glucose concentration in cardiomyocytes significantly increased CaMKII-induced spontaneous sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> activation, causing cardiac mechanical dysfunction and arrhythmias. However, it was found in the NICE-SUGAR study that silent hypoglycemia causes cardiac arrhythmias and rapid mortality from arrhythmias (18). Moreover, severe hypoglycemia increased arrhythmia-related fatalities by 77%, according to the Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (ORIGIN) research (19). Studies showed that hypoglycemia increases sensitivity to arrhythmias in patients with Type 2 DM. Unusual repolarization and altered cardiac autonomic tone are probable contributory factors. Other mechanisms that cause arrhythmias by acting directly on the ether-a-go-go-related gene (hERG) ion channel of hypoglycemia are leading to hypokalemia and prolongation of cardiac repolarization through the release of catecholamines, thus increases the risk of early depolarization and ventricular arrhythmia. (20, 21). Extracardiac abnormalities, such as remodeling of the neural pathway, lead to more arrhythmias (12). Patients with DM frequently experience autonomic neuropathy, which has been linked to an increased risk of arrhythmia (22). Autonomic neuropathy can cause sympathetic dis- and hyper-innervation (23, 24), increasing nor-epinephrine release, causing ventricular sensitivity (25), and prolonging the QT interval (26, 27). Numerous case reports detail spontaneous ventricular fibrillation in people with diabetes mellitus either by itself or in conjunction with hypoglycemia (28). Although these studies generally demonstrate that hypoglycemia causes arrhythmias, numerous research have also demonstrated that type 2 diabetes causes coronary artery disease and secondary or direct arrhythmia (29). The effect of linagliptin on hypoglycemia, when taken with food, is very little. Because there aren't enough studies on arrhythmia in people who have previously taken linagliptin, we decided to make a contribution to this field of study with this one. Although our study was limited in patient number and duration, the results we received were satisfactory. Comparisons between P, QT,

and QTc dispersion before and after the sixth month reveal a propensity for no detectable arrhythmia. When we contrast baseline values with 6th month end values, this is more obvious. Since there is no need for kidney dose adjustment and it is an efficient oral antidiabetic, linagliptin is a highly favored medication. This study has demonstrated that it can be used safely, particularly in the treatment of arrhythmia.

Our research demonstrated that, by blocking DPP4, linagliptin successfully controls blood sugar and has no detrimental effects on arrhythmia. Because of this, we think that our study will inform future research with more patients and longer follow-up.

If we were to list the variables that restricted our study, the first would be the small number of patients, the second would be the little follow-up period, and the third would be the fact that it was a single-center study and we were unable to enroll patients of other races.

## REFERENCES

1. International Diabetes Federation . IDF Diabetes Atlas, 6th edn, 2014 Update. Brussels, Belgium. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Date of access: 27 May 2013.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–49.
3. Deeks DE. Linagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2012 10;72(13):1793–824.
4. Aroor AR, Sowers JR, Jia G, DeMarco VG. Pleiotropic effects of the Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;(15):477–92.
5. Deacon CF, Holst JJ. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with an unusual profile for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(1):133–40.
6. Tukek T, Akkaya V, Demirel S, Sozen AB, Kudat H, Atilgan et al. Effect of Valsalva maneuver on surface electrocardiographic P-wave dispersion in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000;(85):896–99.
7. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000;(36):1749–66.
8. Andrikopoulos GK, Dilaveris PE, Richter DJ, Gialafos EJ, Synetos AG, et al. Increased variance of P wave duration on the electrocardiogram distinguishes patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;(23):1127–32.
9. Kawano S, Hiraoka M, Sawanobori T: Electrocardiographic features of p waves from patients with transient atrial fibrillation. *Jpn Heart J*. 1988;(29);57–67.
10. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris S, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1998;(135):733–38.
11. Garson A. How to measure the QT interval-What is normal? *Am J Cardiol*. 1993;(72):14–6.
12. Tse G, Lai ETH, Tse V, Yeo JM. Molecular and Electrophysiological Mechanisms Underlying Cardiac Arrhythmogenesis in Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research* 2016 Aug 23.
13. Celebi S, Celebi OO, Aydogdu S, Diker E. A peculiar medical cardioversion of atrial fibrillation with glucose infusion—a rare cause of atrial fibrillation: hypoglycemia. *Am J Emerg Med*. 2001;(29):134.
14. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'agostino RB, Belanger AJ, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. 1994;271(11):840–44.
15. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *The Lancet*. 2009;373(9665): 739–45.
16. Soltysinska E, Speerschneider T, Winther SV, Thomsen MB. Sinoatrial node dysfunction induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13(1):122.
17. Nakao YM, Ueshima K, Nohara R, Mizunuma Y, Segawa I, et al. Holter monitoring for the screening of cardiac disease in diabetes mellitus: The non-invasive Holter monitoring observation of new cardiac events in diabetics study. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2015; 12(6): 396–404.
18. Simon F, Bette L, Dean RC, Robyn N, et al. NICE-Sugar Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012; (367):1108–1118.
19. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia*. 2010;53(8): 1552–61.
20. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014; 63(5): 1738–47.

- 21.** Zhang Y, Han H, Wang J, Wang H, Yang B, et al. Impairment of human ether à-go-go-related gene (HERG) K<sup>+</sup> channel function by hypoglycemia and hyperglycemia. Similar phenotypes but different mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(12):10417-26.
- 22.** Jermendy G, Toth L, Voros P, Perenyi J, Kammerer L, et al (1991). Prospective study of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus (Review) (in Hungarian). *Orv Hetil*. 1991;23 (25):1351–58.
- 23.** Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaró E, et al(1998). Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation*. 98(10):961–68.
- 24.** Schnell O, Hammer K, Muhr-Becker D, Ziegler A, Weiss M, et al (2002). Cardiac sympathetic dysinnervation in Type 2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2002;16(3):220–27.
- 25.** Fusilli L, Lyons M, Patel B, et al. Ventricular vulnerability in diabetes and myocardial norepinephrine release. *Am J Med Sci*. 1998;298(4):207–14.
- 26.** Jermendy G, Toth L, Voros P, Koltai MZ, Pogatsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol*. 1991; 46(2):189–200.
- 27.** Ong JJ, Sarma JS, Venkataraman K, Levin SR, Singh BN. Circadian rhythmicity of heart rate and QTc interval in diabetic autonomic neuropathy: implications for the mechanism of sudden death. *Am Heart J*. 1993; 125(3):744–52.
- 28.** Sharma SN (1992). Ventricular fibrillation with hypoglycemia. *J Assoc Physicians India*. 1992; 40(10):701.
- 29.** Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2013; 34(39): 3035-87.

# HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER VE İNTRATÜMÖRAL LENFOSİTLER: ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİNDE SAĞKALIM SONUÇLARI İLE KORELASYON - KAPSAMLI RETROSPEKTİF BİR ANALİZ

## HISTOPATHOLOGICAL PARAMETERS AND INTRATUMORAL LYMPHOCYTES: CORRELATION WITH SURVIVAL OUTCOMES IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER - A COMPREHENSIVE RETROSPECTIVE ANALYSIS

Neslihan KAYA TERZİ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Üçlü-negatif meme kanseri (TNBC) agresif tümör davranışı ve sınırlı tedavi seçenekleriyle karakterize bir alt tiptir. Bu çalışmanın amacı TNBC'de yaş, patolojik evre, proliferatif indeks, tümör infiltrate eden lenfositlerin (TIL) varlığı ve sağkalım sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Üçlü negatif meme kanserli 31 hastanın tümör lamları ve blokları patoloji arşivinden alındı ve retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Hasta yaşı, tümörün histopatolojik alt tipi, tümör derecesi, lenf nodu derecesi, Ki-67 proliferasyon indeksi ve sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildi. TIL'ler hafif, orta ve şiddetli olarak skorlandı ve sağkalım ile ilişkisi değerlendirildi.

**BULGULAR:** Yaş ve tümör evresi ile ilgili olarak, anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,81$  ve  $p=0,89$ ). Bununla birlikte, N evresi analiz edildiğinde, 65 yaş ve üzeri hastaların daha yüksek bir oranının ileri N3 evresi meme kanseri göstermesiyle açık bir ilişki gözlenmiştir ( $p=0,000013$ ). TIL'ler ile Ki-67 proliferatif indeks arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, yüksek TIL sergileyen vakalar aynı zamanda yüksek proliferatif indeks de göstermiştir ( $p=0,003$ ). Ayrıca, artmış TIL konsantrasyonu TNBC hastalarında tedaviye olumlu yanıt ve genel sağkalımda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir ( $p=0,001$ ).

**SONUÇ:** Bu bulgular, TNBC prognozunda yaş, patolojik evre, proliferatif indeks ve TIL varlığının dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır. TIL'lerin rutin histopatolojik incelemede değerlendirilmesi ve özellikle postmenopozal hastalarda patoloji raporlarına dahil edilmesi, gelecekteki çalışmalar için değerli bilgiler sağlayabilir ve tedavi kararlarını yönlendirebilir. TIL'leri hedefleyen immün modüle edici tedaviler üzerine ek araştırmalar, TNBC hastalarında sonuçları iyileştirmek için umut vaat edebilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Üçlü negatif meme kanseri, Tümör infiltrate eden lenfositler, Evre, Sağkalım.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Triple-negative breast cancer (TNBC) is a subtype characterized by aggressive tumor behavior and limited treatment options. This study aimed to investigate the relationship among age, pathological stage, proliferative index, presence of tumor infiltrating lymphocytes (TILs), and survival outcomes in TNBC.

**MATERIAL AND METHODS:** Tumoral slides and blocks of 31 patients with triple negative breast cancer were retrieved from the pathology archive and retrospectively re-evaluated. The relationship among patient age, histopathological subtype of the tumor, tumor grade, lymph node grade, Ki-67 proliferation index and survival was evaluated. TILs were scored as mild, moderate and severe and the relationship with survival was evaluated.

**RESULTS:** Regarding age and tumor stage, there was no significant correlation found ( $p=0,81$  and  $p=0,89$  respectively). However, when analyzing the N stage, a clear association was observed, with a higher proportion of patients aged 65 years or older displaying advanced N3 stage breast cancer ( $p=0,000013$ ). A significant relationship was found between TILs and the Ki-67 proliferative index, with cases exhibiting high TILs also demonstrating a high proliferative index ( $p=0,003$ ). Furthermore, increased TIL concentration was associated with a positive response to therapy and improved overall survival in TNBC patients ( $p=0,001$ ).

**CONCLUSIONS:** These findings emphasize the importance of considering age, pathological stage, proliferative index, and the presence of TILs in TNBC prognosis. Evaluation of TILs in routine histopathologic examination and inclusion in pathology reports, particularly in postmenopausal patients, could provide valuable information for future studies and guide treatment decisions. Additional research on immune-modulating therapies targeting TILs may hold promise for improving outcomes in TNBC patients.

**KEYWORDS:** Triple negative breast cancer, Tumor infiltrating lymphocytes, Grade, Survival.

**Geliş Tarihi / Received:** 23.05.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.08.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Neslihan KAYA TERZİ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

**E-mail:** neslihanmaya88@hotmail.com

**Orcid No :** 0000-0001-8184-4691

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Etik Kurulu (01.02.2023/14).



## INTRODUCTION

Breast cancer remains one of the most prevalent forms of cancer affecting women, and is ranked as the second primary cause of cancer-related fatalities (1). One particular form of breast cancer, known as triple negative breast cancer (TNBC), is characterized by the absence or low expression of Estrogen receptor (ER), Progesterone receptor (PR), and c-erbB-2 (HER2/neu) (2). TNBC is notorious for its aggressive tendencies, accounting for 15-20% of all cases of invasive breast cancer and is frequently diagnosed in younger patients (3). Unfortunately, traditional endocrine therapy and trastuzumab appear to offer little therapeutic benefit to TNBC patients, thus requiring chemotherapy as the primary approach to systemic medical intervention. Nevertheless, TNBC sufferers often have poor long-term prognosis due to the high rates of both relapse and disease recurrence (4). Recent studies have highlighted the crucial role of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in the tumor microenvironment and their impact on cancer progression and growth. Prior investigations on breast cancer have revealed that substantial infiltration of TILs may confer a favorable prognosis, although some studies have reported a negative or no correlation with prognosis (5 - 9).

The inclusion of TILs within TNBC has demonstrated a positive correlation with enhanced prognosis and heightened chemotherapeutic responsiveness. Specifically, elevated levels of TILs have been linked to heightened rates of pathologic complete response (pCR), denoting the eradication of all observable cancer manifestations subsequent to treatment (10). Conversely, certain investigations have posited a negative association between a heightened TILs rate and overall survival (8).

Tumor infiltrating lymphocytes possess predictive value concerning the response to neoadjuvant chemotherapy in TNBC. In this study, we conducted an assessment of the interrelationship between TILs and histopathologic parameters, disease stage, and survival among patients diagnosed with TNBC.

## MATERIAL AND METHODS

The study encompassed metastatic primary TNBC patients as its subjects. Among the participants, 31 individuals underwent surgical resection, whereby paraffin blocks containing tumor samples, accompanying hematoxylin and eosin (HE) stained slides and immunohistochemistry (IHC) stained slides were retrieved from the archival records in pathology department. It was confirmed that all cases exhibited negative immunohistochemical results for Estrogen receptor, Progesterone receptor, and C-erbB-2.

Tumor size classification, following the guidelines stipulated by T grading, was implemented as T1 for tumors measuring less than 2 cm, T2 for tumors ranging from 2 to 5 cm, and T3 for tumors equal to or exceeding 5 cm (11). Lymph node staging was conducted to classify patients as either N2 or N3 based on the extent of lymph node involvement (11). The investigation encompassed an evaluation of the association between patient age and both tumor stage and nodal stage.

Considering the Ki67 proliferation index immunohistochemically exhibited a minimum value of 15% across all cases, the range of 15-45% was designated as intermediate, while a threshold of  $\geq 46\%$  was considered indicative of high proliferation, drawing upon prior studies (12).

The investigation entailed an assessment of the interplay between histopathologic diagnosis and proliferation rates. The assessment of stromal TILs involved the application of standardized methodologies, as per the guidelines outlined by the international TILs working group, to determine the quantity of stromal TILs. TILs were categorized into three predefined groups: mild (0-10% immune cells within the stromal tissue within the tumor), moderate (11-59%), and severe TIL ( $\geq 60\%$ ) (10). Subsequently, the collected data was subjected to statistical analysis, utilizing Kaplan-Meier analysis, to explore the association between TIL quantity and overall survival among all patients. The study also aimed to investigate the correlations between TILs and other pertinent histopathologic parameters, including pathologic stage and proliferation index.

## Ethical Committee

Compliance with ethical standards Clinical Research Ethics Committee of Canakkale Onsekiz Mart University approved the study (date: 01.02.2023/14).

## Statistical Analysis

SPSS program was used for statistical analysis and chi-square test and Kaplan-Meier survival analysis were applied. A significance value (P-value) and 95% Confidence Interval (CI) of the difference was reported.

## RESULTS

The study population comprised patients who underwent surgical intervention for breast masses within the timeframe spanning from 2016 to 2022. Specifically, individuals diagnosed with triple negative breast cancer at the Department of Pathology of our institution were selected as subjects for this investigation. From the archival repository of pathological specimens, a total of 31 cases with various histopathological manifestations were identified, including invasive ductal carcinoma, mucinous carcinoma, medullary carcinoma, invasive papillary carcinoma, invasive micropapillary carcinoma, apocrine carcinoma, metaplastic carcinoma, neuroendocrine carcinoma, with corresponding case counts of 11, 6, 4, 3, 3, 2, 1 and 1 respectively. Clinicopathological features of breast cancer patients have been shown in **Table 1**.

**Table 1:** Clinicopathological features of breast cancer patients

Features	N	%
<b>Age</b>		
<65 years	14	45.1
≥ 65 years	17	54.8
<b>Histological types</b>		
invasive ductal carcinoma	11	35.4
mucinous carcinoma	6	19.3
medullary carcinoma	4	12.9
invasive papillary carcinoma	3	9.6
invasive micropapillary carcinoma	3	9.6
apocrine carcinoma	2	6.4
metaplastic carcinoma	1	3.2
neuroendocrine carcinoma	1	3.2
<b>Tumor stage</b>		
T1	5	16.1
T2	10	32.2
T3	16	51.6
<b>Lymph node stage</b>		
N1	1	3.2
N2	12	38.7
N3	18	58
<b>Tumor infiltrating lymphocytes</b>		
mild	3	9.6
moderate	15	48.3
severe	13	41.9
<b>Ki-67 proliferative index</b>		
minimum	0	0
intermediate	13	41.9
high	18	58.0

The age range of the 31 patients included in our study was 35-88 years with a mean age of 66.4 years and a median age of 66 years (Std 66.4839 ±4.185). Upon comprehensive analysis of all groups, it was observed that 16.1% of patients exhibited stage T1 breast cancer, while 32.2% and 51.6% of patients were classified with stage T2 and T3 breast cancer, respectively. No cases of stage T4 breast cancer were detected within the study cohort.

In the context of investigating the relationship between T2 and T3 stage breast cancer groups, it was noted that patients diagnosed with T2 stage breast cancer displayed a comparatively longer overall survival. However, statistical analysis did not yield a significant difference (p=0.89).

Regarding the examination of the association between age and T staging, T3 stage tumors were observed in 57.1% of patients aged 65 years or older and in 61.5% of patients below the age of 65 years. Nevertheless, no statistically significant correlation was identified between age and T staging (p=0.81).

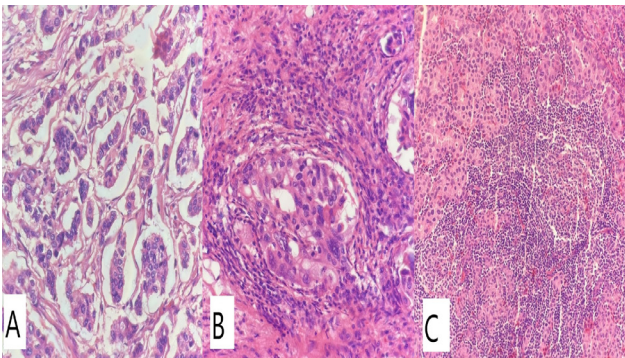
The analysis based on the N stage revealed that 58% of the entire patient cohort exhibited N3 stage, whereas 38.7% displayed N2 stage and 3.2% displayed N1 stage breast cancer. None of the patients were categorized N0. Further investigation showed that among patients aged 65 years or older, 94.1% were classified as N3 stage, whereas 84.6% of patients below the age of 65 years were identified with N2 stage breast cancer. These findings were highly associated between age and N staging, and the association was found to be statistically significant (p=0.000013).

The Ki-67 proliferative index of the examined cases exhibited a wide range from 15% to 80%, with a mean value of 51 and a median value of 55. However, upon statistical analysis, no significant correlation was found between the Ki-67 proliferative index and clinicopathological parameters (p=0.34).

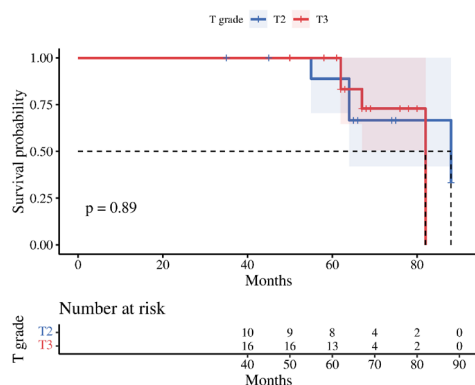
The assessment of TILs involved a scoring system comprising three levels: mild, moderate, and severe (**Figure 1**). The observed TILs percentages in the cases ranged from 9% to 90%, with a mean TILs value of 49.6% across all cases. Specifically, 3 cases exhibited low TILs, 15

cases displayed moderate TILs, and 13 cases exhibited severe TILs. A statistically significant correlation was observed between tumor stage and the number of TILs, indicating that T3 stage tumors had a higher rate of TILs compared to other tumor stages ( $p=0.002$ ). Utilizing the chi-square test, a statistically significant relationship was identified between TILs and the Ki67 proliferative index ( $p=0.003$ ). Additionally, it was observed that cases with severe TILs also demonstrated a high Ki67 proliferative index.

Throughout the 5-years follow-up period, when assessing the relationship between TILs and overall survival (OS), it was observed that an increase in TILs was significantly associated with a longer OS in patients with TNBC ( $p=0.001$ ). In the context of investigating the relationship between T2 and T3 stage breast cancer groups, it was noted that patients diagnosed with T2 stage breast cancer displayed a comparatively longer overall survival. However, statistical analysis did not yield a significant difference ( $p=0.89$ ) (**Figure 2**).



**Figure 1:** Hematoxylin and eosin stained images of cases with mild (A), moderate (B) and severe (C) intratumoural lymphocyte counts in microscopic examinations of tumour specimens (A, B, C: HEx400).



**Figure 2:** Association between tumor grade and overall survival. In the context of investigating the relationship between T2 and T3 stage breast cancer groups, it was noted that patients diagnosed with T2 stage breast cancer displayed a comparatively longer overall survival.

## DISCUSSION

This study is characterized as a retrospective cohort investigation conducted utilizing a database comprising 31 women who were diagnosed with TNBC at Canakkale Onsekiz Mart University Hospital within the period spanning from January 2016 to December 2022. Prior studies have reported that TNBCs predominantly affect young patients during the premenopausal period. However, contrary to these findings, our study observed a mean age of 66 years, indicating that the patients included in our cohort were in the postmenopausal period (13).

Previous studies have indicated that T3 stage breast cancer is more commonly diagnosed in postmenopausal patients aged 65 years or older when compared to younger and premenopausal patients (13). However, in our study, we found that the mean age of patients with both T3 and T2 stage breast cancer was 65 years, and no significant difference in terms of age relation was observed between these two stages.

Upon analysis of lymph node involvement, our findings revealed that patients diagnosed with N3 stage breast cancer had the highest rate (58%) at the time of diagnosis, and this rate exhibited a gradual increase beyond the age of 65 years. In line with our study, Botteri et al. also reported a similar trend, where lymph node stage increased among individuals aged 65 years and above (14). Moreover, another study conducted by Wildiers et al. observed a high lymph node stage at the time of diagnosis in patients aged 70 years and older who were diagnosed with breast cancer (15).

In a comprehensive investigation conducted by Liu et al., the role of TILs was examined in a large cohort consisting of breast cancers representing all four major intrinsic biological subtypes. The study revealed significant correlations between the presence of TILs and various factors, including estrogen receptor negativity and the core basal intrinsic subtype. Moreover, the presence of TILs was found to be significantly associated with high tumor grade, as demonstrated by the findings of the study (16).

Triple-negative breast cancer is characterized by the presence of large anaplastic cells and is associated with a poor prognosis. Several stu-

dies have underscored the prognostic significance of TILs in high-grade breast cancers (17, 18). For instance, Kurozumi et al. conducted an investigation involving 294 cases, wherein they explored the relationship between TILs and prognosis. Their findings revealed that severe stromal TIL expression served as a favorable prognostic marker specifically in Estrogen receptor-cancers (19). Similarly, Ibrahim et al., through a meta-analysis encompassing data from 2,987 patients, demonstrated a significant association between TILs and a favorable outcome in Estrogen receptor -negative breast tumors (20).

In accordance with our study, Jamiyan et al. also discovered a comparable relationship between survival outcomes, thus supporting our findings (9). Collectively, our results indicate that the prognosis of TNBC is, to some extent, influenced by the presence of immune cell types closely associated with the tumor.

Our findings demonstrate that higher concentrations of TILs predicted a positive response to neoadjuvant chemotherapy across all evaluated molecular subtypes. Moreover, in the context of TNBC, increased TILs concentration was associated with a survival benefit. These results provide support for the hypothesis that breast cancer exhibits immunogenic characteristics, thereby highlighting the potential of immune modulating therapies as viable treatment approaches for this disease.

In conclusion; in breast cancer, various factors including tumor size, proliferative score, histological type, molecular subtype and lymph node metastasis have been established as prognostic indicators for patient survival. Additionally, recent evidence highlights the significance of TILs and their scoring in directly influencing survival outcomes specifically in TNBC. Our study revealed an association between increasing tumor and lymph node stages with advancing age. Furthermore, higher TIL rates within tumors were correlated with prolonged OS. Given these findings, it is recommended that routine histopathologic examinations and pathology reports include the evaluation and documentation of TIL scores, particularly in postmenopausal patients diagnosed with

TNBC. This approach would contribute valuable insights for future research and aid in the identification of potential treatment options.

## REFERENCES

1. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(6):438-51.
2. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15):4429-34.
3. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control.* 2009;20(7):1071-82.
4. Yu, J., Zayas, J., Qin, B., & Wang L Targeting DNA methylation for treating triple-negative breast cancer. *Pharmacogenomics,* 2019;20(16):151-57.
5. Ali HR, Provenzano E, Dawson SJ, Blows FM, et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Ann Oncol.* 2014;25:1536-43.
6. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1949-55.
7. Matkowski R, Gisterek I, Halon A, et al. The prognostic role of tumor-infiltrating CD4 and CD8 T lymphocytes in breast cancer. *Anticancer Res.* 2009;29:2445-51.
8. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Lymphocyte infiltrates as a prognostic variable in female breast cancer. *Eur J Cancer.* 1992;28A:859-64.
9. Jamiyan T, Kuroda H, Yamaguchi R, et al. Prognostic impact of a tumor-infiltrating lymphocyte subtype in triple negative cancer of the breast. *Breast Cancer (Tokyo, Japan),* 2020;27(5): 880-92.
10. Denkert C, Von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. (2018). Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *The Lancet Oncology.* 2018;19(1): 40-50.
11. Cserni, G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv : an International Journal of Pathology.* 2018; 472(5): 697-703.
12. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al. (2013). Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2013;139(2): 539-52.
13. Unlu O, Kiyak D, Caka C, Yagmur M, Yavas HG, et al. Risk factors and histopathological features of breast cancer among women with different menopausal status and age at diagnosis. *J BUON.* 2017;22(1): 184-91.

- 14.** Botteri E, Bagnardi V, Goldhirsch A, Viale G, Rotmensz N. Axillary lymph node involvement in women with breast cancer: does it depend on age? *Clin Breast Cancer* . 2010;10:318-21.
- 15.** Wildiers H, Van Calster B, van de Poll-Franse LV, et al. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2931-37.
- 16.** Liu S Lachapelle, Leung S, Gao D Foulkes, et al. CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012;(14):1-14.
- 17.** Mersin H, Yildirim E, Berberoglu U, Gulben K. The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. *Breast*. 2008;17:341-6.
- 18.** Marginean F, Rakha EA, Ho BC, Ellis IO, Lee AH. Histological features of medullary carcinoma and prognosis in triplenegative basal-like carcinomas of the breast. *Mod Pathol*. 2010;23:1357-63.
- 19.** Kurozumi S, Matsumoto H, Kurosumi M, et al. Prognostic significance of tumour-infiltrating lymphocytes for oestrogen receptor-negative breast cancer without lymph node metastasis. *Oncol Lett*. 2019;17:2647-56.
- 20.** Ibrahim EM, Al-Foheidi ME, Al-Mansour MM, Kazkaz GA. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148:467-76.

# SÜNNET OPERASYONU YAPILAN ÇOCUKLARIN VE EBEVEYNLERİNİN KAYGI DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## FACTORS AFFECTING THE ANXIETY LEVELS OF CHILDREN AND PARENTS UNDERGOING CIRCUMCISION SURGERY

Hacer Gizem GERÇEK<sup>1</sup>, Veli Mert YAZAR<sup>2</sup>, Osman GERÇEK<sup>2</sup>, Recep UZUN<sup>2</sup>, Ahmet Ali TUNCER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı

<sup>3</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Sünnnet için uygulanan cerrahi prosedürler hızlı ve basit olmasına rağmen, araştırmalar sünnnetin ebeveynlerde ve çocuklarda korku, kaygı ve rahatsızlığa neden olduğunu göstermektedir. Çalışmamız ile hastanemizde tıbbi olmayan nedenler ile sünnnet operasyonu yapılan çocukların ve ebeveynlerinin operasyon öncesi dönemde kaygı seviyelerini ve yüksek kaygıya etki eden faktörleri belirlemeyi amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamıza Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Çocuk Cerrahi ve Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran, 1 Nisan 2023 - 1 Mayıs 2023 tarihleri arasında elektif sünnnet uygulanan 0-18 yaş arası 100 olgu ve ebeveyni alındı. Çalışmaya dahil edilen çocukların kaygı düzeyleri; çocukların ameliyat öncesi kaygılarını ölçmek amacıyla geliştirilmiş modifiye Yale Preoperatif Anksiyete Skalası (mYPAS) ile değerlendirildi. Ebeveynlerin kaygı düzeyini değerlendirmek için Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (DSKÖ) kullanıldı.

**BULGULAR:** Olguların yaş ortalaması  $21,4 \pm 22,8$  aydı. Olguların %85'inin mYPAS skoru 30'dan daha yüksek iken %15'ininki düşük olarak bulundu. Çocuğun yaşı, hastaneye yatış ve geçirilmiş operasyon öyküsünün bulunup bulunmadığı, ebeveynlerin yaşı, eğitim düzeyi ve ekonomik durumu gibi özelliklerin çocuğun operasyon öncesi kaygı düzeyini değiştirmedeği görüldü. Ebeveynlerin durumluk ve sürekli kaygı düzeyi ile çocuğun kaygı düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (sırasıyla;  $r=0,331$   $p=0,001$ ,  $r=0,266$   $p=0,008$ ).

**SONUÇ:** Çalışmamızda kaygı düzeyi yüksek ebeveynlerin çocuklarında, sünnnet operasyonu öncesi kaygı düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı. Ebeveynlerin ameliyat öncesi kaygı düzeylerini azaltacak müdahaleler ve psikolojik destek, çocuğun kaygısını da düşürerek operasyon sürecine uyumu artırabilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Sünnnet, Erkek, Çocuk, Ebeveynler, Anksiyete.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Although surgical procedures for circumcision are quick and simple, research shows that circumcision causes fear, anxiety, and discomfort in parents and children. In our study, we aimed to determine the anxiety levels of children and their parents who underwent circumcision surgery for non-medical reasons in our hospital and the factors affecting high anxiety in the preoperative period.

**MATERIAL AND METHODS:** Our study included 100 cases aged 0-18 years, who applied to Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital, Department of Pediatric Surgery and Urology and underwent elective circumcision between April 1-May 1 2023. Anxiety levels of the children included in the study; were evaluated with the modified Yale Preoperative Anxiety Scale (mYPAS), which was developed to measure preoperative anxiety of children. The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) was used to assess the anxiety level of the parents.

**RESULTS:** The mean age of the cases was  $21.4 \pm 22.8$  months. While the mYPAS score of 85% of the cases was higher than 30, it was found to be low in 15%. It was observed that the characteristics such as the age of the child, hospitalization and previous operation history, the age of the parents, education level and economic status did not change the preoperative anxiety level of the child. A positive and significant correlation was found between the state and trait anxiety levels of the parents and the anxiety level of the child ( $r=0.331$   $p=0.001$ ,  $r=0.266$   $p=0.008$ , respectively).

**CONCLUSIONS:** In our study, it was found that the anxiety level before the circumcision operation was higher in the children of parents with high anxiety levels. Interventions and psychological support that will reduce parents' anxiety levels before surgery can reduce the child's anxiety and increase compliance with the operation process.

**KEYWORDS:** Circumcision, Male, Child, Parents, Anxiety.

**Geliş Tarihi / Received:** 07.06.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 21.09.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Hacer Gizem GERÇEK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**E-mail:** h.gizemm@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-0786-0826, 0000-0001-7885-1401, 0000-0002-8710-7171,

0000-0002-0841-8757, 0000-0002-2750-7317

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (07.04.2023/173).

## GİRİŞ

Sünnet, penisin ucunu örten sünnet derisinin cerrahi olarak çıkarılması işlemidir. Sünnet uygulanan en eski ve yaygın cerrahi işlemlerden birisidir. Sünnet, tıbbi nedenlerle yapılabildiği gibi daha sık kültürel, dini ve sosyal nedenlerle yapılmaktadır. Dünya genelinde 15 yaş üstü erkeklerin yaklaşık %30'una sünnet yapıldığı tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sünnet sıklığı %75 iken, Avrupa'da %20'nin altındadır. Sünnetin yeni doğan döneminden 20'li yaşlara kadar yapıldığı görülmektedir (1). Ülkemizde ise erkeklerin hemen hepsine sünnet işlemi uygulanmaktadır (2). Ülkemizde sünnet genellikle 0-11 yaş arasında yapılmak olup, ortalama sünnet yaşı 6 olarak bildirilmiştir (3).

Sünnet için uygulanan cerrahi prosedürler hızlı ve basit olmasına rağmen, araştırmalar sünnetin ebeveynlerde ve çocuklarda korku, kaygı ve rahatsızlığa neden olduğunu göstermektedir. Çocuklarda operasyon öncesi yüksek kaygının operasyon sonrası daha yavaş ve ağırlı iyileşme, daha fazla uyku problemi ve davranışsal sorunlar ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (4, 5). Çalışmalarda yüksek kaygı düzeyinin; anestezi indüksiyonunda zorluğa, ameliyat sırasında anormal hemodinamik yanıt, ameliyat sonrası dönemde deliryum, öfke nöbeti, kabus, yüksek ağrı skoruna ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olabileceği belirtilmektedir (6, 7).

Çocuğun kaygı düzeyini ve operasyon sonrası uyumunu etkileyen önemli etkenlerden biri de ebeveyne ait psikolojik özelliklerdir. Kaygı düzeyi yüksek, endişeli, başa çıkma mekanizması olarak "kaçınma" yöntemini kullanan ebeveynlere sahip çocuklar yüksek kaygı ve bozulmuş uyum açısından risk altındadır (5). Ebeveynlerin bu süreçteki yüksek kaygısının, operasyon sonrası bakıma katılımlarını olumsuz etkileme potansiyeline sahip olduğu ve bu durumun çocuğu olumsuz etkilediği bilinmektedir.

Çalışmamız ile hastanemizde tıbbi olmayan nedenler ile sünnet operasyonu yapılan çocukların ve ebeveynlerinin operasyon öncesi dönemde kaygı seviyelerini ve yüksek kaygıya etki eden faktörleri belirlemeyi amaçladık. Ülkemizde çok sık uygulanan sünnet operasyonunda;

çocuğun ve ebeveynlerinin kaygı düzeylerini artıran risk faktörlerini tespit etmek ve bu risk faktörlerini ortadan kaldıracak müdahalelerde bulunmak, sünnet operasyonunun çocuğun psikososyal ve fiziksel gelişimine olası olumsuz etkilerini engellenebileceğini düşünmekteyiz.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Çocuk Cerrahi ve Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran, 1 Nisan 2023 - 1 Mayıs 2023 tarihleri arasında elektif sünnet uygulanan 0-18 yaş arası 100 olgu ve ebeveyni alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ebeveynlerinden çalışma için aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilen çocukların kaygı düzeyleri; çocukların ameliyat öncesi kaygılarını ölçmek amacıyla geliştirilmiş modifiye Yale Preoperatif Anksiyete Skalası (mYPAS) ile değerlendirildi. mYPAS skoru >30 olanlar kaygısı yüksek, mYPAS skoru ≤30 olanlar kaygısı düşük olarak kabul edildi (8). Ebeveynlerin kaygı düzeyini değerlendirmek için Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (DSKÖ) kullanıldı. Çocuğun ve ebeveynin operasyon öncesi kaygı düzeyi, uygulanan anestezi yöntemi, çocuğun yaşı, ailenin sosyoekonomik düzeyi, kardeş sayısı, ebeveynlerin eğitim durumu, daha önce sünnet olan kardeş varlığı, çocuğun hastane deneyimi, ailenin operasyon öyküsü gibi bilgiler operasyondan 30 dakika önce olgu takip formlarına kaydedildi. Tüm sünnet operasyonları alanında ve sünnet operasyonunda deneyimli iki hekim tarafından, aynı sünnet yöntemi (termokoter) kullanılarak gerçekleştirildi. Böylece cerrahi prosedürler standardize edildi. Ölçekler tüm katılımcılara aynı hekim tarafından doldurtuldu.

### Veri Toplama Araçları

**Sosyodemografik Veri Formu:** Araştırmada çocukların ve anne-babalarının sosyodemografik özelliklerini içeren bir form uygulanmıştır.

**Modifiye YALE Preoperatif Anksiyete Skalası (m-YPAS):** Kain ve ark. tarafından 1995 yılında cerrahi girişim uygulanacak çocukların anksiyete düzeylerinin değerlendirilebilmesi amacıyla geliştirilen Yale Preoperatif Anksiyete Skalası (YPAS), 1997 yılında tekrardan düzenlenmiş ve modifiye Yale Preoperatif Anksiyete (m-YPAS) Skalası olarak güncellenmiştir (9, 10). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve

cronbach's alfa değeri 0,85 olarak bildirilmiştir (11). Ölçek küçük çocuklarda kaygı belirtilerini 5 davranış alanında (aktivite, duygusal dışavurum, ses, uyarılma durumu, aile ile ilişki) 27 madde ile ölçer. Ölçekten alınan yüksek puan yüksek kaygı düzeyine işaret eder.

**Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (DSKÖ):** Spielberger ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçek, her biri 20 sorudan oluşan süreklilik ve durumluk olmak üzere iki alt ölçekten oluşmaktadır (12). Durumluk kaygı ölçeği, bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini ölçerken sürekli kaygı ölçeği ise bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini belirler. Doğrudan ifadelerden elde edilen puandan tersine dönmüş ifadelerden elde edilen puan çıkarılıp bulunan sayıya durumluk kaygı ölçeği için 50, sürekli kaygı ölçeği için 35 eklenir. Her iki ölçekten elde edilen puanlar 20-80 arasında değişir. Ölçekten alınan puan arttıkça kişinin kaygı düzeyinin de fazla olduğu değerlendirilir. Ölçeğin Türkçeye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Öner ve Le Compte tarafından yapılmıştır (13).

#### Etik Kurul

Bu araştırma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 07.04.2023 tarih ve 173 Karar No ile etik onay alınmış olup, araştırma yürütülürken Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Science Version 20, Chicago, ABD) paket programıyla yapıldı. Tüm tablolarda sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) değerleri, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi, histogram grafikleri ve Skewness-Kurtosis katsayılarına göre değerlendirildi. Olgular, uygulanan mYPAS puanına göre kaygısı yüksek (mYPAS>30) ve düşük olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun kategorik değişkenlerle olan farklılık analizi Ki-kare testi ile hesaplandı. Sayısal değişkenlerle olan farklılık analizi ise normal dağılan değişkenler için Student t-testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U testi ile yapıldı. Çocuklara uygulanan mYPAS

puanı ile ebeveynlere uygulanan DKÖ puanı arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile, SKÖ puanları ile ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık düzeyi,  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

**Klinik ve Sosyodemografik Özellikler:** Çalışmamıza 1 Nisan 2023 - 1 Mayıs 2023 tarihleri arasında tıbbi olmayan nedenler ile sünnet işlemi uygulanan 0-18 yaş aralığında 100 hasta dahil edildi. Olguların yaş ortalaması  $21,4 \pm 22,8$  aydı. En küçük olgu 2 aylıkken en büyüğü 102 aylıktı. Olguların tamamı erkekti. Olguların %49'u 1 yaşından küçükken, %33'ü 13-35 ay aralığında, %11'i 3-6 yaş aralığında ve %7'si 6 yaşından büyüktü. Hastaların %23'ünde geçirilmiş bir cerrahi işlem öyküsü, %35'inde hastane yatış öyküsü vardı. Hastaların tamamına aynı cerrahi prosedür ile işlem uygulanmış olup, %79'una lokal anestezi uygulanırken %21'ine genel anestezi uygulandı. Olguların %37'sinde sünnet olan kardeş varlığı mevcuttu. Operasyon sırasında çocukların %38'ine babaları eşlik ederken, %62'sine anneleri eşlik etmişti. Çalışmaya alınan annelerin yaş ortalaması  $28,9 \pm 6,0$  iken babaların yaş ortalaması  $32,4 \pm 6,5$  idi. Ebeveynlerin %60'ı ilköğretim düzeyinde veya altında eğitim görmüşken, geri kalanı ortaöğretim veya lise sonrası eğitim almıştı. Ebeveynlerin eğitim düzeyleri ile çocukların sünnet yaşı karşılaştırıldığında, ebeveynlerin eğitim düzeyi ile tercih edilen sünnet yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Ebeveynlerin eğitim düzeyi ve çocuğun sünnet olduğu zamanki yaşı

Ebeveynlerin eğitim düzeyi	Çocuğun sünnet olduğu yaş (n=100)				
	<1yıl	13-35ay	3-6yıl	>6yıl	
Anne	İlköğretim	13	12	7	4
	Lise	15	11	4	2
	Üniversite	21	10	0	1
Baba	İlköğretim	10	9	1	4
	Lise	20	13	6	3
	Üniversite	19	11	4	0

$p=0,101$

$p=0,249$

**Olguların ve Ebeveynlerin Kaygı Düzeyleri ve İlişkili Faktörler:** Olguların preoperatif kaygı düzeyi mYPAS ile ölçüldü. Ebeveynlerin kaygı düzeyi DSKÖ ile ölçüldü.

**Çocukların m-YPAS Puanları:** Olguların mYPAS puanlarının ortalaması  $48,5 \pm 16,1$  (min:20, max:95)



idi. Olgular mYPAS skoruna ( $\leq 30$  vs.  $> 30$ ) göre kaygısı yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrıldı. Olguların %85'inin mYPAS skoru 30'dan daha yüksek iken %15'ininki düşük olarak bulundu. Ameliyat öncesi dönemde kaygısı yüksek olan çocuk hastaların insidansı %85 olarak belirlendi. Bu iki grup arasında yaş, hastane yatış öyküsü, geçirilmiş operasyon öyküsü, anne-babanın yaşı, eğitim düzeyi ve ekonomik durum gibi özellikler karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 2**). Olguların yaşı ile mYPAS skorları arasındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $r=0,032$ ,  $p=0,755$ ).

**Tablo 2:** Hastaların kaygı düzeyine göre sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması

	MYPAS $\leq 30$ (n=15)		MYPAS $> 30$ (n=85)		p
	n	%	n	%	
Yaş (ay)	22,0 $\pm$ 28,2		21,3 $\pm$ 21,9		0,575 <sup>a</sup>
<b>Tıbbi hastalık öyküsü</b>					
Var	0 (0)		6 (7,1)		
Yok	15 (100)		79 (92,9)		0,289 <sup>b</sup>
<b>Hastane yatış öyküsü</b>					
Var	4 (26,6)		19 (22,3)		
Yok	11 (73,4)		66 (77,7)		0,714 <sup>b</sup>
<b>Ailede operasyon öyküsü</b>					
Var	2 (13,4)		27 (31,7)		
Yok	13 (86,6)		58 (68,3)		0,147 <sup>b</sup>
<b>Ailede sünnet olan kardeş</b>					
Var	6 (40,0)		31 (36,4)		
Yok	9 (60,0)		54 (63,6)		0,780 <sup>b</sup>
<b>Anestezi türü</b>					
Lokal	13 (86,6)		66 (77,6)		
Genel	2 (13,4)		19 (22,4)		0,429 <sup>b</sup>
<b>Anne yaşı</b>	27,8 $\pm$ 6,7		29,0 $\pm$ 5,9		0,662 <sup>c</sup>
<b>Baba yaşı</b>	30,8 $\pm$ 5,9		32,7 $\pm$ 6,6		0,997 <sup>c</sup>
<b>Anne eğitim</b>					
İlkokul	5 (33,3)		31 (36,5)		
Lise	4 (26,7)		28 (32,9)		0,762 <sup>b</sup>
Üniversite	6 (40,0)		26 (30,5)		
<b>Baba eğitim</b>					
İlkokul	4 (26,7)		20 (23,5)		
Lise	5 (33,3)		37 (43,5)		0,758 <sup>b</sup>
Üniversite	6 (40,0)		28 (33,0)		
<b>Ailenin ekonomik durumu</b>					
Düşük	8 (53,3)		38 (44,7)		
Orta	6 (40,0)		36 (42,3)		0,726 <sup>b</sup>
Yüksek	1 (6,7)		11 (13,0)		

<sup>a</sup>Mann-Whitney U testi, <sup>b</sup>Pearson Chi-Square, <sup>c</sup>Independent Samples t-test

**Durumluk Kaygı Ölçeği (DKÖ) ve Süreklilik Kaygı Ölçeği (SKÖ) Puanları:** Anne-babaların kaygı düzeyleri incelendiğinde; DKÖ puanının ortalaması  $41,7 \pm 7,0$  iken, SKÖ puanının ortalaması  $48,0 \pm 7,3$  saptandı. DKÖ ile SKÖ arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardı ( $r=0,549$ ,  $p=0,000$ ). Anne-babanın kaygı düzeyini etkileyen faktörler incelendiğinde, anne-babanın eğitim düzeyine göre durumluk kaygı ölçeği arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla  $p=0,646$ ,  $p=0,98$ ). Anne-babanın yaşı ile durumluk kaygı ölçeği puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla ( $r=0,146$ ,  $p=0,147$ ), ( $r=0,189$ ,  $p=0,060$ )). Anne-babanın yaşı ile süreklilik kaygı ölçeği puanları arasında anlamlı farklılık belirlenmedi (sırasıyla ( $r=0,001$ ,  $p=0,989$ ), ( $r=0,030$ ,  $p=0,770$ )). Tıbbi bir hastalığı olan, hastane yatış öyküsü ve geçirilmiş operasyon öyküsü olan çocuklar ile olmayanların ebeveynlerinde durumluk kaygı puanı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık sap-

tanmadı (sırasıyla  $p=0,458$ ,  $p=0,831$ ,  $p=0,615$ ). Ebeveynlerin durumluk ve sürekli kaygı düzeyi ile çocuğun kaygı düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (**Tablo 3**).

**Tablo 3:** Çocukların mYPAS puanları ile ebeveynlerin kaygı düzeylerinin ilişkisi

	p	r
Ebeveynin DKÖ skoru	0,001*	0,331
Ebeveynin SKÖ skoru	0,008**	0,266

\*Spearman Korelasyon Testi, \*\*Pearson Korelasyon Testi

## TARTIŞMA

Çalışmamızda sünnet operasyonu yapılan çocukların ve ebeveynlerinin kaygı düzeyi ve kaygı düzeyini etkileyen sosyodemografik ve cerrahi işlem özellikleri incelendi. Çalışmamız sonuçları, hem çocuklar hem de ebeveynlerin sünnet ameliyatı öncesi kaygı düzeylerinin yüksek olduğunu gösterdi. Çalışmamızda çocukların %85'inin kaygı düzeyinin yüksek olduğunu saptadık. Önceki çalışmalarda sunulan cerrahi işlemlerin çocuklar ve ebeveynleri tarafından kaygı verici bir deneyim olarak algılanacağı görüşünü çalışmamız sonuçları da desteklemektedir (4, 14).

Sünnetin idrar yolu enfeksiyonlarını (İYE) önleyerek tıbbi fayda sağladığı belirtilmektedir (15, 16). Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), yaşamın ilk yılında sünnetsiz erkek bebeklerde İYE'nin göreceli riskinin sünnetli erkek bebeklere göre 4 ila 10 kat yüksek olduğunu belirtmiştir (17). Dünya Sağlık Örgütü'nün erkek sünneti üzerine sunduğu raporda da; erkek sünnetinin idrar yolu enfeksiyonları, sifiliz, şankroid ve invaziv penis kanseri ve HIV gibi çeşitli hastalıklara karşı koruyuculuğuna dair önemli kanıtlar olduğu belirtilmektedir(1). Literatürde İYE'nin, yaşamın ilk yılında özellikle 6 aylıktan önce en yüksek prevalansa ve şiddete sahip olduğu ve sünnet işlemini mümkün olduğunca erken yapmanın faydalı olacağını belirten bir görüş olduğu görülmektedir (3, 17). Türkiye'de hemen hemen tüm erkek çocukların ergenlikten önce sünnet edildiği, ancak prosedürün zamanlamasında farklılıklar olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, sünnet edilen 411 çocuğun %14,8'inin 1 yaşından önce, %7,7'sinin 13-35 ay arasında, %35,9'unun 3-35 ay arasında ve %41,6'sının 6 yaşından sonra sünnet edildiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada ebeveynlerin eğitim düzeyi ile sünnet yaşı arasında anlamlı bir

ilişki olmadığı belirtilmiştir (3). Çalışmamızda olguların %49'u 1 yaşından önce, %33'ü 13-35 ay aralığında, %11'i 3-6 yaş aralığında ve %7'si 6 yaşından sonra sünnet edilmişti. Çalışmamızda 3 yaş öncesi sünnetin bu çalışmaya göre belirgin olarak daha yüksek olduğu saptandı. Benzer şekilde çalışmamızda ebeveynlerin eğitim düzeyi ile sünnet yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Operasyon öncesi çocuklarda kaygı düzeyini belirleyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden birisi de çocuğun yaşı ve gelişim düzeyidir. Farklı yaşlarda ameliyat olan çocukların kaygı düzeylerinin incelendiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Operasyon öncesi en yüksek kaygının 1-5 yaş arasındaki çocuklarda olduğu bildirilmiştir. Bu durum 1 yaş öncesi çocuklarda ayrılık kaygısının henüz başlamaması ve 5 yaş sonrası çocukların öngörülemez durumlarla baş etme becerilerinin daha iyi olması ile açıklanmıştır (5). Benzer şekilde, Bevan ve ark. küçük çocukların operasyon öncesi daha endişeli olduklarını bildirmişlerdir (18). Takip eden çalışmalar, küçük çocukların ebeveynlerinden ayrılma konusunda daha endişeli olduklarını (19) ve anestezi başlangıcında daha az işbirlikçi olduklarını göstermiştir (20). Bununla birlikte çocukların operasyon öncesi kaygı düzeylerinde yaşa göre farklılık olmadığını belirten (21) ve 7 yaşından büyük çocukların 4-7 yaş aralığında çocuklara göre daha kaygılı olduğunu belirten çalışmaların da olduğu görülmektedir (14).

Literatürde operasyon öncesi yüksek kaygının operasyon sonrası daha yavaş ve ağırlı iyileşme, daha davranışsal sorunlar ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (4, 5). Çocuğun yaşının postoperatif döneme etkisi incelendiğinde, 4 yaşından küçük çocuklarda ameliyat sonrası ayrılık kaygısı gibi davranış sorunlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (14, 20, 22). Sünnetin psikolojik sonuçlarını işlem sonrası 1. ve 6. ayda değerlendiren bir izlem çalışmasında, önceki çalışmalardan farklı olarak sünnetin çocuklarda anksiyete ve depresyon belirtilerini, davranışsal sorunları artırmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın dikkat çeken yönü, çocukların 6-11 yaş aralığında olması ve önceden sünnet operasyonu hakkında bilgilendirilmiş ve operasyona hazırlanmış olmasıdır (23).

3-12 yaş arası 1250 çocukta cerrahi girişim öncesi kaygı düzeyini öngören faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada; çocuğun yaşının küçük olması, çocuğun daha önce hastaneye yatış öyküsünün bulunması ve çocukta hastaneye yatış döneminde davranış sorunlarının olması, operasyon süresinin uzaması ve ebeveynlerin endişeli olması çocuklardaki yüksek kaygı düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Bu prospektif çalışmada, önceki çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar çalışmaların geniş örneklemelerde yapılmaması ve seçilmiş popülasyonlarda yapılması ile açıklanmıştır (6). Çalışmamızda çocukların operasyon öncesi kaygı düzeyi değerlendirilmiş olup, operasyon sonrası kaygının devam edip etmediği ya da davranışsal sorunların gelişip gelişmediği değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda çocukların yaşı ile operasyon öncesi kaygı düzeyinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda çocuğun yaşı ile kaygı düzeyi arasında ilişki bulunmamış olması olguların yaşlarının normal dağılmaması, olguların %49'unun 1 yaşından küçük olması ile açıklanabilir.

Çocukların perioperatif anksiyetelerini etkileyen etkenlerden birisi de ebeveynlerin bazal kaygı düzeyleri ve durumsal kaygıları olduğu bilinmektedir. Önceki çalışmalarda operasyon sürecinde ebeveyn kaygısı ile çocukların kaygılarının pozitif yönde ilişkili olduğunu bildiren bulguların yaygın olduğu görülmektedir (6, 24, 25). Ebeveynlerin kaygılı olması ve başa çıkma yöntemi olarak kaçınma yöntemini kullanmaları çocukların operasyon öncesi kaygılarını artırdığı belirtilmektedir (5). Cerrahi işlem öncesi çocukların kaygı düzeylerini inceleyen bir çalışmada, ebeveynin durumluk ve süreklilik kaygı puanlarının yüksek olması çocukta operasyon öncesi kaygı düzeyinin yüksekliğini öngören anlamlı bir değişken olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada açlık süresi ve bekleme süresinin uzun olması ve yapılacak cerrahi işlem hakkında bilgi sahibi olunmaması çocukta kaygı düzeyini artıran etmenler olarak bildirilmiştir (24). Cerrahi operasyon yapılan çocuklarda ebeveyn kaygısını etkileyen faktörleri inceleyen bir çalışmada, daha önce çocuklarında operasyon öyküsü olan ebeveynlerin durumluk kaygı düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (26). Yine bu çalışmada cerrahi işlem türünün de

kaygı düzeyini etkilediği, heni nedeniyle opere edilen çocukların ebeveynlerinde sünnet operasyonu yapılan çocukların ebeveynlerine göre daha yüksek kaygı düzeyi saptandığı bildirilmiştir (26). Sürekli kaygı genellikle kişilik özellikleriyle ilişkilidir ve kaygıya yatkınlığı ifade eder. Durumluk kaygı, sürekli kaygıdan farklıdır ve genellikle algılanan bir tehditten kaynaklanan bir duygudur (27). Çalışmamızda sürekli kaygısı yüksek olan ebeveynlerin durumluk kaygısının da yüksek olduğu ve bu ilişkinin orta derecede anlamlı olduğu saptandı. Bunun yanı sıra literatür ile uyumlu şekilde çalışmamızda, ebeveynin durumluk ve süreklilik kaygı puanları ile çocuğun operasyon öncesi kaygı puanları ilişkili bulundu (6, 24, 25). Ebeveynin kaygısı arttıkça çocuğun da kaygısının arttığı görüldü. Bazı durumlarda ebeveynin kaygısı, nedensel bir faktör olmaktan ziyade çocuğun artan kaygısına bir yanıt olabilir. Çocuğun ve ebeveynin kaygısı arasındaki ilişki muhtemelen çift yönlü etkilerle oluşmaktadır. Çalışmamızda ebeveynin süreklilik kaygı puanları ile çocuğun preoperatif kaygı düzeyinin ilişkili saptanması, ebeveyn kaygısının çocuğun kaygısındaki nedenselliği açıklayabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda çocukta daha önce operasyon ve hastalık öyküsü bulunup bulunmaması ebeveynin kaygısında değişiklik oluşturmamıştır. Ebeveynlerin eğitim düzeyine göre durumluk ve süreklilik kaygı düzeyleri de farklılık göstermemiştir.

Kaygı düzeyini belirleyen bir diğer faktör çocuğun mizaç özelliğidir. Utangaç, inhibe ve sosyal uyum becerileri iyi olmayan çocuklarda operasyon öncesi kaygı düzeyinin daha yüksek olması riski bulunmaktadır (5). Çalışmamızda çocuğun mizaç özellikleri, operasyon öncesi açlık ve bekleme süresi, ebeveynlerin yapılacak cerrahi işlem hakkındaki bilgi düzeyi değerlendirilmemiştir. Bu durum, çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç olarak sünnet işlemi basit bir cerrahi işlem gibi değerlendirilse de, alışılmadık hastane ortamı ve operasyonun potansiyel uzun dönemdeki etkileri nedeniyle çocuklar ve ebeveynleri için zorlayıcı bir süreçtir. Çocukların operasyon ile ilişkili psikolojik deneyimleri, operasyon öncesi ve sonrası sınırlı bir dönemde görülen kaygıdan, yeme ve uyku bozukluğu, ebe-

veyne yapışma gibi davranışsal sorunlara kadar değişebilir. Bu dönemde çocukta kaygı düzeyinin yüksek olması, çocuğun tıbbi tedaviyle başa çıkma becerisini engelleyebilir ve tedaviye uyumu bozabilecek olumsuz davranışları artıracaktır. Bu durum ameliyat sonrası iyileşmeyi de engelleyebilir (25). Çocukların bu süreçteki deneyimleri ebeveynlerinin kaygıları ve deneyimleri ile bağlantılıdır. Bu nedenle ameliyat öncesi hazırlıkta ebeveynin sürece katılımı zorunludur. Ebeveynlerin cerrahi süreç ve işlem ilgili kapsamlı bilgi ve tavsiyeye ihtiyacı vardır. Ailelerin ameliyat öncesi kaygı düzeylerini azaltacak müdahalelerde bulunulması ve ailelere psikolojik destek sağlanması çocuğun kaygısını da azaltarak operasyon sürecine uyumu artıracaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Weiss H, Polonsky J, Bailey R, Hankins C, Halperin D, Schmid G. Male circumcision: global trends and determinants of prevalence, safety and acceptability. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43749/97892?sequence=1>. Erişim tarihi: 01.06.2023.
2. Karaman İM, Öztürk M, Koca O. Sünnet komplikasyonları. *Androloji Bülteni*. 2013;15(53):75–8.
3. Şahin F, Beyazova U, Aktürk A. Attitudes and practices regarding circumcision in Turkey. *Child Care Heal Dev*. 2003;29(4):275–80.
4. Kain ZN, Mayes LC, Caldwell-andrews AA, Karas DE, McClain BC, Kain ZN, et al. Preoperative Anxiety, Postoperative Pain, and Behavioral Recovery in Young Children Undergoing Surgery. *Pediatrics*. 2006;118(2):651–8.
5. Kain ZN, Caldwell-Andrews A, Wang S-M. Psychological preparation of the parent and pediatric surgical patient. *Anesth Clin North Am*. 2002;20(1):29–44.
6. Davidson AJ, Shrivastava PP, Jansen K, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA SR. Risk factors for anxiety at induction of anesthesia in children : a prospective cohort study. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(9):919–27.
7. Moura LA, Dias IM PL. Prevalence and factors associated with preoperative anxiety in children aged 5-12 years. *Rev Lat Am Enferm*. 2016;14(24):e2708.
8. Kain ZN, Mayes LC, Cicchetti DV, Bagnall AL, Finley JD, Hofstadter MB. The Yale Preoperative Anxiety Scale: How Does It Compare with a "Gold Standard"? *Anesth Analg*. 1997;85:783–8.
9. Zeev N. Kain, Mayes LC, Cicchetti D V., Caramico LA, Spieker M, Nygren MM, et al. Measurement tool for preoperative anxiety in young children : The Yale preoperative anxiety scale. *Child Neuropsychol*. 1995;1(3):203–10.

- 10.** Jenkins BN, Fortier M, Kaplan SH, Mayes LC, Kain ZN. Development of a Short Version of the Modified Yale Preoperative Anxiety Scale. *Anesth Analg.* 2014;119(3):643–50.
- 11.** Hatipoğlu Z, Kırdök O, Özcengiz D. Validity and reliability of the Turkish version of the modified Yale Preoperative Anxiety Scale. *Turk J Med Sci.* 2019;49:730–7.
- 12.** Spielberger CS, Gorsuch RL, Lushene RE (Edited by). *Manual For The State Trait Anxiety Inventory.* 1nd Edition, Palo Alto: Consulting Psychologists Press. 1970.
- 13.** Öner N, Le Compte A (Editör). *Süreksiz Durumluk/Süreksiz Kaygı Envanteri El Kitabı.* 1. Baskı, İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları.1983:1-26.
- 14.** Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ, Cicchetti DV. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(12):1238–45.
- 15.** Wiswell TE, Roscelli JD. Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics.* 1986;78:96–9.
- 16.** Cason DL, Carter BS, Bhatia J. Can circumcision prevent recurrent urinary tract infections in hospitalized infants? , 39, 699– 703. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39:699–703.
- 17.** Circumcision policy statement. American Academy of Pediatrics. Task Force on Circumcision. *Pediatrics.* 1999;103(3):686–93.
- 18.** Bevan JC, Johnston C TG. Preoperative parental anxiety predicts behavioural and emotional responses to induction of anaesthesia in children. *Can J Anaesth.* 1990;37:177–82.
- 19.** Vetter TR. The epidemiology and selective identification of children at risk for preoperative anxiety reactions. *Anesth Analg.* 1993;77:96–9.
- 20.** Kotiniemi LH, Ryhänen PT, Moilanen IK. Behavioural changes in children following day-case surgery : a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia.* 1997;52:970–6.
- 21.** Holm-Knudsen RJ, Carlin JB MI. Distress at induction of anaesthesia in children. A survey of incidence, associated factors and recovery characteristics. *Paed Anaesth.* 1998;8:383–92.
- 22.** Visintainer MA, Wolfer JA. Psychological preparation for surgery pediatric patients: the effects on children's and parents' stress responses and adjustment. *Pediatrics.* 1975;56(2):187–202.
- 23.** Yavuz M, Akdeniz B. The Effect of Circumcision on the Mental Circumcision and Mental Health. *Aydın Toplum ve İnsan Derg.* 2018;4(2):1–16.
- 24.** Şahin KE, Önemli CS. Çocukların kaygı düzeyleri ve ameliyat öncesi dönemde kaygılarını etkileyen faktörler. *Med J İzmir Hosp.* 2023;27(1):35–41.
- 25.** Cheung HO, Li W, Yan HO, Lam A. Paediatric day surgery : impact on Hong Kong Chinese children and their parents. *J Clin Nurs.* 2003;12:882–7.
- 26.** Lui JC, Wu KK. Parental anxiety associated with participation in anaesthetic induction in children : questionnaire survey. *Hong Kong Med J.* 1999;5(1):21–6.
- 27.** Dumont Y, Quirion R. Neuropeptide Y pathways in anxiety-related disorders. *Biol Psychiatry.* 2014;76(11):834–835.

# KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI MAJOR ADVERS OLAYA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

## FACTORS AFFECTING MAJOR ADVERSE EFFECTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

Hüsnu Kamil LİMANDAL , Taha ÖZKARA

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

### ÖZET

**AMAÇ:** Çalışmamızda Koroner arter baypas greft (KABG) operasyonu geçiren hasta popülasyonumuzu mortalite ve major advers olay (MAO) gelişimi açısından incelemeyi ve MAO gelişimine etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Ocak 2017 ile Aralık 2019 tarihleri arasında KABG operasyonu olmuş 169 ardışık hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Ölüm, miyokardiyal infarkt, reoperasyon, kardiyak tamponad, stroke, böbrek yetmezliği, sternal enfeksiyon extracorporeal membran oksijenatör ihtiyacı ve kardiyopulmoner resüsitasyon MAO olarak tanımlandı.

**BULGULAR:** Hastaların yaş ortalaması 63,19 ±0,72 yıl, ortalama Kardiyopulmoner bypass (KPB) süresi 106,95 ±27 dakika, ortalama Aort Kros Klemp Süresi 44,87 ±1,05 dakika idi. 11 (%6,5) hastaya Ekstra Korporeal Membran Oksijenatör desteği sağlandı, 7 (%4,1) hastaya reoperasyon uygulandı, 5 (%3) hastada postoperatif stroke gözlemlendi, 5 (%3) hastaya kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandı ve 1 (%0,6) hasta postoperatif miyokardiyal enfarktüs gözlemlendi. Toplamda 28 (%16,6) hastada MAO gözlemlendi. Mortalite 9 (%5,3) hastada gözlemlendi. Univaryant analizde Euroskor, KPB sırasındaki ortalama arteriyel basınç ve ultrafiltrasyon volümünün MAO ile ilişkili olduğu gözlemlendi (sırası ile p=0,004, p=0,026 ve p=0,037). Ancak multivaryant analizde sadece Euroskor (oddsratio: 1,453, %95 CI 1,166-1,811 p=0,001) ve ultrafiltrasyon volümü (oddsratio:-0,002, %95 CI 0,996-1 p=0,04) MAO ile ilişkili bulundu.

**SONUÇ:** Çalışmamızda yüksek Euroskor düzeylerinin sadece mortaliteyi değil aynı zamanda MAO insidansını da arttırdığı ve artmış ultrafiltrasyon volümlerinin MAO insidansını azalttığını gözlemledik. Uygun ultrafiltrasyon ve KPB stratejisinin MAO insidansını azaltabileceği KABG cerrahisi sırasında akılda bulundurulması gerektiği kanaatindeyiz.

**ANAHTAR KELİMELER:** Majoradvers olay, Mortalite, Morbidite, Koroner arter bypass greftleme.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The present study aimed to evaluate the patient population who underwent coronary artery bypass grafting (CABG) operation in terms of mortality and major adverse effects (MAE) incidence and examine the factors affecting MAE incidence.

**MATERIAL AND METHODS:** 169 consecutive patients who underwent CABG surgery between January 2017 and December 2019 were retrospectively analyzed. Mortality, myocardial infarction, reoperation, cardiac tamponade, stroke, renal failure, sternal infection, need for extracorporeal membrane oxygenator and cardio pulmonary resuscitation were defined as MAO.

**RESULTS:** The mean age of the patients was 63.19 ±0.72 years, the mean duration of cardiopulmonary bypass (CPB) was 106.95 ±27 minutes, and the mean duration of aortic cross-clamp was 44.87 ±1.05 minutes. Extracorporeal membrane oxygenator support was provided to 11 (6.5%) patients, 7 (4.1%) patients underwent reoperation, 5 (3%) patients experienced a postoperative stroke, 5 (3%) patients required cardiopulmonary resuscitation, and postoperative myocardial infarction was observed in 1 (0.6%) patient. In total, MAE was determined in 28 (16.6%) patients. Mortality occurred in 9 (5.3%) patients. In the univariate analysis, Euroscore, mean arterial pressure during CPB, and ultrafiltration volume were associated with MAE (p=0.004, p=0.026, and p=0.037, respectively). However, in multivariate analysis, only Euroscore (odds ratio: 1.453, 95% CI 1.166-1.811 p=0.001) and ultrafiltration volume (odds ratio:-0.002, 95% CI 0.996-1 p=0.04) were correlated to MAE.

**CONCLUSIONS:** In our study, we observed that high Euroscore levels increased not only mortality but also the incidence of MAO, and increased ultrafiltration volumes reduced the incidence of MAO. We believe that it should be kept in mind during CABG surgery that appropriate ultrafiltration and CPB strategy can reduce the incidence of MAO.

**KEYWORDS:** Major adverse effects, Mortality, Morbidity, Coronary artery bypass grafting.

**Geliş Tarihi / Received:** 17.06.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 26.09.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Taha ÖZKARA

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

**E-mail:** tahaozkara@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-5565-4912, 0000-0002-9245-5584

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (04.10.2021/17-246).

## INTRODUCTION

Although cardiac morbidity, cardiopulmonary bypass (CPB)-related morbidity, and major adverse effects (MAE)-related mortality have decreased after coronary artery bypass grafting (CABG) operations, it remains to be a problem today. Especially in recent years, the fact that preoperative risk factors of the patient population referred to surgery for CABG are considered to be more complicated has severe impacts on postoperative mortality and morbidity. The early mortality of CABG is reported to be between 1-7.4% in the literature (1 - 4). Although there is plenty of data from both our country and abroad in the literature on mortality, there is no definite consensus on MAE definition (4, 5). Moreover, we believe there is insufficient data on MAE development after CABG, especially in our country.

The present study aimed to evaluate the patient population who underwent CABG operation in terms of mortality and MAE development and examine the factors affecting MAE development.

## MATERIAL AND METHOD

### Patient Population

With the approval of the institution's ethics committee, 169 consecutive patients who underwent CABG operations between January 2017 and December 2019 in our hospital were retrospectively analyzed. To create a more homogeneous patient group, isolated CABG patients were included in the study. Patients who had valve replacement or repair together with CABG and off-pump CABG patients were excluded.

### Definitions

Complications were defined as per the Society of Thoracic Surgeons (STS) criteria (4). Mortality was defined as death during the time in hospital or within 30 days of discharge, stroke as neurological deficit lasting longer than 72 hours, renal failure as creatinine values above 2.0 mg/dL or a doubling of the last measured creatinine, and prolonged mechanical ventilation (MV) as the duration of mechanical ventilation (MV) lasting longer than 24 hours. Euroscore was used for mortality risk scoring (5). Mortality, myocardial infarction (MI), reoperation, cardiac tamponade, stroke, renal failure, ster-

nal infection, need for extracorporeal membrane oxygenator (ECMO), and cardiopulmonary resuscitation (CPR) were determined as MAE.

### Cardiopulmonary Bypass Protocol

Medtronic Affinity (Medtronic Operational Headquarters, Minneapolis, MN) oxygenator and reservoir were used for all patients for the CPB system. Sets were washed with the prime solution. The prime solution consisted of Ringer lactate solution and 20% mannitol solution. CPB flow was calculated based on patient body surface areas with a cardiac index of 2.4 L/min/m<sup>2</sup>. All operations were performed under mild hypothermia (32-34 C0). A heparin loading dose was administered with an activated clotting time (ACT) of >480. Heparin reversal was performed using protamine sulfate. Del Nidocardioplegia was applied antegrade to all patients. During CPB, blood pH was aimed to be 7.35-7.40, PaO<sub>2</sub> be > 200 mmHg and PaCO<sub>2</sub> be = 35-40 mmHg.

### Surgical Technique

All patients were operated under standard CPB after median sternotomy and aortic arterial, and two stages of right atrial venous cannulation. Del Nidocardioplegia solution is used in our clinic as antegrade cardioplegia. The left internal mammary artery was used as the left anterior descending artery bypass graft and the great saphenous vein for other coronary vessels in all patients. All distal anastomoses were performed under the aortic cross-clamp (ACC), and all proximal anastomoses were performed under side-clamping in the beating heart after removing the ACC.

### Ethical Committee

Ethics committee approval was obtained on 04/10/2021 with the decision number of 2021/17-246 by applying to the ethics committee of Erzurum Regional Training and Research Hospital.

### Statistical Analysis

Statistical analyzes were performed using SPSS version 22 software. The normal distribution of the variables was analyzed visually (histogram and graphs) and analytically (Kolmogorov-Smirnov). Descriptive statistics were applied using frequency tables for categori-

cal variables, mean and standard deviation for normally distributed variables, and median and interquartile range (IQR) of 25-75% for non-normally distributed variables. Risk factors were identified using univariate analysis. Variables with a p-value of <0.05 in the univariate analysis and not correlated with each other were included in the multivariate logistic regression analysis. Variables with a p-value of <0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

**Demographic:** A total of 169 CABG operations were performed between January 2017 and December 2019. The mean age of the patients was  $63.19 \pm 0.72$  years, mean body weight was  $77.69 \pm 0.886$  kilograms, and mean body surface area was  $1.85 \pm 0.12$ . Forty-four (26.1%) of the patients were female, and 125 (73.9%) were male. The median Euroscore was 2 (IQR 1-5) (**Table 1**).

**Table 1:** Demographics

Number	N=169
Age (years)	$63.19 \pm 0.72$
Weight (kg)	$77.69 \pm 0.886$
BSA (m <sup>2</sup> )	$1.85 \pm 0.12$
Gender	
Female	44 (26.1%)
Male	125 (73.9%)
Euroscore	2 (IQR 1-5)
Comorbid disease	
COPD	15 (8.9%)
DM	43 (25.4%)
HT	116 (68.6%)
BPH	11 (6.5%)
CVE	2 (1.2%)
Hyperlipidemia	23 (13.6%)
PAD	18 (10.6%)

BSA: Body surface area, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, DM: Diabetes mellitus, HT: Hypertension, BPH: Benign prostatic hyperplasia, CVE: Cerebrovascular event, PAD: Peripheral artery disease

**Operative Data:** The mean CPB duration was  $106.95 \pm 27$  minutes, the mean ACC duration was  $44.87 \pm 1.05$  minutes, and the mean CPB output was  $4.43 \pm 29.05$  L. The mean temperature during CPB was  $31.1 \pm 0.9$  °C, the mean arterial pressure during CPB was  $61.11 \pm 1.3$  mmHg, and the amount of ultrafiltration during CPB was  $1.6 \pm 0.17$  L (**Table 2**).

**Table 2:** Operative date

Variables	N=169
CPB duration (min)	$106.95 \pm 27$
ACC duration (min)	$44.87 \pm 1.05$
Total flow (L/min)	$4.43 \pm 29.05$
Temperature (°C)	$31.1 \pm 0.9$
Mean arterial pressure during CPB (mmHg)	$61.11 \pm 1.3$
Ultrafiltration volume (L)	$1.6 \pm 0.17$

CPB: Cardiopulmonary bypass, ACC: Aortic cross clamp

**Postoperative Complications and Major Adverse Effects:** The most common complication was respiratory complications (atelectasis, pneumothorax, pleural effusion, pneumonia), which occurred in 32 (18.9%) patients. Arrhythmia was observed in 3 (1.8%) patients. There was super-

ficial wound infection in 17 (10.1%) patients, and infectious complications other than wound infection were determined in 11 (6.5%) patients. Mediastinitis was detected in 14 (8.3%) patients and delayed sternal closure in 11 (6.5%) patients. Intraaortic balloon pump (IABP) support was required in 5 (3%) of the patients. ECMO support was provided to 11 (6.5%) patients, 7 (4.1%) patients underwent reoperation, 5 (3%) patients had a postoperative stroke, 5 (3%) patients underwent CPR, and 1 (0.6%) patient was determined to have postoperative MI. In total, MAE was observed in 28 (16.6%) patients. Mortality occurred in 9 (5.3%) patients (**Table 3**).

**Table 3:** Postoperative complications and major adverse events

Variables (%)	N=169
MAE	28 (16.6%)
ECMO	11 (6.5%)
MI	1 (0.6%)
Stroke	5 (3%)
Renal failure	2 (1.2%)
Reoperation	7 (4.1%)
CPR	5 (3%)
Mortality	9 (5.3%)
Mediastinitis	14 (8.3%)
Respiratory complication	32 (18.9%)
Arrhythmia	3 (1.8%)
Infectious	11 (6.5%)
Wound complication	17 (10.1%)
Delayed sternal closure	11 (6.5%)
IABP	5 (3%)
Intubation duration	1 (IQR 1-1)
ICU duration	4 (IQR 4-4)
Duration of hospitalization	13 (IQR 11-15)

MAE: Major adverse effects, ECMO: Extracorporeal membrane oxygenator, MI: Myocardial infarction, CPR: Cardiopulmonary resuscitation, IABP: Intraaortic balloon pump, ICU: Intensive care unit

**Factors Affecting Major Adverse Effects:** Preoperative and postoperative parameters such as age, weight, body surface area (BSA), gender, Euroscore, the temperature during CPB, duration of CPB, duration of ACC, CPB flow, mean arterial pressure during CPB, and ultrafiltration volume were examined in the univariate analysis (**Table 4**).

**Table 4:** Univariate analysis results

Variables	P-value
Age	0.478
Weight	0.736
BSA	0.794
Gender	0.423
Euroscore	<b>0.004</b>
Temperature	0.777
CPB duration	0.233
ACC duration	0.417
Total flow	0.620
Mean arterial pressure during CPB	<b>0.026</b>
Ultrafiltration volume	<b>0.037</b>

BSA: Body surface area, CPB: Cardiopulmonary bypass, ACC: Aortic cross-clamp

Euroscore, mean arterial pressure during CPB, and ultrafiltration volume were associated with MAE ( $p=0.004$ ,  $p=0.026$ , and  $p=0.037$ , respectively). However, in multivariate analysis, only Euroscore (odds ratio: 1.453, 95% CI

1.166-1.811  $p=0.001$ ) and ultrafiltration volume (odds ratio:-0.002, 95% CI 0.996-1  $p=0.04$ ) were found to be correlated to MAE (**Table 5**).

**Table 5:** Factors affecting major adverse event in multivariate analysis

Variables	Odds ratio	95%CI lower	95% CI	P-value
Euroscore	1.453	1.166	1.811	0.001
Ultrafiltration volume	-0.002	0.996	1.000	0.04

## DISCUSSION

Our study aimed to examine the incidence of mortality and MAE development after CABG operation and the factors affecting their occurrence. MAE developed in 28 (16.6%) of our patients, and it was determined that MAE development increased as the high Euroscore increased and MAE incidence decreased as the ultrafiltration volume increased.

CABG operations are performed with relatively low mortality rates today. However, in recent years, the older patient group with impaired ventricular functions needs to be operated on, and the patient population with more extensive coronary artery disease and more complicated preoperative risk factors is referred to surgery, with invasive cardiology being more aggressive in the percutaneous intervention (6). This situation plays a vital role in surgical mortality and the incidence of MAE development. Knowing and managing the factors affecting mortality and MAE incidence is critical in obtaining better surgical results (7). Since coronary artery disease progresses with age, it is known that mortality and morbidity increase after CABG (8 - 13).

The female gender also is crucial in mortality and morbidity (9, 11 - 15). It was reported that obesity, especially morbid obesity with a body mass index above 40, is a risk factor for mortality after CABG (16). Studies in the literature report that hypertension alone increases morbidity by approximately 40% (17). Furthermore, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) plays an essential role in morbidity and mortality, such as prolonged intubation time, sternal dehiscence, and prolonged hospital stay after CABG (18, 19). Diabetes mellitus (DM) also is critical in mortality and morbidity after CABG (9, 11, 12, 19 - 21). Besides, it was reported in the literatu-

re that male diabetic patients have a higher incidence of MAE than female patients (22). Factors such as extracardiac arteriopathy (23 - 25), neurological dysfunction (26, 27), preoperative MI (28, 29), low left ventricular ejection fraction (9, 30 - 33) also have a part in CABG surgery mortality and morbidity. Moreover, apart from preoperative factors, long noncoding RNA NEAT1 and microRNA-125a tests have been reported to be useful as predictors of MAE (22). Total revascularization has been revealed to reduce MAE development (34). In our study, each of these factors was not examined separately. However, as is known, in the Euroscore scoring system, the estimated mortality score of the patient is calculated by using parameters such as age, female gender, kidney failure, neurological deficit, COPD, DM, obesity, peripheral arterial disease (PAH), and left ventricular ejection fraction (5). The present study demonstrated that the incidence of MAE increased as the Euroscore increased ( $p=0.001$ ). Also, we found that the incidence of MAE development decreased as the intraoperative ultrafiltration volume increased ( $p=0.04$ ). We believe that UF reduces MAE incidence in the postoperative period due to reasons such as using fewer blood products after the operation, removing more inflammatory mediators, and having positive effects on coagulation by reducing hemodilution (35 - 37).

Mortality after CABG operations is reported to be between 1-7.4% (4, 35, 36). A study by Kamel et al. revealed that the incidence of mortality as a MAE was 18.7% (4). In our study, mortality was 5.3%, and MAE was 16.6%, consistent with the literature.

The main limitation of our study was that it was a single-center observational retrospective study and was performed with a relatively small study group. Besides, the fact that we could not include all the factors affecting MAE incidence in the study makes it difficult to evaluate the results. Knowing and managing the factors affecting mortality and MAE incidence play a key role in obtaining better surgical results. Our study concluded that high Euroscore levels increase mortality and the incidence of MAE, and increased ultrafiltration volumes reduce the incidence of MAE.



We believe that appropriate ultrafiltration and CPB strategy can reduce MAE incidence and should be kept in mind during CABG surgery.

## REFERENCES

1. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-972.
2. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1-coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1): S2-22.
3. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-84.
4. Kamel ATH, Hassouna A, El-Hamid H, et al. Major adverse cardiac events after first time elective isolated coronary artery bypass grafting: A retrospective cohort study. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;26: 237-244.
5. Nashef SAM, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 1999;16: 9-13.
6. Rushing GD, Yuh DD. Primary Coronary Artery Bypass Surgery. In: Yuh DD, Vricella LA, Yang SC, Doty JR (eds). *Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery*, 2nd edition. McGraw-Hill Education, New York. 2014: 414-32.
7. Antunes PE, de Oliveira JF, Antunes MJ. Risk-prediction for postoperative major morbidity in coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:760-8.
8. Rocha AS, Pittella FJ, Lorenzo AR, et al. Age influences outcomes in 70-year or older patients undergoing isolated coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012; 27:45-51.
9. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, et al. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J ThoracCardiovasc Surg*. 1996;112(1):38-51.
10. Safaie N, Montazerghaem H, Jodati A, et al. In-hospital complications of coronary artery bypass graft surgery in patients older than 70 years. *J CardiovascThorac Res*. 2015;7:60-2.
11. Barbir M, Lazem F, Ilsey C, et al. Coronary artery surgery in women compared with men: analysis of coronary risk factors and in-hospital mortality in a single centre. *Br Heart J*. 1994;71(5):408-12.
12. Utley JR, Wilde EF, Leyland SA, et al. Intraoperative blood transfusion is a major risk factor for coronary artery bypass grafting in women. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:570-5.
13. Loberman D, Consalvi C, Healey A, et al. Adverse Cerebral Outcomes after Coronary Artery Bypass Surgery-More Than a Decade of Experience in a Single Center. *ThoracCardiovasc Surg*. 2018;66(6):452-6.
14. Alam M, Bandeali SJ, Kayani WT, et al. Comparison by meta-analysis of mortality after isolated coronary artery bypass grafting in women versus men. *Am J Cardiol*. 2013; 112: 309-317.
15. Ergunes K, Yilik L, Yetkin U, et al. Early and mid-term outcomes in female patients undergoing isolated conventional coronary surgery. *J CardiovascThorac Res*. 2014;6:105-110.
16. Terada T, Johnson JA, Norris C, et al. Severe Obesity Is Associated With Increased Risk of Early Complications and Extended Length of Stay Following Coronary Artery-Bypass Grafting Surgery. *J AmHeartAssoc*. 2016;5(6):3282.
17. Aronson S, Boisvert D, Lapp W. Isolated systolic hypertension is associated with adverse outcomes from coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg*. 2002;94:1079-84.
18. Ho CH, Chen YC, Chu CC, et al. Postoperative complications after coronary artery bypass grafting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:2926.
19. Bingol H, Cingoz F, Balkan A, et al. The effect of oral prednisolone with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *J Card-Surg*. 2005;20:252-6.
20. Munnee K, Bundhun PK, Quan H, et al. Comparing the clinical outcomes between insulin-treated and non-insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:3006.
21. Wang TK, Woodhead A, Ramanathan T, Pemberton J. Relationship between diabetic variables and outcomes after coronary artery bypass grafting in diabetic patients. *Heart Lung Circ*. 2017;26:371-5.
22. Liu H, Yan X, Yu J. Long noncoding RNA NEAT1/microRNA-125a axis predicts increased major adverse cardiac and cerebrovascular event risk independently in patients with unprotected left main coronary artery disease underwent coronary artery bypass grafting. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(7):e23299.
23. Nakatsu T, Tamura N, Yanagi S, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting for peripheral arterial disease patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:481-7.
24. Forbes TL, Ricco JB. Trans-Atlantic debate: is carotid artery disease responsible for perioperative strokes after coronary artery bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:689-695.
25. Roffi M, Ribichini F, Castriota F, et al. Management of combined severe carotid and coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14:125-34.

- 26.** Anyanwu AC, Filsoufi F, Salzberg SP, et al. Epidemiology of stroke after cardiac surgery in the current era. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:1121-7.
- 27.** Bottle A, Mozid A, Grocott HP, et al. Preoperative stroke and outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiol.* 2013;118: 885-93.
- 28.** Nichols EL, McCullough JN, Ross CS, et al. Optimal timing from myocardial infarction to coronary artery bypass grafting on hospital mortality. *Ann Thorac Surg.* 2017;103:162-71.
- 29.** Jarvinen O, Hokkanen M, Huhtala H. The long-term effect of perioperative myocardial infarction on health-related quality-of-life after coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:568-573.
- 30.** Simchen E, Galai N, Zitser-Gurevich Y, et al. Sequential logistic models for 30 days mortality after CABG: pre-operative, intra-operative and post-operative experience in the Israeli CABG study (ISCAB). *Eur J Epidemiol.* 2000;16(6):543-55.
- 31.** Salehi M, Bakhshandeh A, Rahmanian M et al. Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction: Excellent early outcome with improved ejection fraction. *J Tehran Heart Cent.* 2016;11:6-10.
- 32.** Kamal YA, Al-Elwany SM, Ghoneim AF, et al. Predictors of adverse effects after coronary artery bypass grafting in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Egypt Soc Cardiothorac Surg.* 2017;25:20-7.
- 33.** Hamad MA, van Straten AH, Schonberger JP, et al. Preoperative ejection fraction as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:29.
- 34.** Bianco V, Kilic A, Aranda-Michel E, et al. Complete revascularization during coronary artery bypass grafting is associated with reduced major adverse events. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 9(22)-151-3.
- 35.** Boodhwani M, Williams K, Babaev A, et al. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30: 892-7.
- 36.** Tassani P, Richter JA, Barankay A, et al. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac VascAnesth.* 199;13:165-72.
- 37.** Weber CF, Jámbor C, Strasser C, et al. Normovolemic modified ultrafiltration is associated with better preserved platelet function and less postoperative blood loss in patients undergoing complex cardiac surgery: a randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:1298-1304.

# MAGNOLIA BARK EKSTRAKTI UYGULAMASININ YAŞLI FARE KALP FONKSİYON YETERSİZLİĞİNDEKİ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİ

## AMELIORATIVE EFFECTS OF MAGNOLIA BARK EXTRACT CONSUMPTION IN ELDERLY MICE CARDIAC DYSFUNCTION

Simge ÜNAY<sup>1</sup>, İrem AKTAY<sup>2</sup>, Belma TURAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Manolya ağacı (Magnolia) ekstraktının ek besin olarak kullanılmasının memelilerde çeşitli organlar ve dokular üzerinde anti-oksidan etkiler gösterdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olmasına karşın, fizyolojik yaşlanma ile ilişkili olarak gözlenen kalp yetersizliklerinde koruyucu etkisi ile ilişkili bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle bu çalışmada, magnolol ve honokiol bileşenleri içeren manolya ağacı ekstraktı kompleksinin (MAHO-C) yaşlı farelerin (24 aylık) yetersiz kalp fonksiyonu üzerinde pozitif etkileri olup olmadığının incelenmesi hedeflenmiştir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bir grup yaşlı farelere (erkek BALB/c) standart fare yeminin yanı sıra MAHO-C (400 mg/kg/gün, 12 hafta boyunca oral olarak) takviyesi yapılırken, ikinci grup yaşlı farelere sadece standart yem ile beslenmiştir. Beslenme süresi bitiminde, farelerden in situ elektrokardiyogram (EKG) ölçümleri ve izole edilen kalp dokularında oksidatif stres ve antioksidan sistem parametrelerini kapsayan biyokimyasal analizler yapılmıştır.

**BULGULAR:** MAHO-C takviyesi alan yaşlı farelere ilişkin EKG'lerde yapılan analizlerde, takviye almamış yaşlı farelerle karşılaştırıldığında, P-dalgası süresi, QRS-kompleksi süresi ve QT-aralığı gibi önemli EKG parametrelerinde düşüşler ile kalp atım hızında artma gözlenmiş olup bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu gözlenmiştir. Kalp dokusunda yapılan biyokimyasal analizler, MAHO-C takviyeli yaşlı fare kalp dokularında arilesteraz aktivitesinde ve toplam antioksidan seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde artma gözlenmiştir. Ek olarak, ek takviye alan gruplarda almayanlarla karşılaştırıldığında, reaktif oksijen türlerinin (ROS) kaynağı olan mitokondriyal enzim süksinat dehidrogenazın aktivitesinde ve toplam oksidan seviyesinde oranında istatistiksel olarak azalmalar ile ATP/ADP oranında istatistiksel olarak artış gözlenmiştir.

**SONUÇ:** Verilerimiz, MAHO-C takviyesinin fizyolojik yaşlanma ile ilişki kalp yetersizliklerinde özellikle antioksidan savunma sistemini ve mitokondriyi etkileyerek kalbin hem elektriksel ve hem de biyokimyasal özellikleri üzerinde pozitif etkiler oluşturabildiğini göstermektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Antioksidan, MAHO-C, Bifenolik bileşikleri, Yaşlanma, Oksidatif Stres.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** It has been shown that to use Magnolia tree bark extract as supplement nutrient provided an anti-oxidative effect in various mammalian tissues and organs by several studies, however, there is no data associated with its cardioprotective role in physiological aging-related heart disorders. Therefore, here, we aimed to investigate whether Magnolia tree bark extract, containing magnolol and honokiol components (MAHO-C), has positive effects on heart dysfunction from aged mice (24-month-old).

**MATERIAL AND METHODS:** One group of aged mice (male BALB/c) was fed with a standard mouse chow plus MAHO-C (400 mg/kg/day, for 12 weeks with intragastrical), while the second group of aged mice was fed only with the standard chow. Following the end of the supplementation period, in situ electrocardiogram (ECG) measurements and biochemical analyzes associated oxidative stress and antioxidant system parameters of the isolated heart tissues from all mice were performed.

**RESULTS:** When compared to the nonsupplemented aged mice, the analysis performed in the ECGs of the aged mice supplemented with MAHO-C showed statistically significant decreases in the durations of P-waves, QRS-complexes, and QT-intervals as well as increases in the heart rates. The biochemical analysis of the heart tissues showed that the activity of arylesterase and total antioxidant levels in the heart tissues of the aged mice supplemented with MAHO-C were significantly high compared to those of untreated aged mice. In addition, when compared to the nonsupplemented group, there were significant decreases in the activity of the mitochondrial enzyme succinate dehydrogenase, one of source of reactive oxygen species (ROS) and the total oxidant level with a significant increase in the ratio of ATP to ADP in the heart samples of the aged mice supplemented with MAHO-C.

**CONCLUSIONS:** Overall, our data suggest that MAHO-C supplementation provides significant positive effects on both electrical and biochemical properties of the insufficiently functioning hearts from the physiological aged mice, particularly through affecting the antioxidant defense system and mitochondria.

**KEYWORDS:** Antioxidant, MAHO-C, Phenolic compounds, Aging, Oxidative stress

**Geliş Tarihi / Received:** 25.05.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 26.09.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Prof. Dr. Belma TURAN

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı

**E-mail:** belma.turan@lokmanhekim.edu.tr veya belma.turan@medicine.ankara.edu.tr

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-5582-5574, 0000-0002-7615-0123, 0000-0003-2583-9294

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (2019/100-10).

## GİRİŞ

Yaşlı birey popülasyonu tüm dünya ülkelerinde son yıllarda katlanarak artmakta ve günümüzde yaşlanmanın kronik hastalıkların oluşumunda ana risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (1). Yaşa bağlı kronik hastalıklardan biri olan kardiyovasküler hastalıkların (KVH) görülme sıklığı giderek artmakta olup altında yatan mekanizmalar ve risk faktörleri tam olarak bilinmemektedir (2). Vücudumuzdaki fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerin kombinasyonunun yaşlanma ile ilişkili olmasının yanı sıra, oksidan üretiminin artmasının ve antioksidan savunma sisteminin zayıflamasının da bu kombinasyonda önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (3).

Genetik faktörlerin yanı sıra, çeşitli moleküler ve hücrel değişiklikler de fizyolojik kalp yaşlanmasına katkıda bulunmaktadır (4). Hem klinik hem de deneysel çalışmalar, kalp yaşlanmasının esas olarak kalp hızında ve kalbin kasılma aktivitesinde önemli bir azalmanın yanı sıra elektrokardiyogramlarda (EKG) uzamış QT aralıkları ile karakterize olduğunu işaret etmektedir (5). Ayrıca, mitokondride fonksiyon bozukluğu gibi metabolik bozulmaların da yaşlı kalplerde önemli değişikliklere neden olabildiği işaret edilmektedir (6). Klinik gözlemler ve deneysel çalışmalar, bireylerin açlık kan şekeri seviyeleri ve vücut ağırlıklarının normal değerlerde olmasına rağmen, kalpteki belirgin fonksiyonel düşüş ile insülin direncinin gelişmesi arasında bir paralellik olduğunu göstermiştir (7, 8). Kalpte meydana gelen yetersizliklerin yaşlanma ile artışının kardiyomiyositlerin elektrofizyolojik aktivitelerindeki bozulmanın, mitokondride fonksiyon bozukluğu ile ilişkili oksidan miktarındaki artışla ilişkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur (9, 10).

Oksidatif stres ile yaşlanmaya bağlı hastalıkların gelişiminde önemli rol oynayan antioksidanlar arasında bir ilişki vardır (11). Antioksidan ve antioksidan benzeri ajanlar arasındaki dengesizlik, hücrel redoks dengesizliğine ve hücrel hasara neden olabilmektedir (12). Yaşlanmada kardiyomiyositlerin redoks durumundaki değişiklik ve oksidanlardaki artış, yapısal değişiklikler gibi hücrel bozukluğuna ve antioksidatif seviyelerinin azalması ile tetiklenen uyarma-kasılma eşleşmesindeki değişikliklere yol açmaktadır (13). Paraoksonaz ve arilesteraz

enzim aktivitelerindeki değişimin yaşlanmaya bağlı artan oksidatif stres üzerinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu enzimlerin, endotel hasarı ve vasküler fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı olan ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisi ile ilişkili olabileceğine ilişkin bazı çalışmalar mevcuttur (14).

Yaşlanmaya bağlı hastalıkların önlenmesinde antioksidanların kullanılmasına yönelik çalışmalar son yıllarda öne çıkmaktadır. Antioksidan takviyelerinin kalpteki oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (15). Antioksidan takviyelerin yararı üzerine önemli sayıda deneysel çalışmalar vardır. Ancak deney grupları arasındaki heterojen dağılım olması sebebiyle klinikte takviyelerin yararları ile ilgili henüz bir fikir birliği yoktur (16). Bu konuda geleneksel Çin ilaçlarının çeşitli hastalıkların tedavisi için *Manolya Officinalis* kabuğu da dahil olmak üzere doğal antioksidanlar için potansiyel kaynaklar olduğu gösterilmiştir (16, 17). Ayrıca, *Manolya Officinalis* kabuğunun başlıca biyoaktif bileşenleri olan magnolol ve honokiol hidrosile bifenolik bileşiklerin izomerleridir (18, 19). Zhao ve Liu çalışmalarında ROS üretimini kontrol altında tutmak ve DNA'yı korumak için manolol ve honokiol 'ün karşılaştırılabilir bir antioksidan yeteneği olduğunu göstermişlerdir (20). Ayrıca, *Manolya Officinalis* kabuğu özü takviyesinin büyüme ve hastalık direnci üzerindeki faydalarını göstermek için bazı hayvan çalışmaları yapılmıştır (21). Benzer şekilde, Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada honokiol 'ün antihipertansif etkilerini *in vivo* spontan hipertansif sıçanlarda incelemişlerdir (19).

İleri yaştaki bireylerde, özellikle KVH'li kişilerde oksidatif stresteki belirgin artışı göz önünde bulundurarak, bu çalışmada aktif bileşenleri magnolol ve honokiol kompleksi içeren manolya kabuğu ekstraktının (MAHO-C) yaşlı farelerde uzun süreli uygulamasının kalp üzerindeki olası pozitif ve koruyucu etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Yaşlı farelerin elektriksel kalp fonksiyonu ile kalp dokularındaki oksidan ve antioksidanlar ve mitokondri enzim aktiviteleri incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Deney Grubunun Oluşturulması

Hayvanlar kafes başına 2-3 hayvan olacak şekilde barındırıldı ve standart yemle günlük olarak beslenmiş olup, tüm deneyler, Ankara Üniver-

sitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından belirlenen yönergelere göre gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada erkek BALB/c tipi fareler (24 aylık; yaşlı fareler) kullanılmış olup, bu farelerin bir grubu standart hayvan yemlerinin yanı sıra aktif bileşeni magnolol ve honokiol kompleksi içeren bir manolya ağacı ekstraktı kompleksi (+MAHO-C grubu; 400 mg/kg/gün, oral yolla; n=7) 12 hafta boyunca beslenmiştir. İkinci grup yaşlı fareler ise, aynı süre boyunca sadece standart hayvan yemi ile ve serum fizyolojik ile beslenmiştir (n=7). Bu kompleks,  $\geq$ %2 honokiol içerecek şekilde standardize edilmiş saf bir toz olup, şeker, soya, süt ürünleri, maya, gluten ve diğer katkı maddelerini içermemektedir.

### **Elektrokardiyogram Ölçümü**

Hafif anestezi altında (intraperitoneal olarak; ketamin-ksilazin) farelerden yüzeysel elektrokardiyogramları (EKG) in situ olarak kaydedilmiştir. Ölçüm yöntemi kısaca, farelerin ön kol ve arka uzuvların 20 gauge iğneler yerleştirilmiş ve bipolar uzuv derivasyonu (derivasyon II) kullanılarak kayıtlar elde edilmiştir. Her hayvandan 10 dakika süreyle EKG kayıtları alınmış ve kaydedilen EKG verileri analogdan dijitale dönüştürücü olan BIOPAC MP35 (Goleta California) kullanılarak ve 50-500 Hz bir filtre high-cut (low-pass) ile elde edilmiştir. Her EKG kaydından P-dalgası, PR-aralığı, QRS-süresi, QT-aralığı ve kalp atım hızı gibi parametreler hesaplanmıştır.

### **Biyokimyasal Analizler**

Vücut ağırlıklarına bağlı intraperitoneal olarak ketamin-ksilazin uygulanan farelerin kalpleri hızlı bir şekilde vücuttan izole edildikten sonra daha sonraki incelemeler için sıvı azotta hızla dondurularak -80 °C'de saklanmıştır. Dokuları homojenize etmek için dondurulmuş olan kalpler sıvı nitrojenle ezilmiş ve 50 mM K<sub>2</sub>P<sub>4</sub> tamponu ile pH 7,4 olacak şekilde Ultra-Turax homojenleştirici ile homojenize edilmiştir. Homojenize süspansiyonlar önce 22.000 rpm/dk'da ve sonra 14.000 rpm/dk'da 20 dakika süreyle 4°C'de bir Sorvall RC-5B santrifüjü ile santrifüj yapılmıştır. Santrifüj sonrasında elde edilen süpernatantlar biyokimyasal analizler için kullanılmıştır.

**Toplam oksidan ve antioksidan seviyelerinin ölçülmesi (TOS ve TAS):** Kalp dokusundan elde edilen süpernatantlarındaki TAS (22) ve TOS (23) se-

viyeleri, daha önce açıklandığı gibi ticari olarak temin edilebilen kitler (RL0024, Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçülmüştür. Analiz, spektrofotometrik olarak belirlenen örneklerde bulunan toplam oksitleyici moleküllerin tespiti ile gerçekleşmektedir. Örneklerin TOS seviyelerindeki değişiklikler  $\mu$ M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/L ve TAS seviyelerindeki değişiklikler cinsinden  $\mu$ mol Trolox eşdeğeri/L ifade edilmiştir.

**Paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin ölçülmesi:** Paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ticari olarak temin edilen kitler (RL0031 ve RL0055, Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçülmüştür. Paraokson hidroliz oranı, 37°C'de 412 nm'de absorpsiyon artışı izlenerek belirlenmiştir. Üretilen p-nitrofenol miktarı, 18.290 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>'deki molar absorpsiyon katsayısından hesaplanmıştır. Paraoksonaz aktivitesi, IU/mg protein olarak ifade edilmiştir. Arilesteraz aktivitesini belirlemek için fenilasetat kullanılmış ve enzimatik aktivite üretilen fenolün 1310 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>'deki molar absorpsiyon katsayısından hesaplanmıştır. Bir birim arilesteraz aktivitesi, yukarıdaki koşullar altında dakikada üretilen 1  $\mu$ mol fenol olarak tanımlanmış ve sonuçlar IU/mg protein olarak ifade edilmiştir (24).

**Süksinat dehidrojenaz aktivitesinin ölçülmesi:** Süksinat dehidrojenaz (SDH; mitokondriyal kompleks II) aktivitesi, literatür çalışmalarına göre ölçülmüştür (21). Homojenize edilmiş kalp dokusu örnekleri, Kompleks II Enzim aktivite analiz kiti (Abcam, ab109908) kullanılarak SDH aktivite ölçümleri için hazırlanmış ve bir kolorimetrik ölçüm gerçekleştirilmiştir. Negatif kontrol olarak bir SDH inhibitörü kullanılmıştır. Sonuçlar IU/mg protein olarak ifade edilmiştir.

**ATP'nin ADP'ye oranı seviyesinin ölçülmesi:** Sol ventriküler doku homojenatlarındaki ATP'nin ADP'ye oranı, bir ADP/ATP Oran Analiz Kiti (ab65313, abcam) kullanılarak belirlenmiştir. Kısaca, lusiferaz, ATP ve lucifer'in ışığa dönüşümünü katalize edilerek lüminometre kullanılarak ölçülmüştür. ADP seviyesi, daha sonra aynı reaksiyon kullanılarak tespit edilen ATP'ye dönüştürülmesiyle ölçülmüştür. Absorbanslar mikropilaka okuyucu (SpectraMax Plus384, USA) ile 570 nm'de okundu ve sonuçlar gruplar arasında kat değişimi olarak ifade edilmiştir (25).

## Etik Kurul

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2019-100-10 kararı ile onaylanmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Verileri analiz etmek için Graph Pad Prism (Windows için Prism 5, GraphPad Software, ABD) kullanılmış ve parametrik olmayan istatistiksel veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veriler ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası ( $X \pm SEM$ ) olarak sunulmuştur.

## BULGULAR

### Hayvanların Genel Parametreleri

Yaşlı farelerin başlangıç vücut ağırlıkları  $30,9 \pm 2,1$  g aralığında olup, standart beslenmelerinin yanı sıra 12 haftalık MAHO-C takviyesini takiben, takviye edilen yaşlı farelerin ortalama vücut ağırlığı  $32,9 \pm 2,0$  g iken, takviye almayan yaşlı sıçanlarda  $33,1 \pm 2,1$  g ölçülmüştür Tablo 1. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Yaşlı farelere MAHO-C takviyesi deney sonunda ölçülen açlık kan şekeri seviyesini takviye uygulanmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı seviyede etkilemediği gözlenmiştir (Tablo 1).

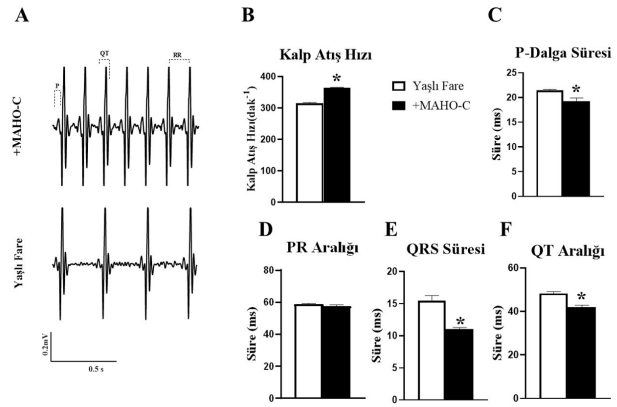
**Tablo 1:** Yaşlı Fare Kontrol ve MAHO-C Grupları Verileri

Gruplar/ Parametreler	Yaşlı Fare Grup (n=7; 24 aylık)	+MAHOC Grup (n=7; 24 aylık 12 hafta uygulama)
Vücut Ağırlığı (g)	$33,1 \pm 2,1$	$32,9 \pm 2,0$
Kan Glukozu (mg/dL)	$90,3 \pm 1,2$	$80,0 \pm 1,4$

### MAHO-C Uygulamasının Yaşlı Farelerin EKG Parametreleri Üzerindeki Etkileri

Tüm deney hayvanlarının in situ olarak kaydedilen EKG'leri analiz edilmiş ve sonuçlarımız Şekil 1'de ortalama ( $\pm SEM$ ) değerleri içeren bar-grafikler olarak sunulmuştur. Şekil 1A'da her bir gruptan kaydedilen orijinal EKG eğrileri verilmiştir. MAHO-C uygulanmış yaşlı farelerin uygulanmamış olan gruba göre kalp atım hızında artma olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı seviyede olduğu gözlenmiştir (Şekil 1B). Bunlara ek olarak bu gruptan elde edilen aynı EKG eğrilerinden ölçülen P-dalga süresinde takviye almayan gruba karşılaştırıldığında istatistiksel

olarak anlamlı seviyelerde kısalma gözlenmiştir (Şekil 1C). Ayrıca bu grubun EKG verilerinden yapılan ölçümlerde yine takviye yapılmayan grup ile karşılaştırıldığında, PR-aralığı süresinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark gözlenmezken (Şekil 1D), QRS-süresinde (Şekil 1E) ve QT-aralığı süresinde (Şekil 1F) kısaltmalar gözlenmiş olup gruplar arası farkların istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde olduğu gözlenmiştir.

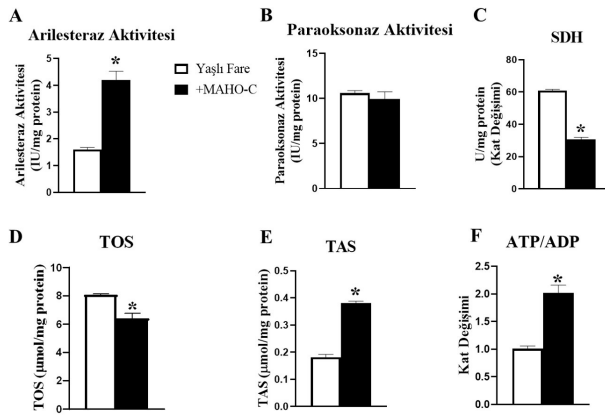


Şekil 1: MAHO-C takviyesinin EKG parametreleri üzerindeki etkileri. (A) Yaşlı farelerde (alt kısım), aktif bileşen MAHO-C (üst kısım) takviyesi alan deney gruplarının elektrokardiyogramları (EKG). Yaşlı ve/veya MAHO-C takviyesi almış farelerin kalp atış hızı (B), P-dalgası (C), PR-aralığı (D), QRS-süresi (E) ve QT-aralığı (F). Grafiklerdeki tüm değerler, grup başına 7 fareden elde edilmiş olup, barlar ortalama ( $\pm SEM$ ) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır ve anlamlılık seviyesi \* $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

### MAHO-C Uygulamasının Yaşlı Fare Kalplerinde Oksidatif Stres ve AntiOksidan Durumu Üzerindeki Etkileri

MAHO-C takviyesi alan ve almayan yaşlı farelerde izole edilmiş kalp dokularında elde edilen biyokimyasal parametreler Şekil 2'de sunulmuştur. Ortalama olarak değerlendirildiğinde, MAHO-C takviyesi alan yaşlı fare grubu kalp homojenatlarında takviye almayan gruba karşılaştırıldığında arilesteraz aktivitesinde artış gözlenirken ( $p < 0,05$ ) (A), paraoksonaz aktivitesinin değişmediği (B) gözlenmiştir. Ayrıca, MAHO-C takviyesi alan yaşlı grupta, takviye edilmemiş yaşlı gruba karşılaştırıldığında, kalp dokusu homojenatlarında bir mitokondri enzimi olan ve ROS'un üretim seviyesi ile yakından ilişkili olan süksinat dehidrojenaz (SDH; mitokondriyal kompleks II) aktivitesi (C) ile toplam oksidan seviyesinin (D) istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde daha düşük olduğu ölçülmüştür. Ayrıca, MAHO-C takviyesi alan yaşlı grupta ölçülen ATP/ADP oranının, takviye almamış yaşlı

farelerin verileri ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Şekil 2F).



**Şekil 2:** MAHO-C takviyesinin yaşlı fare kalplerindeki antioksidan parametreleri üzerindeki etkileri. MAHO-C uygulamasının yaşlı farelere (+MAHO-C grubu) arilesteraz (A) ve paraoksonaz (B) aktiviteleri üzerindeki etkileri. Kalp dokusu homojenatlarında SDH aktivitesi (C), TOS (D), TAS (E) ve ATP/ADP seviyeleri (F). Grafiklerdeki tüm değerler, grup başına 7 fareden elde edilmiş olup, barlar ortalama ( $\pm$ SEM) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır ve anlamlılık seviyesi  $*p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışma bulguları, ilk kez yaşlı farelerde bir magnolol kabuğu ekstrakt (MAHO-C) takviyesinin fizyolojik yaşlanmaya bağlı kalp yetersizliği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde iyileştirici ve koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir.

Bu çalışma ile yaşlı farelerde iki ana bulgu gözlemlenmiştir:

**1)** Yaşlı fare kalplerinin elektriksel işlevi ve biyokimyasal parametreleri üzerinde MAHO-C takviyesi etkili olup, yavaş kalp hızlarında artış gibi etkiler olduğu gösterilmiştir.

**2)** MAHO-C takviyesinin etkisinin mitokondri ile ilişkili olabileceğini ve bu kapsamda enzim süksinat dehidrogenaz (SDH) ve ATP/ADP seviyelerinde kayda değer iyileşmeler gerçekleştiği gösterilmiştir.

Bulgularımız, öncelikle MAHO-C takviyesi almamış yaşlı farelerin EKG parametreleri literatür verileri kullanılarak aynı cins ve cinsiyette yetişkin farelerin verileri ile karşılaştırılmıştır. Yaşlı farelerin kalp atım hızının yetişkin fare literatür verileri ile karşılaştırıldığında ( $486 \pm 37$ /dak) anlamlı seviyede daha düşük olduğu, P-dalga süresinin, PR-aralığının, QRS-süresinin ve QT-aralığının ye-

tişkinlerden (sırası ile  $19.6 \pm 1.4$  ms,  $25.9 \pm 1.8$  ms,  $10.8 \pm 0.9$  ms ve  $42.3 \pm 3.0$  ms) daha uzun olduğu gözlenmiştir (26 - 29). MAHO-C uygulanmış yaşlı farelerin değerleri incelendiğinde yetişkin grubun değerlerine yaklaşmış oldukları görülmektedir. Bu bulgular, MAHO-C uygulamasının yaşlı kalplerde hem sinüs ritminde artışa hem de sol ventrikülde değişimlere neden olduğu gözlenmiştir. Özellikle QR-süresi ve QT-aralığı sol ventrikülde değişimi işaret ettiği için ve uzamış QT-aralığının aritmi olma riskini arttırdığı bildirildiği için MAHO-C bulgularımız sadece sinüs ritminin değil aynı zamanda sol ventrikül fonksiyonunun da etkilendiğini göstermiştir. Bulgularımız MAHO-C takviyesinin yaşlı farelerde görülen kalp fonksiyon yetersizliğini iyileştirdiği ve kalpte koruyucu etkilere sahip olduğunu vurgulamaktadır. Kalp dokusunda gerçekleştirilen biyokimyasal analizlerimiz, MAHO-C uygulamasının antioksidan benzeri etkiler oluşturduğu ve özellikle söz konusu etkilerin mitokondri hedefli olabileceğini de işaret etmektedir. Bu nedenlerle sonuçlarımız, fizyolojik yaşlanma sırasında oksidatif stresin yüksek düzeyde indüklenmesi kavramını, fizyolojik yaşlanma ile ilişkili kalp fonksiyon yetersizliği/komplikasyonu için potansiyel bir mekanizma olduğuna dair hipotezleri güçlendirmektedir (30). Bunlara ek olarak, bulgularımız, MAHO-C uygulamasının yaşlı fare kalplerinde mitokondriyi hedefleyerek ve böylece ROS üretimini kontrol ederek oksidatif stresi azalttığını kuvvetlice işaret etmektedir. Ayrıca, elde ettiğimiz bulgular fizyolojik yaşlanmada MAHO-C'nun mitokondriyi etkileyerek gerekli olan ATP üretiminin artmasını (ve ADP seviyesinin azalmasını) sağladığını kuvvetlice düşündürmektedir. Literatürde hipotezimizi ve bulgularımızı destekleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu hususta yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin yaşlanmanın fizyopatolojisinde rol oynadığına, kalp de dahil olmak üzere yaşlılığa bağlı çeşitli organların fonksiyonlarında değişime neden olduğunu ve uygun bir antioksidan takviyesinin kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu için önemli bir koruyucu ajan olabileceğini göstermektedir (31). Her ne kadar deneysel çalışmalar yaşlanmaya bağlı kalpte yetersizlik/fonksiyon bozukluğunun oksidatif stresteeki artışla ilişkili olduğunu bildiriyorlarsa da bu tür çalışmalarda antioksidanların yararlı

etkileri daima tartışmalı bir konu olmaktadır (31 - 34). Ayrıca, klinik çalışmalar kardiyovasküler hastalıkların birincil ve ikincil önlenmesinde/te-davisinde antioksidanların yararları konusunda tartışmalı görüşler mevcut değildir (32 - 34).

Bu çalışmada bir başka göze çarpan ve klinik uygulamalar için de önemli olabilecek bulgu, yaşlı farelerin standart beslenmelerinin yanı sıra MAHO-C uygulamasının, bradikardik ritim ve ventriküler aritmi olma olasılığını önleyebileceğinin gösterilmesidir. Bu bulgu, yaşlanma ile ilişkili hastalıkların önlenmesi veya etkisinin azaltılması için önemli olabilir, çünkü daha önce, yapılan çalışmalarda yaşlanma ile P-dalgası dağılımı arasındaki ilişki gösterilmiştir (35). Benzer şekilde, Luo ve ark. özellikle yaşlı memelilerde QRS-kompleksi ve/veya QT-aralığı süresinde uzamalar gibi benzer sonuçlar göstermiştir (36).

MAHO-C maddesinin kalpteki mekanizmalarını tam olarak göstermemiş olsa da anti-aging mekanizmaları üzerinde önemli bir etki olduğu görülmektedir (30). Manolol ve honokiol'nun kalp fonksiyonları üzerine olan sınırlı sayıdaki literatür çalışmaları, tek başına uygulanan honokiol takviyesinin antihipertansif etkisinin yanı sıra magnolol ve honokiol kompleksinin sıçanlarda iske mi ve reperfüzyon kaynaklı ventriküler aritmileri düzenlediği (37), doksorubisin uygulanan farelerde apoptoz oranını ve oksidatif stresi azalttığı (32), kalpte inflamatuvar yanıt larını da düzenlediği gösterilmiştir (19). Başka bir çalışmada, yenidoğan sıçan kalplerinden elde edilen kalp kası hücrelerinde primer kültürlerinin honokiol tedavisi ile hipertrofinin engellen-diği gösterilmiştir (38). Ayrıca in vitro çalışmalar MAHO-C'nun özellikle kalpte mitokondri lipid peroksidasyon seviyesinde iyileşmeler olduğunu göstermektedir (30 - 33). Yaşlanmada, artan anormal kalp ritimleri ve kalp yetmezliği, oksidanlardaki artışlar ve mitokondride fonksiyon bozukluğunun indüklenmesi ile ilişkilidir (39). Magnolol 'ün diğer etkilerinin yanı sıra antioksidan etkileri de dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik aktiviteleri de bildirilmiştir (40). Çalışmalar, sadece magnolol'ün değil, aynı zamanda honokiol 'ün sıçan kalbi mitokondrisinde lipit peroksidasyonunu inhibe etmede  $\alpha$ -tokoferolden 1000 kat daha güçlü olduğunu göstermiştir (41). Farelerden elde edilen endotel benzeri hücrelerde magnolol'ün ROS aracılı apoptozu

ve PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunu düzenlediği gösterilmiştir (42). Aynı zamanda magnolol'un antioksidan özelliği ile miyokard iskemisi/re-perfüzyonunda kalpte koruyucu etkileri bulunmaktadır (34). Bu çalışmada, yaşlı sıçanlara uygulanan MAHO-C, TOS'u azaltarak, TAS'ı ve bir antioksidan enzim olan arilesteraz aktivitesini artırarak güçlü bir antioksidan etki sağlamıştır. Buna paralel olarak, Zhao ve Liu, magnolol ve honokiol 'ün antioksidan yeteneklerini, radikal-leri temizlemedeki eylemlerini karşılaştırarak belgelemişlerdir (20). Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, polifenol bakımından zengin bir diyetin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyabileceğini düşündürmektedir. Magnolol ve honokiol'un antioksidan etkileri peroksil radikalleri ile reaksiyon sonucu oluşmaktadır (43). Bu nedenle, bu iki polifenolik bileşiğin, kardiyovasküler modüle edici etkilerini karmaşık bir sinyal transdüksiyon kaskad reaksiyonu yoluyla sergilediklerine dair artan sayıda kanıt vardır. Yuan ve ark. magnolol ve honokiol'un antioksidan özelliğinin molekül içi ve moleküller arası etkileşimler sonucu süperoksit radikallerin engellemesi ile meydana geldiğini saptadılar (43). Ayrıca bu çalışma ile, literatürde ilk kez MAHO-C'nun yaşlı kalpte mitokondri ilişkili SDH aktivitesi ve ATP/ADP oranında iyileşmelere neden olduğu gösterilmiştir. Mitokondriyal bir enzim olan SDH'nin, Krebs döngüsü ile elektron taşıma zinciri arasındaki bir bağlantı yoluyla ATP üretiminde önemli bir role sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, yüksek seviyede ROS üretiminden önemli derecede sorumludur. ROS üretimini kontrol eden bir ajan ile (örneğin MAHO-C gibi bir ajan ile), kalbin korunmasına katkısı olduğu görülmektedir (44). Fizyolojik yaşlanma, sol ventrikülün yapısında bozulmaya ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olduğundan, bir magnolol kabuğu kompleksinin yaşlanmaya bağlı bu bozulmaların iyileştirilmesine yardımcı olmaktadır. Yukarıda bahsedilen bilgilere ilaveten, magnolol kabuğunun antioksidan özelliğinin mitokondriyal fonksiyon bozukluğu üzerinde modülatör etkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (38).

Çalışma bulgularımız antioksidan takviyesinin etkinliğinin sadece plazma biyokimyasını iyileştirebileceğini ve/veya değiştirebileceğini değil, aynı zamanda bazal endojen antioksidan



savunmalarına bağlı olarak oksidatif metabolizmadaki artışlara karşı organ hedefleme yararları sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada ilk kez manolya kabuğu ekstraktı olan MAHO-C takviyesinin yaşlı sıçan kalp fonksiyonel değişiklikleriyle ilişkili fizyolojik yaşlanmada kalpte gelişen değişim/bozulma karşı koruyucu/iyileştirici etkisi gösterilmiştir. Bu çalışma ile elde edilen mevcut verilerimiz, MAHO-C takviyesinin yaşlı bireylerde yaşlanmaya bağlı kalp fonksiyon bozukluğunu mitokondrileri etkileyerek yeni bir düzenleyici/koruyucu ajan olma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir.

Bu çalışma Lokman Hekim Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında 202AP404-2022 nolu proje ile desteklenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Prasad S, Sung B, Aggarwal BB. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: role of chronic inflammation. *Prev Med.* 2012;54: 29-37.
2. Lakatta EG, Sollott SJ, Pepe S, The old heart: operating on the edge. *Novartis Found Symp.* 2001;235: 172-96.
3. Dillin A, Gottschling DE, Nystrom T. The good and the bad of being connected: the integrons of aging. *Curr Opin Cell Biol.* 2014;(26):107-12.
4. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(2):1-19.
5. Lazzarini E, Lodrini AM, Arici M, et al. Stress-induced premature senescence is associated with a prolonged QT interval and recapitulates features of cardiac aging. *The-ranostics.* 2022;12(11):5237-57.
6. Lesnefsky EJ, Chen Q, Hoppel CL, Mitochondrial metabolism in aging heart. *Circulation Research.* 2016;118(10):1593-611.
7. Chason KD, Jaspers I, Parker J, et al. Age-Associated Changes in the Respiratory Epithelial Response to Influenza Infection. *Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2018;73(12):1643-50.
8. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology.* 2018;17(1):1-14.
9. Boudina S. Cardiac aging and insulin resistance: could insulin/insulin-like growth factor (IGF) signaling be used as a therapeutic target? *Current Pharmaceutical Design.* 2013;19(32):5684-94.
10. Olgar Y, Billur D, Tuncay E, Turan B. MitoTEMPO provides an antiarrhythmic effect in aged-rats through attenuation of mitochondrial reactive oxygen species. *Exp Gerontol.* 2020;136:110961.
11. Izzo NJ, Yuede CM, LaBarbera KM, et al. Preclinical and clinical biomarker studies of CT1812: A novel approach to Alzheimer's disease modification. *Alzheimers Dement.* 2021;17(8):1365-82.
12. Conti V, Izzo V, Corbi G, et al. Antioxidant supplementation in the treatment of aging-associated diseases. *Frontiers in pharmacology.* 2016;7:24.
13. Howlett SE. Age-associated changes in excitation-contraction coupling are more prominent in ventricular myocytes from male rats than in myocytes from female rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(2):659-70.
14. Thomàs-Moyà E, Gianotti M, Proenza AM, Lladó I. The age-related paraoxonase 1 response is altered by long-term caloric restriction in male and female rats. *J Lipid Res.* 2006;47(9):2042-8.
15. Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG, et al. Antioxidants in cardiovascular therapy: panacea or false hope?. *Front Cardiovasc Med.* 2015;2:29-50.
16. Duan J, Xiao J, Chen Y, et al. Inhibition of magnolol and honokiol on cytochrome P450 enzymes in rat and human liver microsomes. *Chinese Herbal Medicines.* 2015;7(2):167-72.
17. Jiang Y, Zhao Q, Li L, et al. Effect of Traditional Chinese Medicine on the Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol.* 2022;13:806300.
18. Xie Z, Zhao J, Wang H, et al. Magnolol alleviates Alzheimer's disease-like pathology in transgenic *C. elegans* by promoting microglia phagocytosis and the degradation of beta-amyloid through activation of PPAR- $\gamma$ . *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020; 124:109886.
19. Zhang GS, Wang RJ, Zhang HN, et al. Effects of chronic treatment with honokiol in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(3): 427-31.
20. Zhao C, Liu ZQ. Comparison of antioxidant abilities of magnolol and honokiol to scavenge radicals and to protect DNA. *Biochimie.* 2011;93(10):1755-60.
21. Oh S, Gadde UD, Bravo D, et al. Growth-promoting and antioxidant effects of magnolia bark extract in chickens uninfected or co-infected with *Clostridium perfringens* and *Eimeria maxima* as an experimental model of necrotic enteritis. *Current Developments in Nutrition.* 2018;2(4):9.
22. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37(2):112-9.
23. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11.
24. Cakmak A, Zeyrek D, Atas A, Erel O. Paraoxonase activity in athletic adolescents. *Pediatr Exerc Sci.* 2010;22(1):93-104.

- 25.** Degirmenci S, Olgar Y, Durak A, Tuncay E, Turan B. Cytosolic increased labile Zn<sup>2+</sup> contributes to arrhythmogenic action potentials in left ventricular cardiomyocytes through protein thiol oxidation and cellular ATP depletion. *J Trace Elem Med Biol.* 2018; 48:202-12.
- 26.** Merentie M, Lipponen JA, Hedman M, et al. Mouse ECG findings in aging, with conduction system affecting drugs and in cardiac pathologies: Development and validation of ECG analysis algorithm in mice. *Physiol Rep.* 2015;3(12):e12639.
- 27.** Xing S, Tsaih SW, Yuan R, Svenson KL, Jorgenson LM, et al. Genetic influence on electrocardiogram time intervals and heart rate in aging mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(6):1907-13.
- 28.** Herrmann S, Fabritz L, Layh B, Kirchhof P, Ludwig A. Insights into sick sinus syndrome from an inducible mouse model. *Cardiovasc Res.* 2011;90(1):38-48.
- 29.** Liu Y, Jansen HJ, Krishnaswamy PS, Bogachev O, Rose RA. Impaired regulation of heart rate and sinoatrial node function by the parasympathetic nervous system in type 2 diabetic mice. *Sci Rep.* 2021;14;11(1):12465.
- 30.** Billur D, Aktay I, Bayram P, Bitirim CV, Turan B, Morphological and functional analysis of cardiac ameliorations in elderly rats supplemented with a magnolol extract complex. *Int. J. Morphol.* 2023;41(3):915-25.
- 31.** Bou-Teen D, Kaludercic N, Weissman D, et al. Mitochondrial ROS and mitochondria-targeted antioxidants in the aged heart. *Free Radical Biology and Medicine.* 2021;167: 109-24.
- 32.** Huang L, Zhang K, Guo, Y, et al. Honokiol protects against doxorubicin cardiotoxicity via improving mitochondrial function in mouse hearts. *Scientific Reports.* 2017;7(1): 1-12.
- 33.** Lo YC, Che-Ming T, Chieh-Fu C, et al. Magnolol and honokiol isolated from *Magnolia officinalis* protect rat heart mitochondria against lipid peroxidation. *Biochemical Pharmacology.* 1994;47(3):549-53.
- 34.** Leopold JA, Antioxidants and coronary artery disease: from pathophysiology to preventive therapy. *Coronary Artery Disease.* 2015;26(2):176.
- 35.** Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM, et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm.* 2011;8(1):93-100.
- 36.** Luo X, Yu W, Liu Z, et al. Ageing Increases Cardiac Electrical Remodelling in Rats and Mice via NOX4/ROS/CaM-KII-Mediated Calcium Signalling. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;8538296.
- 37.** Lee YM, Hsiao G, Chen HR, et al. Magnolol reduces myocardial ischemia/reperfusion injury via neutrophil inhibition in rats. *European Journal of Pharmacology.* 2011;422(1-3):159-67.
- 38.** Pillai VB, Samant S, Sundaresan NR, et al. Honokiol blocks and reverses cardiac hypertrophy in mice by activating mitochondrial Sirt3. *Nature Communications.* 2015;6(1): 1-16.
- 39.** Yan M, Sun S, Xu K, et al. Cardiac aging: from basic research to therapeutics. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021;1:1-13.
- 40.** Tsai YC, Cheng PY, Kung CW, et al. Beneficial effects of magnolol in a rodent model of endotoxin shock. *European Journal of Pharmacology.* 2010;641(1):67-73.
- 41.** Hong TD, Ellis RH, A protocol to determine seed storage behaviour (No. 1). *Bioversity International.* 1996;1-62.
- 42.** Kim GD, Oh J, Park HJ, et al. Magnolol inhibits angiogenesis by regulating ROS-mediated apoptosis and the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in mES/EB-derived endothelial-like cells. *International Journal of Oncology.* 2013;43(2): 600-10.
- 43.** Yuan Y, Zhou X, Wang Y, et al. Cardiovascular modulating effects of Magnolol and Honokiol, two polyphenolic compounds from traditional Chinese medicine-*Magnolia officinalis*. *Current Drug Targets.* 2020;21(6): 559-72.
- 44.** Du K, Wang Y, Tang K, et al. A study on the relationship between succinate dehydrogenase and mitoKATPC in the mechanism of ischemic postconditioning protecting against MIRI under CPB in adult rats. *Research Square.* 2022;(8):1-21.

# PROSTAT İĞNE BİYOPSİLERİ VE RADİKAL PROSTATEKTOMİ PATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

## COMPARISON OF PROSTATE NEEDLE BIOPSIES AND RADICAL PROSTATECTOMY PATHOLOGY RESULTS

Mustafa KARALAR, Osman GERÇEK, Veli Mert YAZAR, Kemal ULUSOY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmada Transrektal Ultrasonografi eşliğinde prostat biopsisi yapılan hastaların biyopsi parametrelerinin, takiben yapılan radikal prostatektomi sonuçlarını öngörmedeki etkinliğinin araştırılması planlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Haziran 2021 – Haziran 2023 tarihleri arasında, transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisinde (TRUS-Bx) prostat kanseri teşhis edildikten sonra açık retropubik radikal prostatektomi operasyonu gerçekleştirilen hastalar (n=106) çalışmaya dahil edildi. Prostat iğne biyopsisinde saptanan patoloji bulguları ile radikal prostatektomi materyalinde saptanan bulgular karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Biyopsi ve radikal prostatektomi spesmenlerinde tümör lokalizasyon tutarlılık oranı %62,2 (66/106) olarak saptandı. Gleason skorlarının her iki spesimde tutarlılık oranı %69 (70/106) olarak tespit edildi. Biyopside saptanan yüksek pozitif kor oranının, radikal prostatektomi spesmenlerinde daha fazla ekstrakapsüler yayılım ve perinöral invazyon (PNI) ile ilişkili olduğu izlendi (sırasıyla;  $p<0,001$ ,  $p=0,010$ ). Biyopside tespit edilen yüksek ortalama tümör yüzdesi, radikal prostatektomi spesmenlerinde yüksek ekstrakapsüler yayılım, PNI ve yüksek oranda cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkiliydi (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,021$ ). Biyopside saptanan yüksek Gleason skorunun, radikal prostatektomi spesmenlerinde yüksek tümör yüzdesi, yüksek ekstrakapsüler yayılım ve daha fazla PNI ile ilişkili olduğu izlendi (sırasıyla;  $r=0,302$ ,  $p=0,002$ ,  $r=0,316$ ,  $p=0,001$ ,  $r=0,238$ ,  $p=0,014$ ).

**SONUÇ:** TRUS-Bx'nin patolojik verileri uygulanacak tedaviyi belirleyeceğinden dolayı prostat kanserindeki yeri tartışmasız olmakla birlikte radikal prostatektomi patolojisi ile tamamen korele olmayabileceği unutulmamalıdır. Bu korelasyonu daha üst düzeylere getirmek için ek araçlara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, TRUS-Bx'de kanser tespit edilen yüksek kor sayısının ve yüksek ortalama tümör yüzdesinin radikal prostatektomi spesmenlerinde daha ileri evre tümör riskine sebebiyet verebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Prostat kanseri, Biyopsi, Prostatektomi, Patoloji.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In this study, it was planned to investigate the effectiveness of biopsy parameters of patients who underwent transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in predicting the results of subsequent radical prostatectomy.

**MATERIAL AND METHODS:** Between June 2021 and June 2023, patients (n=106) who underwent open retropubic radical prostatectomy after prostate cancer was diagnosed in transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy (TRUS-Bx) were included in the study. The pathology findings detected in prostate needle biopsy and those found in radical prostatectomy material were compared.

**RESULTS:** The consistency for tumor localization in biopsy and radical prostatectomy specimens was %62,2 (66/106). The consistency rate of Gleason scores in both specimens was 69% (70/106). High positive core rate detected in biopsy was associated with more extracapsular invasion and perineural invasion (PNI) in radical prostatectomy specimens ( $p<0.001$ ,  $p=0.010$ , respectively). The high mean tumor percentage detected in biopsy was associated with high extracapsular extension, PNI, and high surgical margin positivity in radical prostatectomy specimens ( $p<0.001$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.021$ , respectively). High Gleason score detected in biopsy was associated with higher tumor percentage, higher extracapsular extension, and more PNI in radical prostatectomy specimens ( $r=0.302$ ,  $p=0.002$ ,  $r=0.316$ ,  $p=0.001$ ,  $r=0.238$ ,  $p=0.014$ , respectively).

**CONCLUSIONS:** The pathological data of TRUS-Bx will determine the treatment to be applied, but it should be kept in mind that although its place in prostate cancer is undisputed, it may not be completely correlated with radical prostatectomy pathology. Additional tools are needed to bring this correlation to higher levels. However, it should be taken into account that the high number of cancer detected cores and the high mean tumor percentage in TRUS-Bx, may lead to a more advanced tumor risk in radical prostatectomy specimens.

**KEYWORDS:** Prostate cancer, Biopsy, Prostatectomy, Pathology.

**Geliş Tarihi / Received:** 15.08.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 08.10.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Prof. Dr. Mustafa KARALAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı

**E-mail:** drkaralar@yahoo.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0003-1915-2277, 0000-0002-8710-7171, 0000-0001-7885-1401, 0000-0001-8067-8601

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (11.08.2023/350).

## GİRİŞ

Prostat kanseri ileri yaştaki erkeklerde izlenen önemli bir sağlık sorunudur. Yüksek prevalans oranlarıyla, akciğer kanserinden sonra en çok teşhis konulan solid organ kanseridir (1). Prostat kanseri özellikle gelişmiş ülkelerde daha yaygın olarak tespit edilmektedir. Düşük-orta sosyodemografik indekse sahip ülkeler arasında 79 yaşına kadar erkeklerde prostat kanseri teşhisi olasılığı 47'de bir iken, yüksek sosyodemografik ülkeler arasında bu oran altıda bire kadar düşmektedir (2). Ülkemizde ise yine dünyada olduğu gibi akciğer kanserinden sonra erkeklerde 2. sırada izlenen solid organ kanseridir (3).

İlk kez Hodge ve ark. tarafından tanımlanan sistematik sextant prostat biopsisi, prostat kanserini saptamak için yaygın olarak kullanılan ve rutin olarak uygulanan bir yöntem haline gelmiştir (4). Klinisyeni biopsiye yönlendiren 3 etken; PSA yüksekliği, parmakla rektal incelemede ele gelen sertlik veya nodül varlığı ve yapılan prostat görüntülemesinde anormallik saptanmasıdır (5). Prostat biopsisi, transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde veya transperineal ultrasonografi kılavuzluğunda yapılabilir. Öncesinde multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mp-MRI) yapılmadıysa her iki yaklaşımın alınan aynı kor sayılarında tanı koyma başarıları eşittir (6). Önceleri altı kadrant alınan sistematik sextant biopsi yöntemi kullanılsa da ilerleyen yıllarda alınan kor sayısının tanı koymada yetersiz olduğu gösterilmiş ve prostat lateral bölgelerinden alınan biopsilerle 10-12 kor prostat biopsi ideal hale gelmiştir (7). Güncel kılavuzlar, metastaz yapmamış, lokalize prostat kanserinde yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan hastalarda radikal prostatektomi yapılmasını önermektedir (5). Prostat kanserinde tedavi yaklaşımını hastanın yaşı, psa düzeyi, tümör evresi ve gleason derecesi belirler. Gleason derecelendirmesi tümörün glandüler diferansiyasyon derecesine göre yapılır. Yapılan bazı çalışmalarda prostat biopsisinde alınan patoloji ve radikal prostatektomi spesimenleri arasında Gleason dereceleri açısından fark olduğu gösterilmiştir. Bu durum bazı hastalarda tedavi gecikmesine ve bazı hastalarda ise gereksiz fazla tedaviye sebep olabilmektedir (8 - 10).

Bu çalışmada TRUS eşliğinde prostat biopsisi yapılan hastaların biyopsi parametrelerinin, takiben yapılan radikal prostatektomi sonuçlarını ön-görmedeki etkinliğinin araştırılması planlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haziran 2021 – Haziran 2023 tarihleri arasında hastanemiz Üroloji Kliniği'nde; PSA yüksekliği, parmakla rektal incelemede (PRİ) şüpheli bulgu veya görüntüleme yöntemleri ile prostat kanseri şüphesi olan ve yapılan transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisinde (TRUS-Bx) prostat kanseri teşhis edildikten sonra açık retropubik radikal prostatektomi operasyonu gerçekleştirilen hastalar dahil edildi. Operasyon öncesi radyoterapi, hormonoterapi veya kemoterapi uygulanan hastalar, asiner hücreli prostat kanseri dışında histolojik tipe sahip hastalar ve biyopsi ile operasyon arasında 60 günden fazla olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 106 hasta ile çalışmaya devam edildi.

Yaş, PSA, PSA dansitesi, prostat hacmi, biyopsi Gleason derecesi, tümör lokalizasyonu, biyopside malign kor oranı, pozitif korlarda ortalama malignite yüzdesi gibi veriler kaydedildi. Ayrıca radikal prostatektomi spesmeninden elde edilen Gleason derecesi, tümör yüzdesi, tümör lokalizasyonu, extrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu (SVI), cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler ve perinöral invazyon (LVI, PNI) gibi veriler kaydedildi ve değerlendirildi. Prostat iğne biyopsisinde saptanan patoloji bulguları ile radikal prostatektomi materyalinde saptanan bulgular karşılaştırıldı. Gleason derecesinin ve tümör lokalizasyonunun iki patoloji arasındaki korelasyonu ve tutarlılık oranı değerlendirildi.

Biyopsi ortalama tümör yüzdesi ve pozitif kor oranı ile extrakapsüler yayılım, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, seminal vezikül invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği varlığının ilişkisi değerlendirildi. Biyopsi ortalama tümör yüzdesi; pozitif korlardan elde edilen tümör yüzdesi toplamlarının, pozitif kor sayısına bölünmesi ile bulundu. Sonuç olarak çalışmamızda; biyopsi ve radikal prostatektomi patoloji spesmenlerinden elde edilen verilerin birbirleriyle ilişkisi ve birbirlerine etkisi incelendi.

## Etik Kurul

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 11.08.2023 tarih ve 350 Karar No ile etik onay alındı ve çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelere uygun olarak yapıldı.

## İstatistiksel Analiz

Veri analizi için bir istatistik programı (Windows için SPSS, v21.0) kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov (K-S) testi kullanılarak incelendi. İkili grupların karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren parametreler için Student's T testi, anormal dağılım gösteren parametreler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Çok gözlü çapraz tabloların değerlendirilmesi Ki-kare testi ya da FisherExact testi ile yapıldı Bu veriler sayı ve yüzdeler ile verildi. Biyopsi ve radikal prostatektomi patoloji spesmeninden elde edilen verilerin birbirleriyle ilişkisi, Spearman korelasyon testi kullanılarak incelendi.  $p < 0,05$  olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 106 hastanın ortalama tanı yaşı  $65,36 \pm 5,49$  idi. PSA ortalama değeri 9, PSA dansitesi ortalama değeri 20,85 olarak saptandı. Biyopside pozitif kor oranı  $38,18 \pm 25,16$ , pozitif korlardaki ortalama tümör yüzdesi ise  $34,01 \pm 22,29$  olarak bulundu (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Hastaların Demografik ve Biyopsi Verileri

	N=106	
	Ortalama±SS / Ortanca	min-max
Yaş	65,36±5,49	50-77
PSA (mg/dl)	9*	1,56-61,00
PSA dansitesi	0,20*	0,04-2
TRUS prostat hacmi (cc)	45,78±26,17	15-210
Biyopsi Pozitif Kor Oranı	38,18±25,16	6,66-100
Biyopsi Ortalama Tümör Yüzdesi (%)	34,01±22,29	1-90

\*:ortalanca, SS: standart sapma, PSA: prostat spesifik antijen, TRUS:transrektal ultrasonografi

Radikal prostatektomi materyallerinde tümör yüzdesinin ortalama değeri 12 olarak izlendi. Ekstrakapsüler yayılım, LVI, PNI, SVI ve cerrahi sınır pozitifliği saptanma oranları tabloda belirtilmiştir (**Tablo 2**). Biyopsi ve radikal prostatektomi spesmenlerinde tümör lokalizasyonları karşılaştırıldığında tümör lokalizasyon tutarlılık oranı %62,2 (66/106) olarak saptandı. Biyopsi grubunda 64 (%60,3) hastada, radikal prostatektomi grubunda ise 49 (%46,2) hastada en sık izlenen Gleason skoru 3+3'tü.

Gleason skorlarının her iki spesimde tutarlılık oranı %69 (70/106) olup korelasyon analizinde yüksek düzeyde pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $r=0,710$ ,  $p < 0,001$ ).

Biyopside saptanan yüksek pozitif kor oranının, radikal prostatektomi spesmenlerinde daha fazla ekstrakapsüler yayılım ve PNI ile ilişkili olduğu izlendi (sırasıyla;  $p < 0,001$ ,  $p=0,010$ ). Biyopside tespit edilen yüksek ortalama tümör yüzdesi, radikal prostatektomi spesmenlerinde yüksek ekstrakapsüler yayılım, PNI ve yüksek oranda cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkiliydi (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,021$ ) (**Tablo 3**). Birbiriyle ilişkili olduğu düşünülen parametreler ile yapılan korelasyon analizinde; biyopside saptanan yüksek Gleason skorunun, radikal prostatektomi spesmenlerinde yüksek tümör yüzdesi, yüksek ekstrakapsüler yayılım ve daha fazla PNI ile ilişkili olduğu izlendi (sırasıyla;  $r=0,302$ ,  $p=0,002$ ,  $r=0,316$ ,  $p=0,001$ ,  $r=0,238$ ,  $p=0,014$ ). Diğer belirteçler r tabloda ayrıntılı olarak belirtildi (**Tablo 4**).

**Tablo 2:** Hastaların Radikal Prostatektomi Patoloji Verileri

	N=106 n (%)
RP Tümör Yüzdesi (Ortanca)	12*
Ekstrakapsüler Yayılım	
Var	44 (41,5)
Yok	62 (58,5)
Seminal Vezikül İnvazyonu	
Var	25 (23,6)
Yok	81 (76,4)
Lenfovasküler İnvazyon	
Var	23 (21,7)
Yok	83 (78,3)
Perinöral İnvazyon	
Var	50 (47,2)
Yok	56 (52,8)
Cerrahi Sınır Pozitifliği	
Var	32 (30,1)
Yok	74 (69,9)

\*:ortalanca, SS: standart sapma, RP: radikal prostatektomi

**Tablo 3:** Biyopside Saptanan Pozitif Kor Oranı ve Ortalama Tümör Yüzdesinin Radikal Prostatektomi Patoloji Sonuçlarıyla Karşılaştırılması

	Bx Pozitif Kor Oranı		Bx Ortalama Tümör Yüzdesi	
		p		p
Ekstrakapsüler Yayılım				
Var	50,00±26,18	<0,001	46,76±23,09	<0,001
Yok	29,80±20,84		24,97±16,71	
Lenfovasküler İnvazyon				
Var	44,88±27,70	0,177	32,72±21,84	0,832
Yok	36,33±24,27		34,37±22,53	
Perinöral İnvazyon				
Var	43,76±24,52	0,010	40,14±21,76	0,004
Yok	33,21±43,76		28,54±21,50	
Seminal Vezikül İnvazyonu				
Var	45,24±27,31	0,114	37,90±20,39	0,195
Yok	36,01±24,23		32,81±22,83	
Cerrahi Sınır Pozitifliği				
Var	43,70±28,26	0,124	39,82±22,31	0,021
Yok	34,56±22,40		30,20±21,61	

Bx: biyopsi

**Tablo 4:** Tümöre ait verilerin korelasyon analizi

		Bx Gleason	RP Gleason	Bx Pozitif Kor Oranı	Bx Ortalama Tümör Hacmi	RP Tümör Hacmi	RP Tümör Yüzdesi	Ekstrakapsüler yayılım	RP SVI	RP LVI	RP PNI	Cerrahi Sınır Pozitiflik
Bx Gleason	r											
	p											
RP Gleason	r	0,710										
	p	<0,001										
Bx Pozitif Kor Oranı	r	0,368	0,401									
	p	<0,001	<0,001									
Bx Ortalama Tümör %	r	0,304	0,410	0,632								
	p	0,002	<0,001	<0,001								
RP Tümör Hacmi	r	-0,104	0,024	-0,167	-0,45							
	p	0,289	0,805	0,087	0,646							
RP Tümör Yüzdesi	r	0,302	0,455	0,513	0,572	-0,107						
	p	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	0,273						
Ekstrakapsüler Yayılım	r	0,316	0,407	0,404	0,472	0,242	0,512					
	p	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,012	<0,001					
RP SVI	r	0,182	0,273	0,154	0,127	-0,168	0,428	0,524				
	p	0,062	0,005	0,115	0,196	0,085	<0,001	<0,001				
RP LVI	r	0,176	0,294	0,132	-0,021	-0,27	0,322	0,346	0,408			
	p	0,071	0,002	0,178	0,834	0,784	0,001	<0,001	<0,001			
RP PNI	r	0,238	0,316	0,251	0,281	-0,097	0,397	0,393	0,321	0,236		
	p	0,014	0,001	0,009	0,004	0,324	<0,001	<0,001	0,001	0,015		
Cerrahi Sınır Pozitiflik	r	0,121	0,246	0,150	0,255	-0,068	0,416	0,492	0,413	0,182	0,278	
	p	0,215	0,011	0,124	0,020	0,492	<0,001	<0,001	0,002	0,062	0,004	

r: korelasyon katsayısı, Bx: biyopsi, RP: radikal prostatektomi, SVI: seminal vezikül invazyonu, LVI: lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon

## TARTIŞMA

Günümüzde PSA'nın tarama amaçlı yaygın kullanımı, erken evrede prostat kanseri teşhisinde yardımcı olmaktadır. Bu taramayla birlikte hastaların daha bilinçli olarak üroloji bölümlerinde takiplerini ve muayenelerini yaptırmaları iyi diferansiye prostat kanseri tanılarını arttırmış olup, mortalite oranları azalmıştır (11). Gleason skoru, prostat kanserinin prognozunu değerlendirmede kullanılan en yaygın belirleyicidir. Yüksek dereceli prostat kanseri tespit edilen hastalarda progresyon görülme olasılığı daha yüksektir. Bu hastalarda erken dönemlerde PSA nöksleri ve daha düşük sağkalım oranları izlenmektedir (12). Bu nedenle bu hastalarda daha agresif tedavi yaklaşımları düşünülmelidir. Fakat bu agresif tedavi yaklaşımını kısıtlayan tedavi yan etkileri, komplikasyonları, düşük yaşam kalitesi düzeyleri gibi göz önünde tutulması gereken bir takım sorunlar vardır. Tedavi planlanırken bütün bu faktörler gözden geçirilmelidir. Uygun hastalarda aktif izlem veya bekle gör gibi konservatif tedavilerle aşırı tedaviden kaçınılabılır. Güncel kılavuzlara göre PSA düzeyi <10 ng/mL, biyopsi GS≤6 ve klinik evre≤T2a olan hastalarda konservatif tedavi düşünülebilirken biyopsi GS≥7 olan hastalarda radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi tedaviler önerilmektedir (5). Bu yüzden küratif tedavi için hastaların doğru evrelendirilmesi gerekmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda prostat iğne biopsisi ve radikal prostatektomi materyalleri arasında gleason skorları ve tümör lateraliteleri açısından arasında uyumsuzluk gösterilmiştir. Gleason skorları açısından tutarlılık %30-70 arası değişmektedir (8, 13, 14). Bizim çalışmamızda TRUS-Bx gleason skorları ile radikal prostatektomi materyallerindeki gleason skoru arasında tutarlılık oranı %69 tespit edilmiş olup, korelasyon analizinde yüksek düzeyde pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,710, p<0,001). Yapılan TRUS-Bx ve radikal prostatektomi materyallerinde gleason skoru açısından yüksek tutarlılık oranları hastaları ideal tedaviye yönlendirir. GS'da artış olması yetersiz tedaviye neden olabilir veya yapılacak olan cerrahinin başarısının daha düşük olabileceğini öngerebilir. GS'da düşüş olması ise belki de fazla tedaviye sebebiyet verebilir. Örneğin aktif izlem yapılabilecek grubu radikal prostatektomi veya radyoterapiye yönlendirebilir. Güncel çalışmalara incelendiğinde GS derecelerinde artış olma insidansı %14-50 arasında tespit edilmiştir (15). Bizim çalışmamızda GS'da artış 26 hastada (%24.5) tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda GS'larındaki tutarsızlığın en önemli sebeplerinden birinin alınan kor sayısına bağlı olduğu gösterilmiştir. Kor sayısı ondan fazla olan biopsilerde tutarlılığın daha yüksek olduğu görülmüştür (16). Bizim çalışmamızda tüm hastalardan 12 kor biopsi örneği alınmıştır ve buda literatürdeki yüksek oranı yakalamamızı sağlamış olabilir.

Tümör lokalizasyonları açısından literatür incelendiğinde tutarlılık oranları %51-68 oranlarında izlenmektedir (17, 18). Bizim çalışmamızda ise, TRUS-Bx ve radikal prostatektomi tümör lokalizasyon tutarlılık oranı %62,2 olarak saptandı. Tümör lokalizasyonlarındaki yüksek tutarlılık oranları sinir koruyucu cerrahiyapabilmek gibi cerrahi faktörleri etkileyebilir. Dolayısıyla küratif tedavi öncesi daha iyi planlama yapılmasını sağlayabilir.

Çalışmamızda, TRUS-Bx'de saptanan yüksek pozitif kor oranının, radikal prostatektomi spesmenlerinde daha fazla ekstrakapsüler yayılım ve PNI ile ilişkili olduğu tespit ettik (sırasıyla; p<0,001, p=0,010). TRUS-Bx'de tespit edilen yüksek ortalama tümör yüzdesinin, radikal prostatektomi spesmenlerinde yüksek ekstrakapsüler yayılım, PNI ve yüksek oranda cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili olduğunu gördük (sırasıyla p<0,001,

$p=0,004$ ,  $p=0,021$ ). Literatüre baktığımızda ise Sebo ve ark, biopsi yapıp prostat kanseri tespit edilen ve radikal prostatektomi yapılan 207 hastada kanserli kor yüzdesi ve alanının tümör hacmi ve patolojik evrenin en önemli belirteçleri olduğunu göstermişlerdir (19). Kryvenko ve ark. ise biopsi spesimenlerinde pozitif kor sayısının, yüksek gleason skorunun, kordaki tümör yüzdesinin ve perinöral invazyonun, radikal prostatektomide daha fazla seminal vezikül invazyonu, ekstrakapsüler yayılım, cerrahi sınır pozitifliği ve bölgesel lenf nodlarında tutulum için önemli belirteçler olduğunu göstermişlerdir (20).

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur.

Çalışmamızın retrospektif olması, MR-füzyon biopsi ile karşılaştırılmamış olması, prostat biopsi örneklerinin aynı klinisyen tarafından alınmaması ve tek bir üropatolog tarafından değerlendirilmemiş olması bunlar arasında sayılabilir.

Sonuç olarak, TRUS-Bx'nin patolojik verileri uygulanacak tedaviyi belirleyeceğinden dolayı prostat kanserindeki yeri tartışmasız olmakla birlikte radikal prostatektomi patolojisi ile tamamen korele olmayabileceği unutulmalıdır. Bu korelasyonu daha üst düzeylere getirmek için ek araçlara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, TRUS-Bx'de kanser tespit edilen yüksek kor sayısının ve yüksek ortalama tümör yüzdesinin radikal prostatektomi spesimenlerinde daha ileri evre tümör riskine sebebiyet verebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J. Oncol.* 2019;10:63–89.
2. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, et al. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12):a030361.
3. Kadioğlu A, Seçkiner İ, Demirel HC, Şenel S, Sandıkçı F (Editör). *Güncel Üroloji. Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3.Baskı.* In: Demirel Hc, Dalkılıç A. Prostat Kanserinde Epidemiyoloji ve Tarama. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2022:653-61.
4. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989;142(1):71-5.
5. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-ANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-62.

6. Xue J, Qin Z, Cai H, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget.* 2017;8(14):23322-36.
7. Mohammed W, Davis NF, Elamin S, Ahern P, Brady CM, Sweeney P. Six-core versus twelve-core prostate biopsy: a retrospective study comparing accuracy, oncological outcomes and safety. *Ir J Med Sci.* 2016;185(1):219-23.
8. Özer C, Hasbay B. Prostat kanserinde iğne biyopsi ve radikal prostatektomi örnekleri arasındaki uyum. *Acta Oncologica Turcica.* 2020;53(3):396-401.
9. Pereira RA, Costa RS, Muglia VF, et al. Gleason score and tumor laterality in radical prostatectomy and transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a comparative study. *Asian J Androl.* 2015;17(5):815-20.
10. Pourmand G, Gooran S, Hossieni SR, et al. Correlation of Preoperative and Radical Prostatectomy Gleason Score: Examining the Predictors of Upgrade and Downgrade Results. *Acta Med Iran.* 2017;55(4):249-53.
11. Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity - United States, 2001-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(41):1473-80.
12. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, et al. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int.* 2012;109(12):1794-800.
13. Özgör F, Küçüktopçu O, Şahan M, ve ark., Prostat Kanserinde İğne Biyopsi ve Radikal Prostatektomi Örneklerinden Elde Edilen Gleason Skorları Arasında Uyum Var mı?. *Haseki Tıp Bülteni.* 2016;42(2):115-6.
14. Ergani B, Yalçın MY, Özbilen MH, Boyacıoğlu H, İlbey YÖ. Factors Predicting the Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Has What We Know Changed?. *Tepecik Eğitim Hast Derg.* 2022;32(2):186-94.
15. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol.* 2012;61(5):1019-24.
16. San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol.* 2003;169(1):136-40.
17. Nepple KG, Wahls TL, Hillis SL, Joudi FN. Gleason score and laterality concordance between prostate biopsy and prostatectomy specimens. *Int Braz J Urol.* 2009;35(5):559-64.

- 18.** Dell'Atti L. Can transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate with extended 14-core scheme improve the predictive accuracy of Gleason score and tumor site in prostate cancer treatment?. *J BUON*. 2015;20(5):1239-43.
- 19.** Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, et al. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol*. 2000;163(1):174-8.
- 20.** Kryvenko ON, Diaz M, Meier FA, et al. Findings in 12-core transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy that predict more advanced cancer at prostatectomy: analysis of 388 biopsy-prostatectomy pairs. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(5):739-46.



# COVID-19 HASTALARINDA RETİNA KALINLIĞININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANALİZİ

## OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANALYSIS OF RETINAL THICKNESS IN COVID-19 PATIENTS

Emin Serbüent GÜÇLÜ<sup>1</sup>, Ömer ÖZER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

<sup>2</sup>Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda retinal değişikliklerin Optik Koherens Tomografi analizini yapmak ve bunları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu amaçla, 1 Ekim 2020 ile 1 Mayıs 2021 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, 18 ile 68 yaş arasında, COVID-19 pozitif 42 hasta (grup 1) ve 44 sağlıklı yetişkin (grup 2) çalışmaya alındı. Santral foveal kalınlık, koroidal kalınlık (subfoveal) ve peripapiller retina sinir lifi kalınlığı ölçülmüştür. Ölçümler merkezi foveada ve merkezi foveadan 1500 µm nazal ve 1500 µm temporal noktalarda gerçekleştirilmiştir.

**BULGULAR:** Gruplarda yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdir (sırasıyla  $p=0,610$  ve  $p=0,992$ ). Ancak, santral foveal kalınlık ( $p<0,001$ ), subfoveal koroid kalınlığı ( $p=0,001$ ) ve peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı ( $p<0,001$ ) iki grup arasında anlamlı olarak farklıydı.

**SONUÇ:** Sonuç olarak, polimerase chain reaction pozitif COVID-19 hastalarında santral fovea, foveal altı koroid ve peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksektir. COVID-19'un neden olduğu sistemik ve lokal değişikliklerin patogenezini anlamak için, çok sayıda hasta alt grubu ile çok merkezli ve uzun süreli çalışmalar gereklidir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** COVID-19, Maküla, Optik Koherens Tomografi, Retina.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to perform Optical Coherence Tomography analysis of retinal changes in patients with COVID-19 infection and compare them with healthy controls.

**MATERIAL AND METHODS:** For this purpose, 42 COVID-19 positive patients (group 1) and 44 healthy adults (group 2), aged between 18 and 68 years, who were admitted to our clinic between October 1, 2020 and May 1, 2021, were included in the study. Central foveal thickness, choroidal thickness (subfoveal) and peripapillary retinal nerve fiber thickness were measured. Measurements were performed at the central fovea and at 1500 µm nasal and 1500 µm temporal points from the central fovea.

**RESULTS:** Age and gender distribution were similar in the groups ( $p=0.610$  and  $p=0.992$ , respectively). However, central foveal thickness ( $p<0.001$ ), subfoveal choroidal thickness ( $p=0.001$ ) and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness ( $p<0.001$ ) were significantly different between the two groups.

**CONCLUSIONS:** In conclusion, central fovea, subfoveal choroidal and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness were higher in polymerase chain reaction positive COVID-19 patients compared to healthy controls. To understand the pathogenesis of systemic and local changes caused by COVID-19, multicenter and long-term studies with a large number of patient subgroups are necessary.

**KEYWORDS:** COVID-19, Macula, Optical Coherence Tomography, Retina.

**Geliş Tarihi / Received:** 07.11.2022

**Kabul Tarihi / Accepted:** 08.10.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Ömer ÖZER

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**E-mail:** omerozer92@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0003-2112-1162, 0000-0003-0329-0931

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Mersin Üniversitesi Etik Kurulu (2020/15-21).

## INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a current disease with high mortality rates caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), most commonly affecting the respiratory tract and lungs. The main system affected by the disease is the respiratory system, it may also affect the circulatory system and gastrointestinal system. It may also involve ocular and cutaneous tissues (1).

Scientific publications on ocular involvement have increased as the number of people affected and physician experience has increased. This involvement has a wide range in clinical practice. The early publications focused on the anterior segment involvement (2 - 4) and transmission mechanism of the disease (5), but as time passed, the focus shifted to prevention methods (6).

The most recent publications have focused on the posterior segment involvement of the disease and have tried to observe retinal and choroidal tissue involvement. Previous studies on human eyes have observed that angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 receptors are widely distributed in ocular tissues (cornea, retina and retinal pigment epithelium). When the pathogenesis of the disease was investigated, found that the virus exerts its effects through this receptor (7 - 8). Although it has been suggested that retinal involvement may be caused by the direct cytopathic effect of the pathogen, virus-mediated immunity and systemic response may also be the main mechanism (9 - 11).

The purpose of this manuscript was to perform Optical Coherence Tomography (OCT) analysis of retinal changes in patients with COVID-19 infection and to compare them with controls.

## MATERIAL AND METHODS

In this cross-sectional study, 42 patients (group 1) between the ages of 18-68 years who were admitted to the Department of Ophthalmology, Mersin State Hospital between October 1, 2020 and May 1, 2021, patients with COVID-19 diagnosed by polymerase chain reaction (PCR) test within the last 3 months, and recovered with follow-up and/or medical treatment were included. Forty-four healthy controls (group 2) who had no known disease and

whose demographic data were similar to the patient group were comparatively analyzed. Central foveal thickness (CFT), choroidal thickness (subfoveal, SCT) and peripapillary retinal nerve fiber thickness were measured by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT, Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)). Choroidal thickness was measured using images acquired in enhanced depth imaging (EDI) mode.

The vertical distance between the outermost border of the retinal pigment epithelium and the inner border of the sclera, which appears as a high reflection line, was measured at the central fovea and at points 1500  $\mu\text{m}$  nasal and 1500  $\mu\text{m}$  temporal from the central fovea using a tool provided by the OCT software. Patients receiving treatment in intensive care unit for COVID-19 infection, receiving antiplatelet therapy, smoking, or having systemic disease were excluded. Patients with known retinal and choroidal pathology (myopia, hole, epiretinal membrane and intravitreal anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) treatment) and history of previous ocular surgery were excluded.

### Ethical Committee

This observational, retrospective, comparative and case-control study was approved by Mersin University Ethical Committee (Date-number: 2020/15-21) and Mersin State Hospital Education Planning Committee. The study protocol was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

### Statistical Analysis

Statistical analysis of the study data was performed with the statistical package for social sciences (SPSS, version 24, IBM Corporation, USA). Normal distribution was checked by Shapiro-Wilk test. Non-numerical variables are presented as number and percentage, numerical variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation. Student's t test was used to compare the means of two independent groups for the variables that conformed to normal distribution. Relationships between categorical variables were investigated by chi-square analysis. Statistical significance level was accepted as  $p < 0.05$  for all comparisons.

## RESULTS

The participants included in the study were 42 COVID-19 positive (group 1) and 44 healthy (group 2) adults. The mean age of the participants in group 1 was  $35,1 \pm 8$  years. In terms of gender distribution, 20 (47,6%) were male and 22 (52,4%) were female. The mean age of the participants in Group 2 was  $34,4 \pm 7,03$  years, 21 (47,7%) were male and 23 (52,3%) were female. Both groups were similar in terms of demographic data (age and gender) ( $p=0,610$  and  $p=0,992$ , respectively) (**Table 1**).

**Table 1:** Demographic data of the participants

	Group 1	Group 2	
N	42	44	p
Age	$35,1 \pm 8$	$34,4 \pm 7,03$	0,610
Male (n, %)	20 (47,6%)	21 (47,7%)	0,992
Female (n, %)	22 (52,4%)	23 (52,3%)	

Optical Coherence Tomography (OCT) findings were as follows: central foveal thickness (CFT)  $263,5 \pm 15,6 \mu\text{m}$ , subfoveal choroidal thickness (SCT)  $420,2 \pm 15,6 \mu\text{m}$ , nasal retinal thickness  $371,2 \pm 27,6 \mu\text{m}$ , temporal retinal thickness  $366,3 \pm 26,3 \mu\text{m}$ , peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness  $107,4 \pm 6,5 \mu\text{m}$  in group 1. In Group 2, CFT was  $226,9 \pm 15,3 \mu\text{m}$ , SCT was  $411,6 \pm 10,4 \mu\text{m}$ , nasal retinal thickness was  $368,8 \pm 16,0 \mu\text{m}$ , temporal retinal thickness was  $366,4 \pm 12,2 \mu\text{m}$ , and peripapillary RNFL thickness was  $96,1 \pm 4,2 \mu\text{m}$ . Central foveal thickness ( $p<0,001$ ), subfoveal (SCT) choroidal thickness ( $p=0,001$ ) and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness ( $p<0,001$ ) were significantly higher in group 1. However, nasal and temporal retinal thickness were similar between both groups ( $p=0,308$  and  $p=0,495$ , respectively)(**Table 2**).

**Table 2:** Optical coherence tomography data of the participants

	Group 1	Group 2	
N	42	44	p
CFT ( $\mu\text{m}$ )	$263,5 \pm 15,6$	$226,9 \pm 15,3$	< 0,001
SCT ( $\mu\text{m}$ )	$420,2 \pm 15,6$	$411,6 \pm 10,4$	0,001
NRT ( $\mu\text{m}$ )	$371,2 \pm 27,6$	$368,8 \pm 16,0$	0,308
TRT ( $\mu\text{m}$ )	$366,3 \pm 26,3$	$366,4 \pm 12,2$	0,495
Peripapillary RNFLT ( $\mu\text{m}$ )	$107,4 \pm 6,5$	$96,1 \pm 4,2$	< 0,001

CFT: Central foveal thickness, SCT: Subfoveal choroidal thickness, NRT: Nasal retinal thickness, TRT: Temporal retinal thickness, RNFLT: Retinal nerve fiber layer thickness

## DISCUSSION

This study showed that patients with a recent history of COVID-19 had increased central foveal thickness, peripapillary retinal nerve fiber thickness and subfoveal choroidal thickness compared to controls. There are very few studies in the literature on retinal and choroidal changes in patients infected with COVID-19. In one study, Invernizzi et al. (2020) showed that "cotton wool spots", retinal hemorrhages, dilated veins and increased vascular tortuosity were present in the retinas of patients with COVID-19. At the conclusion of the study, they stated that the findings of microangiopathy-related retinopathy may be coincidental. However, they also hypothesized that these alterations may have been secondary to COVID-19 or that systemic treatments may have induced microangiopathy (12). In our findings, central foveal thickness was higher in patients with COVID-19 than controls. According to this finding, there are many factors in addition to microangiopathy that determine the retinal thickness level.

One of these possible mechanisms is ischemia. Varga et al. reported paracentral lesions of acute macular neuroretinopathy and acute central maculopathy in the retina of two patients with COVID-19. Both findings may reflect ischemia due to microangiopathy in the retinal capillary beds (13).

Previous studies have demonstrated that posterior segment structures such as the vitreous, inner retinal layers and choroid can be damaged in patients with COVID-19 (14). In a study by Abrishami et al, 17 eyes (28.3%) in the patient group had at least one abnormal finding including hyperreflective lesions in different retinal layers. In addition, dilated choroidal vessels were detected in 41 eyes in the patient group. The mean subfoveal choroidal thickness was significantly higher than in the control group ( $p<0.001$ ) (15). In a study involving one hundred and sixty participants, increased global RNFL, nasal superior and nasal inferior peripapillary RNFL thickness was reported in COVID-19 patients. In addition, increased ganglion cell layer (GCL) thickness in the outer superior, outer nasal and outer inferior quadrants was reported in COVID-19 patients (16). The foveal thickness change ob-

served in the posterior segment OCT and the retinal nerve fiber thickness change observed in the peripapillary region in our study suggest that COVID-19 has a pathogenesis affecting all retinal regions (vasculitis and/or ischemia).

In a study by Bajka et al. the capillary vessel density of the optic disc was higher in the SARS-CoV-2 group compared to healthy controls (17). In a study reported from our country, macular retinal nerve fiber layer thickness in the outer ring was thinner in the first and second visits compared to healthy controls ( $p=0.049$  and  $p=0.005$ ). The central and inferonasal quadrants of the peripapillary RNFL thickness were also thinner compared to healthy controls ( $p=0.001$  and  $p=0.024$  for the first visit;  $p=0.001$  and  $p=0.006$  for the second visit). The thickness of the outer nuclear layer in the inner ring was observed to be thinner in the first and second visits compared to healthy subjects ( $p=0.006$  and  $p=0.001$ ) (18). In an optical coherence tomography angiography (OCTA) study, vessel density measurements in the central fovea, in all quadrants of the superficial and deep retinal layers and in the choriocapillaris showed a significant decrease in the COVID-19 group compared to the healthy control group. Significant reductions in these measurements were more pronounced in the choriocapillaris than in the retinal layers (19). In another study, a baseline saturation of 90% or less in COVID-19 patients was found to result in decreased vessel density in some areas of the superficial and deep capillary plexus and enlargement of the foveal avascular zone (FAZ). In addition, statistically significant retinal thinning was observed in the inner superior ( $p=0.029$ ), outer superior ( $p=0.012$ ) and outer temporal ( $p=0.004$ ) (20). In the OCTA study, an increase in choroidal blood flow was found in patients with COVID-19. This finding was thought to be due to the choroidal vasodilation response to hypoxia in the outer retinal layers. Another reason may be that systemic inflammatory factors induced by the virus increase choroidal blood flow (21). In our study, subfoveal choroidal thickness was higher in the COVID-19 positive group compared to healthy controls. Our findings and literature data suggest that systemic inflammation causes ischemia in the choroid, which leads to

vasodilation and increases choroidal thickness. This research has various limitations, including the small number of patients included, its retrospective nature, and its exclusion of active and convalescent patients.

In conclusion, central fovea, subfoveal choroid and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness are higher in COVID-19 patients. Multicenter and long-term studies with a large number of patient subgroups are needed to understand the pathogenesis of systemic and local changes caused by COVID-19. Multicenter and long-term studies with a large number of patient subgroups are needed to elucidate the pathogenesis of COVID-19-induced changes.

## REFERENCES

1. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106024.
2. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):575–8.
3. Khavandi S, Tabibzadeh E, Naderan M, Shoar S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020;43(3):211–2.
4. Chen L, Deng C, Chen X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol*. 2020;10(1111):14472.
5. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *The Lancet*. 2020;395(10224):39.
6. Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(3):297–8.
7. Port AD, Orlin A, Kiss S, et al. Cytomegalovirus retinitis: a review. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(4):224–34.
8. Agarwal A, Invernizzi A, Acquistapace A. Analysis of retinochoroidal vasculature in human immunodeficiency virus infection using spectral-domain OCT angiography. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(6):545–54.
9. Pirraglia MP, Ceccarelli G, Cerini A, et al. Retinal involvement and ocular findings in COVID-19 pneumonia patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):17419.
10. Gavriilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: Success does not come easily. *Br J Haematol*. 2020;189(6): 222–65.

- 11.** Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444–8.
- 12.** Invernizzi A, Torre A, Parrulli S. Retinal findings in patients with COVID-19: results from the SERPICO-19 study. *E Clinical Medicine*. 2020;27(10): 100550.
- 13.** Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417–8.
- 14.** Zago Filho LA, Lima LH, Melo GB, Zett C, Farah ME. Vitritis and outer retinal abnormalities in a patient with COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020:1–3.
- 15.** Abrishami M, Daneshvar R, Emamverdian Z, et al. Spectral-domain optical coherence tomography assessment of retinal and choroidal changes in patients with coronavirus disease 2019: a case-control study. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2022;18;12(1):18.
- 16.** Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Vidal-Villegas B, et al. Optic nerve and macular optical coherence tomography in recovered COVID-19 patients. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(1):628-36.
- 17.** Bajka A, Muth DR, Wiest MRJ, et al. Analysis of Optical Coherence Tomography (OCT) and Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) Parameters in Young Adults after SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) Compared with Healthy Young Controls. *Diagnostics (Basel)*. 2023;28(13):1283.
- 18.** Dağ Şeker E, Erbahçeci Timur İE. Assessment of early and long-COVID related retinal neurodegeneration with optical coherence tomography. *Int Ophthalmol*. 2023;43(6):2073-81.
- 19.** Cetinkaya T, Kurt MM, Akpolat C. Analysis of swept-source optical coherence tomography angiography measurement alterations in adult patients recovered from COVID-19. *Clin Exp Optom*. 2022;105(8):848-52.
- 20.** Kal M, Winiarczyk M, Mackiewicz J, et al. The Effect of Reduced Oxygen Saturation on Retinal Microvascularization in COVID-19 Patients with Bilateral Pneumonia Based on Optical Coherence Tomography Study. *J Pers Med*. 2022;12(11):1824.
- 21.** Turker IC, Dogan CU, Guven D, Kutucu OK, Gul C. Optical coherence tomography angiography findings in patients with COVID-19. *Can J Ophthalmol*. 2021;56(2):83-7.

# ERCP İLE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ; TEK MERKEZ 3 YILLIK DENEYİM

## ERCP RELATED COMPLICATIONS AND MANAGEMENT; SINGLE CENTER 3 YEARS OF EXPERIENCE

Bülent ALBAYRAK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bölümü

### ÖZET

**AMAÇ:** ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi) güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemi olup bazen birtakım komplikasyonlara sebep olabilir. Bu komplikasyonların yaklaşık %1-2'si ciddi komplikasyonlar olarak tanımlanmış ve ancak %1'in altında ölüm oranları bildirilmiştir. Amacımız ERCP deneyimizi ve komplikasyon yönetimini paylaşmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Endoskopi ünitesinde 3 yıl boyunca ERCP yapılan 722 hasta retrospektif değerlendirildi. ERCP yapılan vakaların yaşı, cinsiyeti, laboratuvar ve endoskopik bulguları hastane otomasyon sisteminden sağlandı. ERCP endikasyon durumu ve işlem esnasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar değerlendirildi.

**BULGULAR:** ERCP yapılan 722 vakanın 450'si (%62,2) kadın, 272'si (%38,7) erkek idi. Ortalama yaş 62,36 (18-110) yıl olarak bulundu. ERCP uygulanan hastaların 621'i (%86,0) koledokolitiazis, 44'ü (%6,1) malignite, 41'i (%5,6) safra yolları benign darlıkları, 6'sı (%0,8) diğer safra yolları tümörleri, 5'i (%0,7) safra yolları yaralanmaları ve operasyon sonrası safra kaçağı, 3'ü (%0,4) fasciola hepatica ve askaris enfestasyonu, 2'si (%0,1) ise pankreatik kanal taşı ve pankreas divisum idi. ERCP sonrası 69 hastada komplikasyon gelişti. En sık olarak pankreatit 51 hastada (%7,0) görüldü. Perforasyon, kanama gibi diğer komplikasyonlar %1'in altında idi.

**SONUÇ:** ERCP ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için işlem öncesi endikasyonu iyi bir şekilde tespit edilmeli, işlem sonrası gelişebilen komplikasyonların erkenden tanınması ve uygun bir şekilde yönetilmesi önemlidir. Bu sonuçların paylaşılmasının tecrübe paylaşımı açısından faydalı olduğu kanaatindeyiz.

**ANAHTAR KELİMELER:** ERCP, Komplikasyonlar, Pankreatit.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** ERCP (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography) is a safe and effective treatment method, but it may sometimes cause some complications. Approximately 1-2% of these complications are defined as serious complications, and mortality rates of less than 1% have been reported. Our aim is to share our ERCP experience and complication management.

**MATERIAL AND METHODS:** 722 patients who underwent ERCP for 3 years in the Health Sciences University Erzurum Regional Training and Research Hospital Endoscopy unit were evaluated retrospectively. Age, gender, laboratory and endoscopic findings of the ERCP cases were obtained from the hospital automation system. ERCP indication status and complications developing during and after the procedure were evaluated.

**RESULTS:** Of the 722 patients who underwent ERCP, 450 (62.2%) were female and 272 (38.7%) were male. The mean age was 62.36 (18-110) years. Of the patients who underwent ERCP, 621 (86.0%) had choledocholithiasis, 44 (6.1%) had malignancy, 41 (5.6%) had benign stenosis of the biliary tract, 6 (0.8%) had other biliary tract tumors, 5 (0.7%) with bile duct injuries and postoperative bile leakage, 3 (0.4%) with fasciola hepatica and ascaris infestation, 2 (0.1%) with pancreatic duct stones and pancreatic divisum. Complications developed in 69 patients after ERCP. Pancreatitis was most commonly seen in 51 (7.0%) patients. Other complications such as perforation and bleeding were below 1%.

**CONCLUSIONS:** In order to minimize ERCP-related morbidity and mortality, the indication should be well determined before the procedure, early recognition and appropriate management of complications that may develop after the procedure is important. We believe that sharing these results is beneficial in terms of experience sharing.

**KEYWORDS:** ERCP, Complications, Pancreatitis.

**Geliş Tarihi / Received:** 03.04.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 08.10.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Bülent ALBAYRAK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bölümü

**E-mail:** drbulentalb@hotmail.com

**Orcid No:** 0000-0003-1231-152X

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Erzurum Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (No:37732058-514.10 /20.05.2019).

## GİRİŞ

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP), 1960'lı yılların sonlarında kullanıma girmesiyle pankreatikobiliyer hastalıkların tanı ve özellikle tedavisinde önemli gelişmelere neden olmuştur. ERCP kullanımının yaygınlaşması ile işlem esnasında veya sonrasında gelişen, bazen ölümcül olabilen, istenmeyen olaylarla minimal olarak karşılaşmak için hastanın işlem öncesi iyi değerlendirilmesi, endikasyonun doğru konulması, işlemin deneyimli ellerde gerçekleştirilmesi ve invaziv girişim sonrası hasta takibinin iyi yapılması gereklidir (1).

ERCP güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemi olup bazen birtakım komplikasyonlara sebep olabilir. Bu komplikasyonların yaklaşık %1-2'si ciddi komplikasyonlar olarak tanımlanmış ve ancak %1'in altında ölüm oranları bildirilmiştir. ERCP sırasında veya sonrasında sfinkterotomi alanından kanama olması, perforasyon, ERCP sonrası pankreatit (PEP), kolanjit ve sedasyona sekonder kardiyopulmoner komplikasyonlar (hipoksemi, hipotansiyon, vs.) ve hatta ölüm bile oluşabilir (2 - 4). Bu çalışmanın amacı ERCP deneyimizi ve komplikasyon yönetimini paylaşmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Endoskopi ünitesinde son 3 yıl içerisinde ilk defa ERCP yapılan 722 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, laboratuvar ve endoskopik verileri hastane otomasyon veri tabanından sağlandı. Tüm hastalara rutin olarak işlem öncesi rektal yolla indometazin ve işlem sonrası 2000 cc laktatlı ringer sıvı desteği ve seftriakson 1000 mg intravenöz şeklinde antibiyotik profilaksisi uygulanmıştı. Hastane otomasyon sistem raporlarından ERCP endikasyonu nedeni, işlem esnasında ve sonrasında komplikasyon gelişip gelişmediği, işlem sonrası laboratuvar verileri kaydedildi. ERCP sonrası kanama, perforasyon, PEP, enfeksiyon gibi komplikasyonların seyri ve yönetimi bu vakaların dosyalarından kayıt altına alındı. Komplikasyonların teşhisi ve sınıflandırılması Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği klavuzuna göre yapıldı. Kanamanın tanımı, hemoglobinde 3 g/dl azalış veya eritrosit süspansiyonu verilmesi, sarılık ve ateş durumunda

kolanjit, direkt ayakta batın grafisi veya bilgisayarlı tomografide diyaframa altında ve retroperitoneal serbest hava görülmesi perforasyon olarak tanımlandı (5). PEP tanı ve derecesi uluslararası klavuzlara göre değerlendirildi. Hafif pankreatit; ERCP işleminden 1 gün sonra serum amilaz seviyesinde üç kat veya daha çok artması, hospitalizasyon gerekmesi veya sürecinin 2-3 günden fazla uzaması, orta derecede pankreatit; planlanan hospitalizasyon sürecinin 4-10 gün arasında olması, ciddi pankreatit ise; hastanede kalma sürecinin 10 gün veya daha fazla olması, psödokist oluşması, intraabdominal apse, cerrahi müdahale ya da perkutan girişimsel müdahale olması olarak belirlendi (6). Mükerrer işlem yapılmış hastalar çalışmaya alınmadı.

## Etik Kurul

Erzurum Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (No:37732058-514.10/20.05.2019) tarafından onaylanmıştır.

Tüm hastalardan retrospektif araştırma amaçlı çalışmamız için aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışma, hasta bilgileri saklı tutulmakla birlikte Helsinki deklarasyonuna göre yürütülmüştür.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences 22.0 (SPSS Chicago, USA) paket programı kullanıldı. Hasta özellikleri, ortalama (maksimum-minimum) veya uygun olduğunda yüzde şeklinde ifade edildi.

## BULGULAR

ERCP yapılan 722 vakanın 450'si (%62,2) kadın, 272'si (%38,7) erkek idi. Ortalama yaş 62,36 (18-110) yıl olarak bulundu. Sfinkterotomi 643 (%89,05) hastaya, precut (ön kesi) 75 (%10,3) hastaya ve geri kalan hastalara ise diğer kanülizasyon prosedürleri uygulandı. Başarısızlık oranımız ise %4,1 idi. ERCP uygulanan hastaların 621'i (%86,0) koledokolitiazis, 44'ü (%6,1), malignite (distal koledok-pankreas başı-duodenum 2. kısım-ampulla wateri), 41'i (%5,6) safra yolları benign darlıkları (divertikül basısı, dıştan bası ve Mirizzi Sendromu vs), 6'sı (%0,8) diğer safra yolları tümörleri (klatskin tm vs), 5'i (%0,7) safra yolları yaralanmaları ve operasyon sonrası

safraya kaçığı, 3'ü (%0,4) fasciola hepatica ve askaris enfestasyonu, 2'si (%0,1) ise pankreatik kanal taşı ve pankreas divisum idi (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** ERCP endikasyonları ve sayıları

Klinik Tanı	Sayı	Yüzdesi (%)
Koledokolitiazis	621	86.3
Periampullary Tümör	44	6.1
Safra yolları benign darlıkları	41	5.6
Diğer safra yolları tümörleri	6	0.8
Safra yolları yaralanmaları ve safra kaçığı	5	0.7
Fasciola Hepatika ve Askaris enfestasyonu	3	0.4
Diğer	2	0.1

ERCP sonrası 69 hastada komplikasyon gelişti. En sık olarak pankreatit 51 hastada (%7,0) görüldü. Pankreatit gelişen hastaların büyük çoğunluğunu (%69,8) 40 yaş altı genç hastalar oluşturmaktaydı ve en sık endikasyon (%74,1) koledok taşlarıydı. Perforasyon, kanama gibi diğer komplikasyonlar %1'in altında idi (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** ERCP komplikasyonları ve sayısı

Komplikasyonlar	Sayı	Yüzdesi (%)
Genel	69	9.5
Pancreatit	51	7.0
Hafif	39	5.4
Orta	10	1.3
Şiddetli	2	0.2
Kanama	7	0.9
Hafif	5	0.6
Orta	1	0.1
Şiddetli	1	0.1
Kolanjit	7	0.9
Kolesistit	2	0.2
Perforasyon	1	0.1
Ölüm	1	0.1

Komplikasyon olarak perforasyon saptanan bir hasta uygun cerrahi yöntem ile tedavi edildi. Kanama saptanan hastaların sadece ikisinde transfüzyon gereksinimi, 5 vakada ise minör kanama gözlenmiş olup heater-prob ile diğerleri ise konservatif (proton pompası inhibitörü infüzyonu, intravenöz sıvı replasmanı, vs.) tedavi ile tamamen iyileşmişti. Pankreatitli hastaların 49'unda kliniği hafif olarak seyretmiş ve hastaların 2'sinde şiddetli bir pankreatit gelişmişti. Precut yapılan hastaların 6'sında (%8,0) ve sfinkterotomi yapılan hastaların 45'inde (%7,4) PEP gelişmiş olup oranlar birbirine çok yakındı. Ölüm gelişen hasta exitus nedeni anesteziye bağlı kardiyak arresti.

## TARTIŞMA

ERCP, pankreatikobiliyer bozuklukların tedavisinde önemli bir prosedürdür. Ancak ERCP pankreatit, kanama, perforasyon, enfeksiyon

gibi komplikasyon riskiyle ilişkilidir. Bu nedenle ERCP ile ilişkili komplikasyon riskinin bilinmesi ve bu tür komplikasyonları önleme ve tedavi etme yöntemlerinin anlaşılması gerekmektedir (7).

Bu çalışma komplikasyon temelli olarak değerlendirildiğinde bölgemizde yapılmış ilk çalışmadır. ERCP'den kaynaklanan en sık komplikasyon bizim çalışmamızda da olduğu gibi PEP'dir, bunu kolanjit ve kanama izlemektedir (8). Borges ve ark.'ların yaptığı çalışmada bizim çalışmaya benzer şekilde PEP sıklığı %6,5 bulunmuştur ve ERCP sonrası komplikasyonlar için risk faktörleri ise, zor kanülasyon, precut fistülotomi, hastanın işlem süresinin 15 dakikadan uzun olması, koledokolitiazis, kanülasyon süresinin 7 dakikadan uzun olması ve ERCP süresinin 34 dakikadan uzun olması olarak belirtilmiştir (9). ERCP'nin güvenilirliğini sağlamak mutlaka risk faktörlerini çok iyi belirlemek gereklidir. Çalışmamızda komplikasyon oranımız %9,5 ile literatür ile uyumluydu. Ayrıca pankreatik kanala gerektiğinde proflaktik olarak plastik stent yerleştirilmesi PEP gelişme riskini %13,1 seviyesinden %5,8'e kadar indirmektir (10 - 12). PEP, ERCP'nin en sık komplikasyonudur. ERCP de ciddi birtakım komplikasyonlar görülmesine rağmen uygun endikasyon sağlandıktan sonra ERCP işleminin uygulanması ve sonrasında meydana gelen komplikasyonların erken olarak tanınması morbidite ve mortalitenin önlenmesinde çok önemlidir.

Biliyer kanülasyon, ERCP hastalarının yaklaşık %85'inde kolayca sağlanır. Standart kanülasyon teknikleri başarısız olduğunda, kullanılan kanülizasyon teknikleri arasında precut sfinkterotomi, çift tel tekniği ve Goff septotomi bulunur. Bizim çalışmamızda da hastalarda başarısız kanülizasyon durumlarında bu tekniklerin hepsi kullanılmıştır. Tüm tekniklere rağmen başarısız kanülizasyon bizim çalışmamızda da olmuştur. Kendi başına bir kalite göstergesi olmasa da bu parametre endoskopistin performansının değerlendirilmesine dayalı olarak yardımcı olmak için kullanılabilir (13).

Rektal indometazin ve topikal epinefrin kombinasyonu, PEP'in önlenmesinde, mortalitenin ve genel advers olayların azaltılmasında tek başına indometazine karşı herhangi bir fayda göstermemesine rağmen rektal indometazine ilaveten post-sfinkterotomi kanamalarında to-



pikal epinefrin hem kanama kontrolünde hem de PEP önlenmesinde kullanılmıştır (14). Bizim tüm hastalarımızda ERCP işlem öncesi rektal indometazin uygulanmış olup post-sfinkterotomi sonrası özellikle kanaması olan hastalara topikal epinefrin uygulanmıştır. Gözlemlerimize göre topikal epinefrin hem kanamanın kontrolünde hem de PEP önlenmesinde etkili olabilir. Laktatlı Ringer çözeltisi ile agresif hidrasyon, genel PEP insidansını, hiperamilazemi ve karın ağrısı riskini azaltmada koruyucu bir faktördür (15). Biz tüm hastalarımıza işlem sonrası kontrollü bir şekilde Ringer laktat ile hidrasyon verdik. Karın ağrısı ve hiperamilazemi olan hastalara daha agresif hidrasyon sağladık ve hastaların semptomların azaldığını gözlemledik.

Diğer komplikasyonlar arasında ERCP kaynaklı kanama, perforasyon ve kolanjit yer alır. Kanama morfolojik, prosedürle ilgili ve hastaya bağlı faktörlerle ilişkilidir. Risk faktörlerinin erken tespiti ve düzeltilmesi kanamanın önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. ERCP sırasında enfeksiyon riski özellikle yüksektir. ERCP sonrası kolanjit riskini azaltmak için tıkalı safra sisteminin tamamen drenajının sağlanması önemlidir (16).

Çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı sınırlamaları da bulunmaktadır. Çalışmamızda geç dönem ERCP komplikasyonları hakkında daha fazla veri sağlamak için geçerli bir yöntemimizin olmamasıdır. Bundan dolayı ERCP komplikasyonu nedeniyle başka hastanelere başvuran vakaların bulunabileceği unutulmamalıdır. Olası komplikasyonların hasta dosyalarına işlenmemesi de bir diğer sınırlama olabilir.

Uzun yıllardır birçok merkezde başarılı bir şekilde uygulanan, gelecekte de uygulanmaya devam edileceği kesin olan ve yokluğunda bunun yerine geçmişte hepatikojejunostomi gibi ağır bir cerrahi işlem uygulanan hastalarda yapılan ERCP işlemi birtakım komplikasyonlar bulunmasına rağmen pankreas ve biliyer hastalıkların uygun tedavisinde etkili ve güvenilir bir invaziv tedavi yöntemi olarak kalmaya devam edecektir. ERCP ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için işlem öncesi endikasyonu iyi bir şekilde tespit edilmeli, işlem sonrası gelişebilen komplikasyonların erkenden tanınması ve uygun bir şekilde yönetilmesi önemlidir.

Bu sonuçların paylaşılmasının tecrübe paylaşımı açısından faydalı olduğu kanaatindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Tezel A. ERCP komplikasyonları ve tedavisi. Editör (ler) Şahin B, Parlak E. ERCP. Ankara. 2012:410-419.
2. Fidan S, Coşar AM. Endoskopik retrograd kolanjiyo-pankreatografinin endikasyonları, sonuçları ve komplikasyonları: Doğu Karadeniz'deki üçüncü basamak bir merkezin 3 yıllık verileri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2020;19(3):129-35.
3. Coté GA, Sherman S. Advances in pancreatobiliary endoscopy. Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(5): 429-35.
4. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. Am J Gastroenterol 2007;102:1781-8.
5. Mouen A. Khashab, MD. et al. Adverse events associated with ERCP. Gastrointest Endosc.2017;85:32-57.
6. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc. 1991;37:383-93.
7. Akshintala VS, Singh A, Singh VK. Prevention and Management of Complications of Biliary Endoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2022;32(3):397-409.
8. Adler DG, Lieb JG, Cohen J. ASGE/ACG Quality indicators for ERCP. Gastrointest Endosc. 2015;81(1):54-66.
9. Borges AC, Almeida PC, Furlani SMT, et al. ERCP performance in a tertiary brazilian center: focus on new risk factors, complications and quality indicators. Arq Bras Cir Dig. 2018;31(1):e1348.
10. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. Med Clin North Am 2008;92:889-923.
11. Kohli K, Samant H, Khan K, et al. Risk Stratification in Post-ERCP Pancreatitis: How Do Procedures, Patient Characteristics, and Clinical Indicators Influence Outcomes? . Pathophysiology. 2021; 20;28(1):76-85.
12. Zagalsky D, Lasa J. Needle-knife fistulotomy and risk of post-ERCP pancreatitis. Gastrointest Endosc. 2017;86:247-8.
13. Barakat MT, Girotra M, Huang RJ, et al. Goff Septotomy is a safe and effective salvage biliary access technique following failed cannulation at ERCP. Dig Dis Sci. 2021; 66:866-72.
14. Aziz M, Ghanim M, Sheikh T, et al. Rectal indomethacin with topical epinephrine versus indomethacin alone for preventing Post-ERCP pancreatitis; A systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2020; 20(3):356-61.

**15.** Wang RC, Jiang ZK, Xie YK, Chen J.S. Aggressive hydration compared to standard hydration with lactated ringer's solution for prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Surg Endosc.* 2020; 35(3):1126-37.

**16.** Talukdar R. Complications of ERCP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(5):793-805.

# PALYATİF BAKIM MERKEZİNDE TAKİP EDİLEN HASTALARIN NUTRİSYONEL DURUMLARININ VE SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF THE NUTRITIONAL STATUS AND RESULTS OF PATIENTS FOLLOWED IN THE PALLIATIVE CARE CENTER

Nuray YILMAZ ÇAKMAK<sup>1</sup>, Emine Büşra YALÇINTAŞ<sup>2</sup>, Kadriye KAHVECİ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi,  
Dahiliye Ana Bilim Dalı, Palyatif Bakım Merkezi

<sup>2</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Klinik Beslenme Bölümü

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Palyatif Bakım Merkezi

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı palyatif bakım merkezinde takip edilen hastaların nutrisyonel durumlarının ve sonuçlarının incelenmesidir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmaya palyatif bakım merkezinde yatarak takip edilen 250 hasta ardışık olarak çalışmaya alındı. Hastalar yatış ve taburculuk durumlarındaki beslenme durumlarına göre gruplandırıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 73±19,22 olarak saptandı. Hastalardan 125'i kadın cinsiyete sahipti. Hastaların günlük ortalama ihtiyacı olan kalori 1463,71±21,55 kcal/gün olarak hesaplanırken yattığı dönemde hastalarımızın maksimum tolere edebildiği kalori 1030,54 ±320,54 kcal/gün olarak saptandı (P =0,039). Diyabetik bireylerde hesaplanan kalori ile alabildikleri kalori arasında anlamlı değişiklik saptanmadı (P=0,083). Beslenme şekilleri incelendiğinde palyatif bakım merkezine kabulleri sırasında hastaların %51,60'ünün oral yolla beslendiği, perkütan gastrotomi (PEG)/perkütan jejunostomi (PEJ)/nasogastrik tüp ile beslenen hasta oranının ise %32,05 olduğu belirlendi ve hastaların %13,21'ini total parenteral nutrisyon (TPN) almıştır. Hastaların %67,06'sı oral yolla beslenme, %30,53'ü PEG/PEJ/nasogastrik tüp ve 4'ü (%2,39) uzun süreli TPN beslenme yöntemleri ile taburcu edilmiştir. Hastalar kalori tüketimlerine göre yüzdelerle ayrıldığında, 0-25 persantil kalori alan grupta hastanede yatış gününün anlamlı olarak daha kısa olduğunu tespit ettik (P=0,021) fakat mortalite oranı(%71,42) anlamlı olarak daha yüksekti (P=0,018). 50-75 persantil kalori alımı olan grupta 14(%13,59) hasta ile anlamlı olarak en az oranda yatış süresince mortalite gözlenmiştir(P=0,003). Enfeksiyonlar (%28,57) ise 0-25 grubunda anlamlı derecede yüksekti (P=0,051).

**SONUÇ:** Palyatif bakım merkezlerinde yaşam sonu yönetiminin yanı sıra hastanın tüm ihtiyaçlarının belirlenmesi gerekmektedir. Katı kalori hesapları yapmak yerine yeni tüm hastalar ile uyumlu beslenme hedeflerinin geliştirilmesi gereklidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Palyatif bakım, Nutrisyonel Risk Tarama-2002, Beslenme.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study is to examine the nutritional status and results of the patients followed in the palliative care center.

**MATERIAL AND METHODS:** 250 consecutive patients who were hospitalized in the palliative care center were included in this study. The patients were grouped according to their nutritional status during hospitalization and discharge.

**RESULTS:** The mean age of the patients subjected to this study is 73±19.22 years. Out of these patients, 125 are female. The average daily calorie requirement of the patients was calculated as 1463.71±21.55 kcal/day, while the maximum tolerated calorie intake was determined to be 1030.54 ±320.54 kcal/day in our patient (P =0.039). No significant change was detected between the calculated calories and the calories consumed by diabetic individuals (P = 0.083). When the nutritional patterns were examined, it was determined that 51.60 % of the patients were orally fed at the time of admission to the palliative care center, the rate of patients fed with a Percutan gastrostomy (PEG)/Percutan jejunostomy (PEJ)/nasogastric tube was 32.05%, and 13.21% of the patients fed total parenteral nutrition (TPN). 67.06% of the patients were discharged with oral feeding, 30.53% with PEG/PEJ/nasogastric tube and 4 (2.39%) with long-term TPN feeding methods. When the patients were divided into percentages according to their calorie consumption, we found that the hospitalization day was significantly shorter in the group consuming 0-25 percentile calories (P = 0.021) but had a significantly higher rate of mortality (%71.42) (P=0.018). In the group with 50-75 percentile calorie intake, mortality was observed significantly at the lowest rate during hospitalization, with 14 (13.59%) patients. (P=0.003). Infections (28.57%) were significantly higher in the 0-25 group (P = 0.051).

**CONCLUSIONS:** At palliative care centers, besides end-of-life management, all needs of patients should be identified. Instead of making strict calorie calculations, it is necessary to develop new nutritional goals compatible with all patients.

**KEYWORDS:** Palliative care, Nutrition Risk Screening 2002, Nutrition.

**Geliş Tarihi / Received:** 29.11.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 07.03.2024

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Nuray YILMAZ ÇAKMAK

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Dahiliye Ana Bilim Dalı, Palyatif Bakım Merkezi

**E-mail:** dr.nurayyilmaz@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 000-0002-1918-3412, 0000-0002-5445-2470, 0000-0002-9285-3195

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (30.09.2020/ E1-20-1150).

## INTRODUCTION

According to former criteria of the World Health Organization, palliative care was supposed to be provided only to terminal cancer patients. However, it is now included in the same scope with trauma, frail elderly individuals, those with a history of stroke, chronic heart failure, and Alzheimer's disease. Patients begin to be followed in palliative services from the moment they are diagnosed with cancer (1). Nutrition support is among the most important components of palliative care in terms of ethics and sociology.

Although the main purpose of palliative care is to relieve symptoms by the end of life, due to socio-cultural conditions of Turkey, it's a way for patient relatives and health professionals to feel competent in caring for patients through nutrition. Treatment methods to be used in palliative care also remain unclear (2). Malnutrition has implications for catabolic processes and inadequate nutrient consumption, as well as morbidity and mortality in chronic patients (3). Replacement treatments for palliative care patients with malnutrition are carried out taking into account the individual needs. Many questions remain to be answered, such as when palliative care patients should start feeding, when their feeding should be stopped, how their nutritional complications should be challenged, and how caregivers will adapt to their nutritional methods (4). Nutritional methods, like treatment options in palliative care, are still controversial. In this study, we aimed to determine the nutritional status, complications and optimal calorie needs of our palliative care inpatients.

## MATERIAL AND METHOD

Between January 2019 and August 2020, 250 patients hospitalized at Ankara City Hospital Palliative Care Center were consecutively included in the study. Patients' demographic data, nutritional screening levels, feeding methods, and nutritional status at discharge were evaluated retrospectively. Demographic features of the patients taken into account are age, gender, Alzheimer's Disease, dementia, Parkinson's Disease, diabetes mellitus (DM), heart failure, hypertension (HT), chronic kidney disease (CKD), hyperlipidemia (HL), documented

coronary artery diseases (CAD), stroke history, chronic liver disease, rheumatoid arthritis. The daily caloric needs of the patients are calculated according to the Harris-Benedict formula with a nutritionist (5 - 7). All patients are evaluated for appropriate nutrition from admission to palliative care. Tube feeding methods are applied for those with swallowing dysfunction. Patients with gastrointestinal tract problems or those who could not tolerate enteral feeding methods were supported with total parenteral nutrition (TPN). For each patient, the caregiver was tried to adapt to the feeding method, daily food consumption, nutritional complications and prevention of complications through consecutive pieces of training. If the patient was in a condition such as septic shock, intravenous fluid replacement was put in use instead of nutrition. The nutritional status of patients both at the time of admission to the hospital and before discharge were recorded with the Nutrition Risk Screening 2002 (NRS2002) form. Patients with a score of  $\geq 3$  according to NRS2002 score were interpreted as the malnutrition risk group (8). Body mass indexes (BMI) of the patients were calculated on admission. The range of 18–24.9 was defined as normal BMI. Enteral (oral nutrition, percutaneous gastrostomy (PEG), percutaneous jejunostomy (PEJ) or nasogastric feeding (NG)) or total parenteral nutrition (TPN) routes of the patients were recorded. The amount of calories calculated to be given to the patients was compared with the amount of calories the patients received. In-hospital all-cause mortality rates were recorded. The principles of the Helsinki Declaration were followed throughout this research.

### Ethical Committee

This Study was approved by Ankara Bilkent City Hospital Ethical 1 committee (Number: E1-20-1150, Date: 30/09/2020) institutional review board and waived the requirement for informed consent.

### Statistical Analysis

The data obtained from the Hospital Information Management Systems (HIMS) notes, and nurse, dietitian, and doctor daily evaluations were entered into IBM SPSS Statistics for Win-

dows 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Normality distributions of the data were made. Descriptive analyses were performed. Normally distributed data were compared using the Spearman correlation method.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. In the presence of two variables, an analysis of T-tests was used. In the presence of more than two variables, analysis of variance (ANOVA) was used.

## RESULTS

250 consecutive patients were included in the study. It was determined that 125 patients were female and 125 patients were male. The mean age of the patients was  $73 \pm 19.22$  years. The most common co-morbidity in the patients was HT at a rate of 53.6 % in 134 patients, cerebrovascular disease was the second most common, and cancer was the third (**Table 1**).

**Table 1:** The Basic Clinical Characteristics of the Patients.

		N	%
Gender (Female)		125	50.0
Hypertension		134	53.6
Cerebrovascular disease		99	39.6
Alzheimer/Dementia/Parkinson disease		47	18.8
Heart failure		43	17.2
Chronic renal failure		43	17.2
Diabetes mellitus		74	29.6
Coronary artery disease		66	26.4
Chronic obstructive lung disease		40	16
Liver failure		9	3.7
Rheumatoid arthritis		3	1.2
Nonsurvival		83	33.2
Body mass index	<18.5	33	13.2
	mean (23.34)	148	59.2
	min-max (15.2-70.3)	49	19.6
	30-34.99	10	4
	35-39.99	8	3.2
	>40	2	0.8
Age		73.31±14.48	
Hospitality Days		19.22±22.46	
Calculated Calories (Kcal/Day)		1463.71±215.51	
Maximum Tolerated Calories (Kcal/Day)		1030.56±322	
Percentile of Maximum Tolerated Calories (%)	0-25	7	2.8
	25-50	42	16.8
	50-75	103	41.2
	75-100	98	39.2
CRP (mg/dl) (mean, ±STD)		69.14±19.97	
Albumin (gr/dl)		3.045 ±5.38	
Protein intake (gr/kg/day)		0.98±0.3	

BMI of 59.2% (140) of patients was found to be in the normal range. While the average calorie intake of the patients was calculated as  $1463.71 \pm 21.55$  kcal/day, the number of calories that could be tolerated by the patients while lying down was determined as  $1030.54 \pm 320.54$  kcal/day. There was a significant difference between the calculated calories and the calories consumed by the patients ( $P = 0.039$ ). There was no significant difference between the calories calculated and the calories they could consume

in the diabetic individuals ( $P=0.083$ ). When the nutritional patterns were examined, it was determined that 51.6 % of the patients were orally fed at the time of admission to the palliative care center, the rate of patients fed with a PEG/PEJ/nasogastric tube was 32.0 %, and 13.2% of the patients received total TPN. Nutritional status and NRS2002 scores of the patients at the admission and discharge are given in **Table 2**.

**Table 2:** Nutritional status and NRS2002 scores of the patients at the admission and discharge.

	Admission(N)	%	Discharged(N)	%	P Value
Oral nutrition	129	51.6	112	67.06	$P=0.0063$
PEG/PEJ/NG <sup>1</sup>	78	32.05	51	30.53	$P=0.0841$
TPN <sup>2</sup>	33	13.2	4	2.39	$P=0.0038$
No Feeding	6	0.02	0	0	
NRS2002 score <sup>3</sup>	5	Min-1 Max7	3	Min1-Max6	$P=0.0136$

<sup>1</sup> PEG: Percutaneous gastrostomy; PEJ: Percutaneous jejunostomy; NG: Nasogastric feeding. <sup>2</sup>TPN: nutrition. <sup>3</sup> NRS2002 score: Nutritional risk score.

It was determined that 41.2% (103) of the patients consumed between 50%–75% of the calculated calories. When the patients were divided into percentages according to their calorie consumption, we found that the hospitalization day was significantly shorter in the 0-25 percentile calorie intake group ( $P=0.021$ ), the mortality rate (%71.42) was also significantly higher in the 0-25 group ( $P=0.018$ ), and infections (%28.57) were significantly higher in the 0-25 group ( $P=0.035$ ). In terms of CRP, albumin and protein intake no significant difference was detected between the groups. Considering that the 0-25 calorie percentage group is an unstable patient population; When patients with calorie intake percentages of 25-50, 50-75,75-100 were compared among themselves, significant difference was found between them in terms of hospitality day ( $P=0.021$ ), mortality ( $P=0,003$ ), metabolic and infectious complications (**Table3**). Mortality during the hospitalization period was observed in 14 (%13.59) patients at least in the 50-75 group.

**Table 3:** Comparison of the patients' maximum tolerated calories percentage and demographic data.

Percentile of Maximum Tolerated Calories (%)	0-25	25-50	50-75	75-100	P Value
Hospitality day (mean ± SD)	10.14±3.05	16.52±2.05	18.55±1.33	21.73±3.20	$P=0.021$
Protein nutrition (gr/kg/day) (mean ± SD)	0.6±0.2	0.96±1.4	1.02±1.01	1.04±1.00	$P=0.096$
Albumin(gr/dl)	3.18±1.3	2.99±0.85	3.14±0.61	3.01±0.2	$P=0.070$
CRP (mg/dl)	64.80±35	94.46±15.90	63.07±7.83	59.96±9.9	$P=0.063$
Infectious complications (N (%))	2(%28.57)	7(%16.66)	14(%13.59)	10(%10.20)	$P=0.051$
Metabolic complications N (%)	3(%42.85)	15(%35.71)	33(%32.03)	28(%26.53)	$P=0.057$
Nonsurvival	5(%71.42)	7(%16.66)	14(%13.59)	25(%26.53)	$P=0.003$

CRP: C-reactive protein

Mortality was observed in 83 (33.2%) patients during hospitalization. It was found that the mortality rates of patients fed with TPN at admission to the palliative care center were sta-

tistically higher than those of patients fed with other types of nutrition ( $P=0.0007$ ). No significant difference was observed between the calories calculated in the mortality group and the calories that the patients could consume ( $P=0.079$ ). Nutrition percentages at the time of discharge were transferred to home health units or nursing homes with oral nutrition in 67.06% of patients, feeding with PEG/PEJ/nasogastric tube in 30.53% of patients, and long-term TPN in 4 (%2.39) patients. Mortality was observed during hospitalization in the palliative care center in 83 patients (33.33%). It was determined that 13.03% the patients who received TPN. Mortality was observed to be significantly higher in patients who were fed with TPN at admission to the palliative care center ( $P=0,002$ ). No significant difference was observed between the calories calculated in the mortality group and the calories that the patients could consume ( $P=0,059$ ). Nutrition percentages at the time of discharge were transferred to home health units or nursing homes with oral nutrition in 67.06% of patients, feeding with PEG/PEJ/nasogastric tube in 30,53% of patients, and long-term TPN in %2 patients.

## DISCUSSION

All over the world, life expectancy is increasing day by day. Thus, the elderly population with high co-morbidity is increasing day by day in Turkey as well as all over the world. Palliative care centers, which can provide the best service to these patients and their relatives who provide care, are now recognized as necessary in Turkey. Although the primary purpose of palliative care centers is pain palliation, considering the socio-cultural habits of Turkey, ignoring the nutritional needs of the patients creates a psychological burden on the patients, their relatives, and health professionals. According to our research, there are a very limited number of studies in Turkey where nutritional assessments were discussed in palliative care.

In this study, the mean age was found to be 73 years. The mean palliative performance score of the patients was 40. According to a study conducted by palliative care centers, the average was 74 in a study comparing non-cancer and cancer patients. As shown in our study,

the need for palliative care for elderly patients is increasing (9). In the current study, the mean hospitalization time was 19.2 days, and in a retrospective study conducted in Turkey, the mean hospitalization day was found to be approximately similar to 15.4 days (10).

Essential hypertension was observed as the most common co-morbidity in hospitalizations. It was also observed in patients followed up in our palliative care center. The major reason requiring hospitalization was determined as a cerebrovascular disease. Cancer was recorded as the second most common reason for hospitalization. A mortality rate of 33% was found in patients who were hospitalized in our palliative care center. In Turkey, Miniksar et al. found that cerebrovascular disease is the second most common comorbidity with Alzheimer's and cancer (10).

Malnutrition is one of the important factors prolonging the length of hospital stay. Many tests are applied to recognize malnutrition and create a treatment plan in hospitalized patients. One study has shown that 95.8% of patients hospitalized in a palliative care center are at risk of malnutrition (11). Malnutrition screening and monitoring are done with many scores around the world, but none of them is the gold standard method. Since all hospitalized patients are at risk of nutritional deficiencies, screening is recommended for all patients. One of the important factors prolonging the length of stay of hospitalized elderly patients is the high probability of nutritional deficiency in nutritional screening (8, 12, 13). The NRS2002 score is accredited in Turkey (14). In this study the median NRS2002 score was determined as 5 at the first admission of the patients who came to our palliative care center. The median NRS2002 score at discharge was 3. There was a significant difference between them. Investigating the clinical features of palliative care patients, Yuruyen et al. found that the average NRS2002 score was 3 (15). In the current study, the caloric needs of the patients were not interfered with in our palliative care center due to their critical clinical conditions in the last days. We did not receive their evaluations, maybe we have mortality rates due to significant changes in the NRS2002

scores. According to the European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) guidelines, the provision of nutrition in the patient group with many comorbidities should be considered as multiple factors. In the guidelines, it is recommended to ensure optimal food consumption by observing the patients instead of health professionals making strict rules. Based on the daily caloric needs of the patients followed up in our palliative care center, it is aimed to provide carbohydrate, protein, fat, essential amino acid, vitamin, and mineral balances by considering their accompanying co-morbidities and laboratory findings (16). It has been shown that meeting adequate nutritional needs is effective in increasing the quality of life in elderly individuals and in preventing depression (17). Even when our patients' daily needs were calculated (18), it was observed that most of the patients could tolerate only 50%–75% of that. At the same time, no significant difference was observed in the percentages of nutrition in the group with cancer and mortality compared to the other patient groups. Although there are no targets set for palliative care, intensive care nutrition recommendations are similar to starting with 70% of the already calculated calories. Instead of making strict calorie calculations for nutrition in palliative care centers, it may be a more accurate target to provide calories that will meet the optimal expectation of the patients and their relatives (19). Tube feeding is recommended in cases where the swallowing reflex is lost, especially in cerebrovascular patients. In the study of Klek et al., the most common morbidity observed in patients receiving enteral nutrition at home was cerebrovascular disease (20).

In palliative care patients, feeding with TPN at home is still a controversial issue in developed countries due to the necessity of close follow-up, as well as the complications that may disrupt the comfort of the patient, such as catheter infection, sepsis, and catheter thrombosis, as well as pain and agitation, which can reach 42% (21). It was seen that the most common indication for TPN in inpatients who received TPN was that they could not consume calories orally because of gastrointestinal lumen pathologies. Electrolyte disturbances are the most common complication, followed by catheter-related sepsis.

While four of the cancer patients in our palliative care center received inpatient TPN due to intestinal failure, they were discharged with home TPN at their own request because there was no withdrawal withholding, they had a life expectancy of more than 2–3 months, and their relatives or caregivers were physicians. One of the patients was admitted back to our palliative care center because they felt agitated during TPN follow-up at home.

The limitations of this study were that, since it was evaluated retrospectively, it was not possible to investigate the sense of competence of nutrition on the patients' relatives and caregivers. Prospective studies are needed to evaluate nutritional goals in palliative care as well as their impact on patients, healthcare professionals, and caregivers.

Instead of making strict calorie calculations for nutrition in palliative care centers, it may be a more accurate target to provide calories that will meet the optimal tolerance of patients.

## REFERENCES

1. Who, "WHO Definition Of Palliative Care" [Internet]. Available: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> (Erişim tarihi: 08-09-2023).
2. Cotogni P, Stragliotto S, Ossola M, Collo A, Riso S. The Role of Nutritional Support for Cancer Patients in Palliative Care. *Nutrients*. 2021;13(2):1–16.
3. Forouzanfar MH, Alexander L, Bachman VF, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2015;386(10010):2287–323
4. Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early specialty palliative care-translating data in oncology into practice. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2347–2351.
5. Bottà G, Binelli G, Agostoni C, et al. Evaluating human basal metabolism: the erroneous and misleading use of so-called "prediction equations". *Int J Food Sci Nutr*. 2020;71(2):249–255.
6. Bendavid I, Lobo DN, Barazzoni R, et al. The centenary of the Harris–Benedict equations: How to assess energy requirements best? Recommendations from the ESPEN expert group. *Clinical Nutrition*. 2021;40(3):690–701.
7. Bowes HM, Burdon CA, Taylor NAS. The scaling of human basal and resting metabolic rates. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(1):193–208.

- 8.** Kondrup J, Ramussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321–36.
- 9.** Huang LH, Lin LS, Wang CL, et al. Palliative Care Consultation Services on Terminally Ill Cancer Patients and Non-Cancer Patients: Trend Analysis from a 9-Year-Long Observational Study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18).
- 10.** Miniksar Ö, Palyatif Bakım Ünitemizde Yatan Hastaların Retrospektif Analizi journal of contemporary medicine. *Medicine AAJ of C.* 2020.10(3)429- 33.
- 11.** Zengin H, Taşçı İ. Factors Influencing The Length Of Stay in The Palliative Care Unit in Patients Discharged Home: Results From A Tertiary Hospital in Turkey. *Turk J Med Sci.* 2021;51(5):2420–6.
- 12.** Dos Santos HAV, Leandro-Merhi VA. Can the Nutritional Risk Screening (NRS-2002) predict unfavorable clinical outcome in hospitalized elderly patients? *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(5):1165–9.
- 13.** Luca S, Niels H, Ballmer PE, Maya R, Reinhard I. NRS-2002 components, nutritional score and severity of disease score, and their association with hospital length of stay and mortality. *Swiss Med Wkly.* 2021;151(27):20517.
- 14.** Bolayır B, Halil MG. Hospitalize hastalarda nutrisyonel değerlendirme methodu NRS-2002'nin geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. *Tıpta uzmanlık tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Hacettepe Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2014.*
- 15.** Yürüyen M., Özbaş Tevetoğlu, I., Tekmen Y., Polat Ö., Arslan İ., Okuturlar Y. "Palyatif Bakım Hastalarında Klinik Özellikler ve Prognostik Faktörler". *Konuralp Medical Journal.* 2018;(10):74-80.
- 16.** Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, T, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr.* 2018;37(1):336–53.
- 17.** Efendioglu EM, Cigiloglu A, Turkbeyler IH. Malnutrition and Depressive Symptoms in Elderly Palliative Care Patients. *J Palliat Care.* 2022;37(4):503-509.
- 18.** Bowes HM, Burdon CA, Taylor NAS. The scaling of human basal and resting metabolic rates. *Eur J Appl Physiol.* 202;121(1):193–208.
- 19.** Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48–79.
- 20.** Klek S, Pawlowska D, Dziwiszek G, et al. The Evolution Of Home Enteral Nutrition (Hen) In Poland During Five Years After Implementation: A Multicentre Study. *Nutr Hosp.* 2015;32(1):196–201.
- 21.** Shafiekhani M, Nikoupour H, Mirjalili M. The experience and outcomes of multidisciplinary clinical pharmacist-led parenteral nutrition service for individuals with intestinal failure in a center without home parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(6).



# COVID 19 PANDEMİSİNDE PLASENTA İNVAZYON ANOMALİSİ OLAN GEBEYE UTERUS KORUYUCU YAKLAŞIM

## UTERUS PROTECTING APPROACH TO THE PREGNANCY WITH PLACENTAL INVASION ANOMALY IN COVID 19 PANDEMICS

Ceyda KARADAĞ, Özer BİRGE, Mehmet Sait BAKIR, Ünzile KORKMAZ, Tayup ŞİMŞEK

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı,  
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

### ÖZET

Plasenta akreata spektrum bozukluğu (PAS) içinde yer alan plasenta akreata, inkreata ve perkreata insidansı, dünya çapında artan sezaryenle doğum oranlarına bağlı olarak artmaktadır. Primigravid gebelerde PAS insidansı %0.01 iken, uterus cerrahisi ve çok sayıda küretaj geçiren olgularda bu insidans belirgin olarak daha yüksektir. Bu invazyon anomalileri yaşamı tehdit eden kanama ve buna bağlı masif kan tansfüzyonu nedeniyle annede morbidite ve mortaliteye neden olmakta ve acil histerektomi nedeniyle doğurganlık kaybına sebep olmaktadır. Covid 19 pandemisi ile mücadele edilen bu günlerde, PAS tanısı konulan olgulara konservatif yaklaşım oldukça büyük önem arz etmektedir. Bu olgu sunumunda, Covid 19 pandemisi döneminde konservatif cerrahi yöntemin tercih edildiği bir plasenta inkreata hastası tanımlanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Covid 19, Plasenta invazyon anomalileri, Konservatif yaklaşım.

### ABSTRACT

The incidence of placenta accreta, increta, and percreta, collectively called placenta accreta spectrum (PAS) disorders has been rising in the world due to the rise in the incidence of cesarean delivery. While the incidence of PAS disorders is 0.01% in primigravid pregnant women, its incidence increases significantly in women who have undergone numerous uterine surgeries and curettages. These invasion anomalies lead to maternal morbidity and mortality due to life threatening hemorrhage and related massive blood transfusion and cause fertility loss due to emergency hysterectomies. Conservative approach to these cases is extremely important in these days of struggle with the COVID 19 pandemic. This case report aims to describe the conservative surgical management of a placenta increta case during the Covid 19 pandemic.

**KEYWORDS:** Covid-19, Operative surgical procedures, Placenta Accreta.

**Geliş Tarihi / Received:** 17.11.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 26.05.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm. Dr. Özer BİRGE

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

**E-mail:** ozbirge@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-9557-0932, 0000-0002-1939-3743, 0000-0002-9773-4339, 0000-0002-8596-5842, 0000-0003-1088-3970

## GİRİŞ

Plasenta akreata spektrum bozukluğu (PAS) içinde yer alan plasenta akreata, inkreata ve perkreata insidansı, dünya çapında artan sezaryenle doğum oranlarına koşut olarak artmaktadır (1,2). Dolayısıyla, her geçen gün, plasenta invazyon anomalilerinin getirdiği komplikasyonlarla karşılaşma olasılığı bulunmaktadır. Bu olgulara olabildiğince konservatif yaklaşmak, postoperatif komplikasyon riskini azaltacağı ve hastanede yatış süresini kısaltacağı için COVID 19 pandemisi ile mücadele verilen bu günlerde son derece önem arz etmektedir. Bu olgu sunumunda, Covid 19 pandemisi döneminde konservatif cerrahi yöntemin tercih edildiği bir plasenta inkreata hastası tanımlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Kırk iki yaşında, gravida 2, parite 1, 39 haftalık gebeliği olan kadın hasta, su gelişi şikayeti ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurdu. Hastanın öyküsünden daha önce bir kez fetal distress nedeniyle sezaryenle canlı doğum yaptığı, halen yaşamakta olduğu ve şu anki gebeliğinin takipsiz olduğu öğrenildi. Hastaya yapılan spekulum muayenesinde amnion sıvısı gelişi saptanmadı. Bunun üzerine yapılan vajinal muayenede servikal dilatasyon belirlenmedi. Hastanın ultrasonografi muayenesinde ise biyometriye göre 39 hafta ile uyumlu olan (biparietal çap, 39 hafta; abdominal çevre, 31 hafta 5 gün ve femur uzunluğu, 39 hafta 2 gün ile uyumlu) tek canlı fetus gözlemlendi. Ayrıca, fetusta, yaklaşık 76\*64 mm boyutlarında ve içerisinde karaciğer dokusu bulunan omfalosel kesesi saptanmıştı. Bundan başka, plasentanın uterus arka duvarına yerleşmiş olduğu görüldü. Kardiyotokografide fetal kalp atımları normal aralıkta izlenmişti, ancak düzenli aralıklarla uterus kontraksiyonları mevcuttu. Çalışma merkezlerindeki perinatoloji uzmanları tarafından da değerlendirilen olguya, uterus kontraksiyonları dolayısıyla sezaryenle doğum kararı verildi ve bunun üzerine çocuk cerrahisi uzmanları fetusun durumundan haberdar edildi. Hasta ve eşi, olası cerrahi komplikasyonlar ve morbiditeler ile ilgili olarak bilgilendirildi ve bu bilgilendirme ile ilişkili yazılı onam alındı. Sezaryen sırasında Kerr insizyonla, 3200 gram tek canlı fetüs omfalosel kesesi ile doğurtul-

duktan sonra plasenta çıkarılırken uterin sağ alt segmente invaze olduğu tespit edildi ve jinekolojik onkoloji ekibi de sezaryene davet edildi. Hastanın kanaması olması üzerine uterotonik ajanlar uygulandı. Uterus duvarına yapışık plasenta dokuları dikkatlice çıkartıldıktan sonra plasenta yatağı no:1 Vicryl®(Polyglactin 910) ile sütüre edildi. Ardından, uterus kavitesine Bakri® balon yerleştirildi ve 500 cc ılık serum fizyolojik ile şişirildi; iki ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Aktif uterin kanama izlenmesi üzerine önce uterin insizyon onarıldı, ardından batına bir adet dren konularak batın katları kapatıldı. Postoperatif takiplerinde vital bulguları normal seyreden ve hemoglobin düşüşü saptanmayan olgunun Bakri® balonu postpartum 24. saatte, batına konulan dreni ise postpartum 36. Saatte çıkarıldı. Postoperatif 4. günde ise hasta şifa ile taburcu edildi. Hastadan preoperatif covid PCR testi alınmıştır; ancak acil sezaryen kararı nedeniyle test sonucunun negatif olduğu operasyon sonrası öğrenilmiştir.

## TARTIŞMA

Plasenta invazyon anomalilerinin insidansı artan sezaryen oranlarının artması ile doğru orantılı olarak artmakta olup Amerika Birleşik Devletleri'nde 1/200-400 doğum oranında ve Birleşik Krallık'ta 1/800 doğum oranında görülür (3). Geçirilmiş sezaryen öyküsü olmayan primigravid gebelerde PAS insidansı %0.01 olarak bildirilmiştir. PAS için risk faktörleri; geçirilmiş uterus cerrahisi, geçirilmiş küretaj, multiparite ve plasentanın elle çıkarılması olarak sıralanabilir. Bununla birlikte; hayatı tehdit eden kanama ve masif kan transfüzyonu nedeniyle maternal morbidite ve hatta mortaliteye, ayrıca yapılan acil histerektomiler nedeniyle fertilitite kaybına da sebep olmaktadır (4). İnvazyon anomalilerinin antenatal tanısının takiplerde önceden konulması, preoperatif hazırlıkların tamamlanması ve multidisipliner cerrahi yaklaşım uygulanabilirliği açısından son derece önemlidir. Önceden tanı almış bir olgu, acil karşılaşılan bir olguya göre daha az kan kaybına, daha az kan transfüzyonuna ve dolayısıyla daha az morbiditeye maruz kalmaktadır (5). Plasenta akreata spektrumu için dört tip konservatif tedavi tanımlanmıştır: ektirpatif tedavi, ekspektan yaklaşım veya plasentayı yerinde bırakma, plasenta ile birlikte

kısmi uterin rezeksiyon, üçlü-P prosedürü olup; bu prosedürlerin her biri için, retrospektif vaka serilerinden elde edilen verilerin kanıt düzeyleri düşüktür (6). Sunulan olgudaki plasenta invazyon anomalisi, sezaryen öncesi tanı almamıştı. Hastanın ilk başvurusu sonrası geçirilmiş sezaryen öyküsünün olması ve kontraksiyonların varlığı nedeniyle sezaryen kararı verilmiş olup plasenta invazyon anomalisi intraoperatif tanı almıştı. Buna rağmen, çalışma merkezindeki perinatoloji ve jinekolojik onkolojisi uzmanlarının multidisipliner yaklaşımı sayesinde hastaya histerektomi uygulanmadı; uterus duvarına yapışık plasenta dokuları elle çıkarıldı ve çıkarılan dokuların bulunduğu uterus duvarı sütüre edilerek desteklendi. Balon uygulaması da plasantanın çıkarıldığı uterus duvarına baskı oluşturarak postoperatif dönemdeki olası kanama riskini en aza indirdi. Uygulanabilir olduğunda, konservatif cerrahi yaklaşım, hem morbiditeyi hem peripartum histerektomi ile ilişkili komplikasyonları (kan kaybı, kan transfüzyonu, mesane ve üreter yaralanması) azaltmaktadır (7). Uterusun korunması; kısa dönemde kan kaybı, kan transfüzyonu, enfeksiyon riski, pelvik organ yaralanması ve dissemine intravasküler koagülopati gibi komplikasyonların yanı sıra maternal mortaliteyi de azaltmaktadır. Bununla birlikte; uzun dönemde fertilitite kaybına bağlı yaşanabilen psikolojik sorunların da oluşmasını engellemektedir (8, 9). Bu olguda, radikal cerrahi yaklaşımın yoğun bakım gereksinimi oluşmasına ve hastanın Corona virüs ile enfekte olma riskinin artmasına sebep olabileceği düşünüldüğü için koruyucu cerrahi yaklaşım tercih edilmiştir. Ayrıca, Covid 19 pandemisi ile mücadele edilen bu dönemde, sağlık çalışanlarının yarı zamanlı çalışması sebebiyle gereken yoğun bakım konusunda yaşanabilecek aksaklıklar da göz önünde bulundurularak koruyucu tedavi yaklaşımı benimsenmiştir. Sonuç olarak; Covid 19, gebelik sırasında karşılaşılabilecek diğer enfeksiyon ajanlarından farklı bir klinik tabloya sebep olmasa da, bağışıklık ve kardiyopulmoner sistemlerindeki fizyolojik değişiklikler nedeniyle hamile kadınların viral solunum yolu enfeksiyonu kapma ve şiddetli pnömoni geliştirme riskinin arttığı bilinmektedir (10) ve oluşabilecek bulaş riskini azaltmak ve en az girişimsel işlemlerle tedaviyi tamamlamak açısından koruyucu yaklaşım en doğru seçenek gibi görünmektedir.

## TEŞEKKÜR

Olgunun cerrahi tedavisinde ekip çalışmasının ne kadar önemli olduğunu gösteren ve emeği geçen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathane personeline teşekkürlerimizi sunarız.

## KAYNAKLAR

1. Fox KA, Shamshirsaz AA, Carusi D, et al. Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(6): 755-60.
2. Solheim KN, Esakoff TF, Little SE, et al. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(11):1341-6.
3. Kean L. Antepartum Haemorrhage. In: Luesley DM, Kilby MD, Eds. *Obstetrics & Gynaecology: An Evidence Based text for the MRCOG.* 3rd ed. Boca Raton: Taylor and Francis, 2016;(3): 345-59.
4. Sheikh SM, Khair H. Conservative management of placenta accrete. *Isra Med J.* 2012;4:35-8.
5. Tikkanen M, Paavonen J, Loukovaara M, Stefanovic V. Antenatal diagnosis of placenta accreta leads to reduced blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90(10):1140-6.
6. Sentilhes L, Kayem G, Silver R.M. Conservative Management of Placenta Accreta Spectrum. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(4):783-94.
7. Silver RM, Kayem G, Sentilhes L. *Placenta Accreta syndrome.* Boca Raton: Taylor and Francis 2017.
8. Hunt JC. Conservative management of placenta accreta in a multiparous woman. *J Pregnancy.* 2010;(9):329618.
9. Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1): 292-7.
10. Juan J, Gil M.M, Rong Z, et al. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):15-27.

## COVID-19 VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

### COVID-19 AND EFFECTS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Fatma Yekta ÜRKMEZ<sup>1</sup>, Esra POLAT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

<sup>2</sup>Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

#### ÖZET

2019 yılının sonunda çıkan ve global bir pandemi haline gelen Coronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) sadece solunum sistemini tutan bir hastalık olmayıp diğer sistemleri de etkilemektedir. Bunun en önemli nedeni virüsün, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüne bağlanabilme özelliğidir. Kardiyovasküler sistem COVID-19'dan doğrudan veya dolaylı yollarla etkilenen sistemlerin başlıcalarından biridir. Hastalar respiratuar semptomlardan bağımsız olarak göğüs ağrısı, çarpıntı gibi şikayetlerle hastaneye başvurarak COVID-19 tanısı alabilmektedir. Ayrıca COVID-19 seyriinde aritmi, akut koroner sendrom, myokardit, kalp yetmezliği gibi kardiyolojik; venöz tromboemboli gibi vasküler etki paternleri de görülebilmektedir. COVID-19 seyrine kardiyovasküler sistem tutulumu eşlik ettiğinde genellikle daha kötü sonuçlanımlarla karşılaşmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile kardiyovasküler sistem ilişkisinin bir diğer açısı da alta yatan kardiyovasküler sistem hastalıklarının COVID-19 prognozunu olumsuz yönde etkilemesidir. Alta yatan hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği gibi durumlar varlığında hastaların COVID-19'dan etkilenimi çok daha kötü sonuçlanmaktadır. Ne yazık ki bu kardiyovasküler sistem etkileniminin COVID-19'un ardından devam eden "Uzamış COVID-19" döneminde de izlendiği bildirilmektedir. Uzamış COVID-19 vakalarında semptom ve bulguların sıklığı ve süresi değişkenlik göstermektedir. Yaygın olarak izlenmesi ve uzun sürmesi nedeniyle uzamış COVID-19 endişe verici olarak nitelendirilmektedir. Bunların yanı sıra mRNA aşılmasının kullanıma girmesinin ardından, özellikle genç erkeklerde aile ile ilişkili myokardit ve perikardit vakalarında artış saptanmıştır. Ancak bu artışın hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan myokardit ve perikardit vakalarına göre oldukça düşük bir oranda olup mortalite açısından ise çok daha güvenli olduğu tespit edilmiştir. Bu derlemede, COVID-19'un ve COVID-19 aşılmasının kardiyovasküler sistem üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi ve bu hastaların takibini yapan klinisyenlere bütüncül bir bakış açısının sunulması hedeflenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** SARS-CoV-2, Uzamış COVID-19, Kardiyovasküler sistem, mRNA aşılıarı, Myokardit.

#### ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), which emerged at the end of 2019 and became a global pandemic, is not only a respiratory disease, but also affects other systems. The most important reason for this is the ability of the virus to bind to the angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) receptor. The cardiovascular system is one of the main systems that are directly or indirectly affected by COVID-19. Regardless of respiratory symptoms, patients can be diagnosed with COVID-19 by applying to the hospital with complaints such as chest pain and palpitation. Also in the course of COVID-19 cardiological such as arrhythmia, acute coronary syndrome, myocarditis, heart failure; vascular effect patterns such as venous thromboembolism may also be seen. Worse outcomes are generally encountered when cardiovascular system involvement accompanies the course of COVID-19. Another aspect of the relationship between SARS-CoV-2 infection and the cardiovascular system is that the underlying cardiovascular system diseases adversely affect the prognosis of COVID-19. In the presence of conditions such as underlying hypertension, coronary artery disease, and heart failure, patients' exposure to COVID-19 results much worse. Unfortunately, it is reported that this cardiovascular system involvement is also observed in the "Prolonged COVID-19" period, which continues after the COVID-19. The frequency and duration of symptoms and signs vary in prolonged cases of COVID-19. Prolonged COVID-19 is characterized as alarming because of its widespread monitoring and long duration. In addition, after the introduction of mRNA vaccines, there has been an increase in vaccine-related myocarditis and pericarditis cases, especially in young men. However, this increase is at a very low rate compared to myocarditis and pericarditis cases due to the disease, and it has been determined that it is much safer in terms of mortality. In this review, it is aimed to evaluate the effect of COVID-19 and COVID-19 vaccines on the cardiovascular system and to present a holistic perspective to the clinicians who follow these patients.

**KEYWORDS:** SARS-CoV-2, Prolonged COVID-19, Cardiovascular system, mRNA vaccines, Myocarditis.

**Geliş Tarihi / Received:** 08.04.2022

**Kabul Tarihi / Accepted:** 26.06.2022

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm. Dr. Fatma Yekta ÜRKMEZ

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

**E-mail:** fatmayektaurkmez@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-5438-4623, 0000-0002-2330-2816

## GİRİŞ

2019 yılının sonlarına doğru Çin'de ortaya çıkan yeni bir virüs olan SARS-CoV-2, Coronavirüs Hastalığı 2019'a (COVID-19) neden olmuş ve kısa sürede hızlı bir yayılım göstermiştir (1). 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu durum "pandemi" olarak ilan edilmiştir (2). COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren ülkemizde 14.5 milyonun üzerinde kişi bu virüs ile enfekte olmuş ve 97 binden fazlası hayatını kaybetmiştir (3).

## GENEL BİLGİLER

SARS-CoV-2 asıl olarak respiratuvar sistemde hastalık oluşturmakla birlikte vücutta kardiyovasküler sistem başta olmak üzere pek çok bölgeyi de etkilemektedir (4). Bunun en önemli nedeni ise virüsün, anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (angiotensin converting enzyme 2- ACE2) reseptörüne bağlanabilme özelliğidir (5). ACE2, esas olarak respiratuvar mukoza ve alveol hücrelerinde bulunmakla birlikte kardiyovasküler sistem (KVS), gastrointestinal sistem, sinir sistemi, ürogenital sistem dahil olmak üzere pek çok bölgede mevcuttur (5 - 8). KVS özelinde bakıldığında ise kardiyak endotel hücreleri, myokardiyal damarların düz kas hücreleri, kardiyak myositlerde ACE2 ekspresyonu mevcuttur (9, 10).

SARS-CoV-2, KVS tutulumunu birden fazla yolak ile direkt veya indirekt olarak gerçekleştirebilmektedir. Virüsün kardiyovasküler dokularda bulunan ACE2 reseptörlerine tutunması ile direkt hasar oluşturması bu mekanizmaların ilki olarak tanımlanabilir. Bunun haricinde artmış sitokin aktivitesi ve sistemik enflamasyona bağlı olarak vasküler plak stabilizasyonunda bozulma, katabolik sürece bağlı olarak kardiyak yükte artış ve hipoksik hasar oluşumu, hücre içine kalsiyum girişiyle kardiyak myosit apoptozu oluşumu şeklinde zincirleme yolaklarla da KVS tutulumu oluşmaktadır (11 - 15). Stres kardiyomyopatisi, iskemik hasara sekonder olarak kardiyak mikrovasküler disfonksiyon gelişimi, küçük damar vaskülitleri, endotelit, koroner arter hastalıkları veya sistemik inflamatuvar yanıtı sekonder olarak da SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında kardiyovasküler hasar gelişmektedir (12, 16 - 20).

COVID-19 seyrinde anjiotensin II seviyesinin artışı, KVS hasarı oluşturan diğer bir yolaktır (21). Anjiotensin II; vazokonstriktör, proinflamatuvar

bir mediatördür ve kapiller sistemde hasara neden olabilir. ACE2, anjiotensin II'yi vazodilatör bir etkisi de olan anjiotensine dönüştürmektedir. ACE2 bu dönüşüm sayesinde KVS'yi koruyan bir etki göstermektedir. Ancak SARS-CoV-2 virüsünün girişiyle beraber ACE2 azalmakta, buna bağlı olarak anjiotensin II seviyesi artmaktadır (21).

COVID-19'un KVS tutulumu çok çeşitli klinik tablolarla seyredilmektedir. Göğüs ağrısı, çarpıntı ve disritmi gibi daha hafif şikayet ve bulguların yanı sıra myokardit, kalp yetmezliği veya myokard infarktüsü gibi daha ağır tablolar da oluşabilmekte hatta hastalık nihayetinde ölüm ile sonlanabilmektedir. COVID-19 sırasında ortaya çıkan kardiyak durumlardan bölümler içinde ayrıntılı bir şekilde bahsedilecektir.

### Göğüs Ağrısı, Çarpıntı ve Aritmi

Göğüs ağrısı COVID-19'da başlangıç şikayetleri içerisinde yer alabilmekte olup yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanan hastaların %2'sinin göğüs ağrısı ile hastaneye başvurduğu bildirilmiştir (22). Bu nedenle sadece respiratuvar semptomları olan hastaların değil, kardiyak şikayetlere sahip kişilerin de COVID-19 açısından değerlendirilmesi önemlidir.

COVID-19 seyrinde aritmi yaklaşık %7.4- 16.8 oranında izlenmekte olup hipoksi, metabolik düzensizlik veya inflamatuvar stres tarafından tetiklenebilmektedir (14, 23 - 25). Aritmilerin odakları incelendiğinde; atrial aritmilerin, ventriküler aritmilerden daha fazla olduğu raporlanmıştır (26). 4000'den fazla hastanın değerlendirildiği bir çalışmada atrial ve ventriküler aritmilerin oranları sırasıyla %81.8 ve %20.7 olarak saptanmıştır (27).

Kardiyak aritmiler genellikle taşiaritmi şeklinde görülmekte olup bradiaritmiler daha az sıklıkta izlenmektedir ve yaklaşık %22.6 oranında görülebilmektedir (27). En sık görülen taşiaritmi atrial fibrilasyon olup en sık görülen bradiaritmiler ise sinüs bradikardisi ve tam kalp bloğudur (26).

Yapılan çalışmalar; aritmi varlığının hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Pandeminin çok erken dönemlerinde Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen vakalarda %44.4 oranında aritmi varken yoğun bakım dışında takip edilen hastalarda %6.9 oranında tespit

edilmiştir ( $p<0.001$ ) (23). Başka bir çalışmada ise mekanik ventilasyondaki hastalarda %18.5 aritmi izlenirken mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalarda %1.9 aritmi raporlanmıştır (24). Geniş çaplı olarak düzenlenen araştırma ve derlemelerde yoğun bakımda takip edilenlerde 10 kat fazla aritmi izlendiği ve COVID-19 seyrinde aritmi gelişen vakaların mortalitesinin %20.3 olduğu bildirilmiştir (25, 28).

COVID-19 tanısı ile takipli olan hastalarda artimiyle birlikte troponin yüksekliğinin görülmesi durumunda akut myokardit ve akut koroner sendrom gibi tanıların düşünülmesi ve ayrıca tanısının yapılmasında fayda vardır (14). Troponin yüksekliğinin eşlik ettiği durumlarda mortalitenin daha yüksek olduğu akıld tutularak bu hastalara ayrıca önem gösterilmelidir (29).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda çarpıntı %7.3 oranında izlenebilmekte olup başlangıç semptomları arasında tespit edilebilmektedir (30). Bu bilgi ışığında; sadece çarpıntı şikayeti olan hastaların bile COVID-19 açısından tetkik edilmesi hastalığın tespiti ve toplumsal bulaşın önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

### **Kalp Yetmezliği**

COVID-19 seyrinde kalp yetmezliği %23 civarında gelişebilmektedir. COVID-19 hastaları ile yapılan çeşitli çalışmalarda sağ kalan hasta grubunda %3-12 oranında kalp yetmezliği gelişirken, mortalite ile sonuçlanan hasta grubunda ise %49-52 oranında kalp yetmezliği bildirilmiştir (15, 31). Özellikle altta yatan kardiyovasküler hastalık veya hipertansiyon varlığında kalp yetmezliği gelişimi yaklaşık 1.8 kat artmaktadır (31).

Altta yatan kalp yetmezliği tanısının olması COVID-19 gelişen hastalarda akut dekompanzasyona neden olabilmekte ve %50 oranında mortalite ile sonuçlanabilmektedir (32, 33). New York'ta yapılan geniş çaplı bir çalışmada kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda yoğun bakıma yatış oranı, entübasyon ihtiyacı ve mortalite oranlarının kalp yetmezliği öyküsü olmayan hasta grubundan yüksek olduğu raporlanmıştır ( $p<0.001$ ). Aynı çalışmada bilinen kalp yetmezliği tanısı olan hastalarda hipertansiyon, koroner arter hastalığı, dislipidemi, diabetes mellitus, obezite, akciğer hastalığı oranlarının tamamının da kalp yetmezliği olmayanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ) (34). Kalp

yetmezliğine eşlik eden komorbid durumların fazla olması, bu hastalarda olumsuz sonuçların daha yüksek oranda olmasını desteklemektedir.

### **Akut Kardiyak Hasar, Myokard Hasarı, Myokardit**

Myokard hasarı ve myokardit; yüksek duyarlıklı kardiyak troponin (high-sensitivity cardiac troponin I- hs-cTnI) seviyelerinde yükselme veya myokardiyal enflamasyonla ilişkili olarak elektrokardiyografi (EKG) veya ekokardiyografide (EKO) yeni oluşan değişiklikler ile karakterizedir (35).

COVID-19 takibinde myokard hasarı %7.2-27.8 oranında tespit edilmiş olup hastalık şiddetiyle birlikte myokard hasarının da arttığı izlenmektedir (15, 23, 29, 36). COVID-19 pnömonisi izlemi sırasında; yoğun bakım dışındaki servislerde takip edilen hastalarda myokard hasarı oranı %2-4 olarak bildirilirken, bu değer yoğun bakımdaki hastalarda %22-31'e yüksekliği raporlanmıştır (23,36). COVID-19 seyrinde myokardit gelişmesi %7'ye varan oranlarda mortaliteye neden olabilmektedir (37, 38).

COVID-19 seyrinde myokard hasarı gelişimi ile mortalite korelasyon göstermektedir. Guo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %27.8'inde myokard hasarı geliştiği saptanmıştır. Troponin seviyesi normal ve yüksek olan hastalarda mortalite sırasıyla %8.9 ve %59.6 olarak bildirilmiştir (29). Başka bir çalışmada ise myokard hasarı gelişmeyen hastaların %4.5'i mortal seyrederken myokard hasarı gelişen hasta grubunda mortalite oranı %51.2 olarak raporlanmış ve mortaliteyle ilişkili bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (39). COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden hastaların %46'sında troponin seviyesinin %99 persentil'in üzerinde iken sağ kalan hastalarda sadece %1 oranında troponin yüksekliği izlenmektedir (15). Ayrıca hastanede yatış süresince yapılan takiplerde, sağ kalan hastaların troponin seviyesinde anlamlı bir farklılık izlenmezken, ölüm ile sonuçlanan vakalarda troponin değerlerinde progresif bir artış tespit edilmiştir (15).

COVID-19 seyrinde troponin yüksekliğinin mortalite ve olumsuz sonlanımla ilişkili olmasının yanı sıra nonkardiyovasküler komplikasyonlarla da ilişkisi gösterilmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada troponin yüksekliği olan hastalarda sepsis ( $p=0.03$ ), akut böbrek yetmezliği ( $p<0.001$ ), multiorgan yetmezliği ( $p=0.003$ ),

pulmoner emboli ( $p=0.04$ ), deliryum ( $p=0.02$ ), majör kanamalar ( $p=0.008$ ) gibi komplikasyonların daha fazla olduğu raporlanmıştır (40).

Myokard hasarı gelişimi altta yatan hastalıklara göre değişim göstermektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalığa sahip olan bireylerde daha fazla myokard hasarı gelişmektedir. Shi ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada myokard hasarı gelişen hastaların %58.8'inde hipertansiyon mevcutken, gelişmeyen hasta grubunda eşlik eden hipertansiyon tanısı %23.4 hastada bildirilmiştir ( $p<0.001$ ) (39). Ayrıca eşlik eden koroner arter hastalığı oranı da myokard hasarı gelişen ve gelişmeyenlerde sırasıyla %29.3 ile %6 olarak raporlanmıştır ( $p<0.001$ ) (39). Başka bir çalışmada ise troponin yüksekliği ile karakterize olan hastalarda altta yatan hipertansiyon ve koroner arter hastalığı oranları sırasıyla %63.5 ve %32.7 iken troponin seviyesi normal olan hasta grubunda %20.7 hipertansiyon, %3 koroner arter hastalığı varlığı bildirilmiştir (29).

COVID-19 seyri sırasında nadir de olsa troponin yüksekliği ve kalp yetmezliği ile prezente olan fulminan myokardit tablosu oluşabilmektedir (41 - 43). Fulminan myokardit tanısı ile izlenen hastalarda erken glukokortikoid ve immunglobulin tedavisinden fayda gören vakalar bildirilmekle birlikte bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır (42).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda stres (Takotsubo) kardiyomyopatisi raporlanmakta olup sitokin fırtınasına eşlik eden katekolamin dalgalanmasının buna neden olduğu düşünülmektedir (16, 44 - 46). COVID-19 sırasında stres kardiyomyopatisi gelişen 12 hastanın incelendiği bir derlemede; hastaların çoğunun 60 yaşın üzerinde ve kadın cinsiyette olduğu bildirilmiştir. Kardiyak tamponad, kalp yetmezliği, myokardit, hipertansif kriz ve kardiyojenik şok gibi komplikasyonlar gelişmekle birlikte hastaların 10 tanesinde sağ kalımın başarıldığı, 1 hastanın kaybedildiği raporlanmıştır (46).

#### **Akut Myokard İnfarktüsü (AMI)**

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan sistemik enflamasyon, aterosklerotik plak stabilitesini bozmakta ve hipoksiyi artırmaktadır. Ayrıca hiperkoagülabilité oluşmakta ve tüm bunlar birleşerek myokard hasarı ve akut

myokard infarktüsü (AMI) riskini artırabilmektedir (14, 29, 47). Katsoularis ve arkadaşlarının yaptığı ve 86.742'si COVID-19 vakası olmak üzere toplamda 400 binin üzerinde hastanın incelendiği bir çalışmada COVID-19 tanısı olmayan kişiler içinde AMI geçirme oranı %0.01 iken, COVID-19 tanılı kişilerde bu oranın %0.03'lere yükseldiği bildirilmiştir (48).

AMI açısından özellikle hastalık tanısından itibaren ilk iki hafta oldukça riskli dönemler olup bu süre içinde AMI insidansı yaklaşık beş kat daha yüksektir (49). COVID-19 vakalarının kontrol grubu ile karşılaştırması yapıldığında hastalığın ortaya çıkışından itibaren ilk hafta içinde AMI insidans oranı 2.89, ikinci haftada 2.53, üçüncü ve dördüncü haftada 1.6 olarak bildirilmiştir (48).

COVID-19, AMI riskini artırabilmekle birlikte pandemi döneminde yapılan çeşitli çalışmalar, AMI nedeniyle hastaneye yatış oranlarının bu süreçte düşüş gösterdiğini bildirmektedir (50 - 52). Yapılan çalışmalar 2020 yılında hospitalize edilen AMI vakalarının, 2019'a göre %48.4 oranında azaldığını göstermektedir ( $p<0.001$ ) (50). ST yüksekliği ile seyreden MI (STEMI) vakaları %26.5, ST yüksekliği olmayan MI (NSTEMI) vakaları ise %65.1 oranında azalma izlenmiştir. Ancak AMI nedeniyle hospitalize edilen vakaların ölüm oranlarına bakıldığında; pandemi dönemindeki vakalarda mortalitede anlamlı bir artış tespit edilmektedir (%2.8 vs %9.7;  $p<0.001$ ). Benzer olarak kardiyojenik şok, yaşamı tehdit eden aritmiler, kardiyak ruptür/ ventriküler septal defekt veya ağır fonksiyonel mitral regürjstasyon gibi majör komplikasyonların gelişme oranı da pandemi döneminde AMI tanısı ile hospitalize edilen vakalarda artış göstermiştir (%7.4 vs %15.7;  $p<0,001$ ) (50). Pandemi döneminde hakim olan endişe, kişilerin hastaneye başvurması halinde SARS-CoV-2 ile enfekte olacağı düşüncesi ile hastaneye başvurmadan ve yatıştan kaçınması ve geciktirmesi, şikayetleri hafif olan kişilerin hastaneye başvurmaması ve yatışı kabul etmemesi, ancak daha ağır durumda olan hastaların hospitalizasyona karşı çıkmaması veya COVID-19 vakalarının yoğunluğu nedeniyle sağlık kurumlarında pandemi hastalarına daha çok yatak ayrılması gibi faktörlerin bu süreçte AMI vakalarındaki azalmayı, bununla birlikte majör komplikasyon ve mortalitedeki artışı açıklayabileceği düşünülmektedir.

### Venöz Tromboembolik Olaylar (VTE)

Şiddetli enfeksiyonlar veya sepsise bağlı olarak gelişen akut inflamatuvar yanıt koagülasyon kaskadını etkileyebilmektedir. Ayrıca ACE2 ile koagülasyon arasında bir korelasyon olduğu bilinmektedir (53). COVID-19 seyrinde izlenen sistemik enflamasyon, koagülasyon bozukluğu, multiorgan disfonksiyonu, ACE2 seviyesinde azalma gibi pek çok nedenden dolayı SARS-CoV-2 enfeksiyonunda VTE riskinde artış görülmektedir (21,54). Çin'de yapılan bir çalışmada D-dimer yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Başka bir çalışmada da benzer olarak ölüm ile sonuçlanan vakalarda D-dimer seviyeleri 2.12 µg/mL iken sağ kalan hasta grubunda 0.61 µg/mL olarak izlenmiş ve bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir ( $p < 0.01$ ) (55). Bunların yanı sıra yapılan otopsiler sonucunda da COVID-19 nedeniyle kaybedilen hastaların çeşitli organlarına ait küçük damarlarda hyalin trombüslerin varlığı bildirilmiştir (56).

### Uzamış COVID-19 ve Kardiyak Etkileri

COVID-19 sürecinde bazı hastalarda semptomlar hızla iyileşirken bazılarında uzun bir süre devam edebilmektedir. Bu nedenle pandemi sürecinin uzamasıyla birlikte yeni tanımlamalara ihtiyaç duyulmuştur. "Devam eden semptomatik COVID-19" terimi, semptomların başlangıcından itibaren 4-12 hafta sonra var olan şikayetlerin devam ediyor olmasını ifade etmektedir. "Post-COVID-19 sendrom" ise COVID-19 seyrinde veya sonrasında gelişen belirti ve bulguların 12 haftadan uzun sürmesi ve alternatif bir tanı ile açıklanamaması şeklinde tanımlanmaktadır. "Uzamış COVID-19", devam eden semptomatik COVID-19 ve post-COVID-19 sendrom ifadelerinin her ikisini de kapsayan bir tanım olarak belirlenmiştir (57).

Uzamış COVID-19 vakalarında semptom ve bulguların sıklığı ve süresi değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda uzamış COVID-19 tablosunda en sık halsizlik (%53.1), dispne (%43.4), eklem ağrısı (%27.3), göğüs ağrısı (%21.7) ve çarpıntı (%11) şikayetlerinin varlığı bildirilmektedir (58,59). Hastalarda COVID-19 sürecinden itibaren 60 gün sonra %87.4 oranında, 125 gün sonra ise %53.1 oranında en az bir şikayet devam etmektedir (58,60). Yaygın olarak izlenmesi ve uzun sürmesi nedeniyle uzamış COVID-19 endişe verici olarak nitelendirilmektedir.

Uzamış COVID-19 sürecinde, akut hastalık döneminde görülen semptom ve bulgular benzer şekilde karşımıza çıkmaktadır. Kardiyak açıdan bunların oranları değerlendirildiğinde; akut COVID-19 ve uzamış COVID-19'da çarpıntı veya aritmi sırasıyla %16.7- %11.2 olarak raporlanmıştır (23, 59). Göğüs ağrısı akut COVID-19'da %3.4, uzamış COVID-19'da ise artış göstererek %12.3 olarak bildirilmiştir (39, 59). Myokardit ise akut ve uzamış COVID-19'da sırasıyla %36 ve %26 olarak izlenmektedir (61, 62). COVID-19 ile ilgili çalışmaların sayıca çok fazla, hasta popülasyonu açısından çok çeşitli olması ve uzamış COVID-19 ile ilgili verilerin henüz yeterli olmaması nedeniyle; akut COVID-19 ve post-COVID-19 dönemde görülen semptom ve bulguların değişimi ile ilgili yorumda bulunmak oldukça zordur.

Uzamış COVID-19'da kardiyak tutulum incelendiğinde asıl olarak karşımıza çıkan sorun myokard enflamasyonudur. Çeşitli çalışmalarda post-COVID-19 dönemde, kardiyak semptom veya bulgulardan bağımsız olarak yapılan kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemeye myokardit saptanmıştır (62 - 64). Daha önce COVID-19 öyküsü olan 1597 genç atletin değerlendirildiği bir çalışmada, kardiyak MR sonucunda katılımcıların %2.3'ünde şüpheli myokardit bulguları izlendiği ve sadece %0.31'inde (5 kişi) kardiyak semptom olduğu bildirilmiştir (63). İngiltere'de yapılan ve ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren 148 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalıktan yaklaşık 2 ay sonra yapılan kardiyak MR görüntülemeye hastaların %54'ünde myokardit benzeri görünüm ve/veya iskemi tespit edilmiştir (62). Almanya'da yapılan başka bir çalışmada, COVID-19 tanısından yaklaşık 2-3 ay sonra değerlendirilen 100 hastanın 71'inde troponin yüksekliği, 78'inde kardiyak MR görüntülemeye anormallik ve 60 hastada devam eden myokardial enflamasyon bulguları olduğu raporlanmıştır. Ayrıca bu hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve sol ventrikül volümünde artış olduğu izlenmiştir (64). Bu çalışma sonucunda uzamış COVID-19 vakalarındaki kardiyak bulguların; akut hastalığın şiddetinden, eşlik eden komorbid durumlardan ve tanıdan itibaren geçen süreden bağımsız olduğu tespit edilmiştir (64).

Sonuç olarak semptom ve bulguların varlığından bağımsız olarak COVID-19 sonrası dönemde KVS tutulumları devam etmektedir. Bu tutulumların



hastalarda nasıl bir sonuç oluşturduğu henüz net olarak bilinmemektedir. COVID-19'un uzun vadeli KVS etkilerinin değerlendirilebilmesi için devam eden çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### **mRNA Aşılı Sonrası Myokardit ve Perikardit**

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hızlı yayılması, mortalite ve morbidite ile sonuçlanması ve çok sayıda kişiyi etkilemesi etkin bir korunma yönteminin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Bu nedenle hızla aşı çalışmalarına başlanmış ve 2020 yılının sonunda COVID-19 aşılı kullanıma girmiştir. COVID-19'dan korunmak amacıyla mRNA aşılılarının kullanıma girmesinin ardından, özellikle BNT162b2 (Pfizer aşılı- BionTech) ve mRNA-1273 (Moderna aşılı) aşılılarından sonra, genç ve adolesan erkekler başta olmak üzere myokardit ve perikardit vakalarında artış bildirilmiştir (65, 66). Özellikle aşılın ikinci dozundan sonra ve 12-29 yaş arasındaki genç erkeklerde myokardit veya perikardit daha yaygın görülmektedir (66, 67). Şimdiye kadar 5-11 yaş arasında 2 doz aşılı yapılmış olan 3.082 kişi 2. doz aşılıama sonrası en az 7 gün takip edilmiş ve bu kişilerde herhangi bir myokardit vakası raporlanmamıştır (66).

Myokardit veya perikardit gelişimi aşılın ikinci dozundan sonra daha sık olarak izlenmektedir. %92'si erkek olan 63 mRNA aşılına bağlı myokardit vakasının değerlendirildiği bir çalışmada, 62 myokardit vakasının aşılın ikinci dozundan sonra gözleendiği ve hiçbirinin de ölüm ile sonuçlanmadığı bildirilmiştir (68). Özellikle ikinci doz aşılıama sonrası erken dönemde (ilk 1 hafta) myokardit veya perikardit gelişim riski sonraki dönemlere göre daha yüksektir (66, 69). Aşılı güvenliği veri tabanına (Vaccine Safety Datalink) bakıldığında ikinci doz aşılı uygulanan 18-39 yaş arasındaki kişilerde myokardit riski 0-7 günler arasında 1 milyon kişi-yılda 368 (9/24.432) iken 22-42 günler arasında 1 milyon kişi-yılda 48 (3/62.481) olarak bildirilmiştir. Aşılı yan etki raporlama sistemi (Vaccine Adverse Events Reporting System) verileri de BNT162b2 aşılının ikinci dozundan sonra, 0-7 gün içinde gözlenen ve beklenen myokardit vakalarındaki artış ile uyumludur (66).

Bir mRNA aşılının ilk dozundan sonra myokardit veya perikardit gelişen vakalarda ikinci dozun uygulanmasının güvenliği konusunda net

veriler olmayıp, ikinci dozdan sonra kardiyak etkilenim riskinin artıp artmayacağı konusunda bilgiler yetersizdir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) bir mRNA aşılından sonra myokardit veya perikardit geliştiğinde ikinci aşılı dozunu önermemektedir. Bununla birlikte yaş, altta yatan hastalık veya kişisel durumlar gibi nedenlerle ağır COVID-19 geçirme riski yüksek kişiler, toplumsal bulaş ve enfeksiyon riski yüksek kişiler ve immünomodulator tedavilerin zamanlaması öncesinde Aşılı Uygulamaları Öneri Komitesi'nin (ACIP) önerilerine uygun olarak ikinci doz aşılının yapılması önerilmektedir (67). İlk dozdan sonra myokardit veya perikardit gelişmesi durumunda ikinci doz yapılmadan önce ara verilmesi, myokardit veya perikardit tablosunun, kardiyak semptomların ve kardiyak enflamasyon bulgularının düzelmesinin ardından ikinci dozun planlanması önerilmektedir. COVID-19 aşılı ile ilişkisiz bir myokardit veya perikardit öyküsü olması durumunda ise mRNA aşılı olmasında sakınca görülmemiştir (67).

mRNA aşılı sonrasında myokardit gelişen hastaların klinik prezentasyonları birkaç vaka serisinde sunulmuştur (70 - 72). 7 tane semptomatik akut myokardit vakasının değerlendirildiği bir vaka serisinde; hastaların 14-19 yaş arasında olduğu, ikinci doz BNT162b2 aşılıamasından sonra 4 gün içinde EKG'de ST elevasyonu ve troponin yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Hastaların hiçbirisinde akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS) bulgularının saptanmadığı, kardiyak MR görüntülemenin tamamının myokardit ile uyumlu olduğu ve bir tanesi hariç diğerlerinin EKO değerlendirmelerinin normal olduğu raporlanmıştır (70). 23 erkek hastadan oluşan bir vaka serisinde de hastaların median yaşının 25 (20-51 yaş) olduğu, hastaların şikayetleri aşılı uygulamasından sonraki 4 gün içinde başladığı ve 23 vakanın 20'sinde ikinci doz aşılı uygulamasından sonra myokardit görüldüğü bildirilmiştir (71). 7 ve 23 vakalık serilerin tamamında da hastalarda iyileşme görülmüş ve olumsuz bir sonlanım ile karşılaşılmamıştır (70, 71). 2.264 tanesi 12-15 yaş aralığında olan toplam 46.429 kişinin incelendiği, BNT162b2 kolu ve plasebo kolu olmak üzere 2 gruptan oluşan bir çalışmadaşı aşılıama sonrası 6 aya varan takipte hiçbir myokardit vakası raporlanmamıştır (73).

mRNA aşılması sonrası myokardit olmaksızın sadece perikardit tablosu da gelişebilmektedir. Bu vakaların myokarditlere göre daha ileri yaşta olduğu, erkeklerde daha sık olduğu görülmektedir. COVID-19 aşılması sonra gelişen toplamda 20 myokardit, 37 perikardit vakasının incelendiği bir vaka serisinde myokardit ve perikardit vakalarında median yaşlar sırasıyla 36 ve 59 olarak bildirilmiştir. Perikardit vakalarının %73'ünü erkekler oluştururken hastaların %40.5'inde ilk doz, %59.5'inde ise ikinci dozdan sonra perikardit gelişmiştir. Myokardit ve perikardit gelişen 57 hastanın sadece 3 tanesi yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olup hastaların hiçbirisinde ölüm görülmemiştir (72).

mRNA aşılması sonrası yeni gelişen göğüs ağrısı, nefes darlığı veya çarpıntı şikayetleri olan özellikle genç erkek hastalarda myokardit ve daha az olasılıkla perikardit akla gelmeli ancak bununla birlikte başta SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmak üzere myokardit ve perikardit yapabilecek diğer nedenler açısından da hastalar mutlaka değerlendirilmelidir.

İsrail'de yapılan, mRNA aşıları uygulanmış olan 2.5 milyondan fazla insanın değerlendirildiği bir çalışmada sadece 54 vakada myokardit geliştiği bildirilmiştir. Myokardit vakalarının %94'ü erkek ve median yaşları 27 (21 - 35) olarak raporlanmıştır. 41 vaka hafif seyirli iken sadece 1 vaka fulminan myokardit olarak izlenmiştir. Hastaların tamamı hastaneden taburcu edilmiş, taburculuk sonrası takipte sadece 1 vaka bilinmeyen bir nedenden dolayı kaybedilmiştir. Bu çalışma hastalık insidansına dair fikir vermesi açısından oldukça önemlidir. Çalışma sonucunda aşılama sonrası beklenen myokardit insidansı 100.000 kişide 2.13 olarak raporlanmıştır (74). Ayrıca vakaların tamamı hastaneden taburcu edilmiş ve yaklaşık %76'sı hafif seyirli ilerlemiştir. ABD'de de yaklaşık 296 milyon doz mRNA aşısı uygulandığı, aşılama sonrası ise 1.226 myokardit vakası raporlandığı bildirilmiştir (65). Bu sayılar yaklaşık olarak 100.000 dozda 0.4 myokardit vakasını göstermektedir. Schauer ve arkadaşlarının bir çalışmasında da myoperikardit insidansının aşının ikinci dozundan sonra 16-17 yaş grubunda %0.008, 12-15 yaş grubunda ise %0.01 oranında görülmesinin beklendiği bildirilmiştir (75).

COVID-19 takibinde myokard hasarının %7.2-27.8 oranında görüldüğü ve yaklaşık %7 mor-

talite ile sonuçlandığı düşünüldüğünde aşılama sonrası görülen myokardit vakaları oldukça düşük oranda kalmaktadır (15, 23, 29, 36 - 38). Yapılan zarar değerlendirmesi sonrasında aşının genel olarak sağladığı faydalar göz önüne alındığında aşuya bağlı kardiyak yan etkiler tolere edilebilir düzeye gelmektedir (65). Ortaya çıkan tablo bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirildiğinde; mRNA aşıları sonrası düşük olan myokardit ve perikardit riski aşılamanın önüne geçmemeli ve caydırmamalıdır (76).

Kardiyoloji polikliniğine gelen hastalarda şikayetlerin bir kısmının COVID-19 hastalığının ilk belirtileri olabileceği akılda tutulmalı ve hastalar COVID-19 tanısı yönünde de incelenmelidir. Ayrıca hastalar COVID-19 enfeksiyonu geçirirken veya geçirdikten sonraki zaman dilimindeki "Uzamış COVID-19" döneminde kardiyak şikayetleri mevcut ise dikkatli olarak incelenmeli, kardiyovasküler etkilenim açısından değerlendirilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33.
2. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 / 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> Erişim tarihi: 01 Mart 2022.
3. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr/>. Erişim tarihi: 08 Nisan 2022.
4. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618.
5. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-2.
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7.
7. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294.
8. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110195.

9. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(6):2373-79.
10. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020;202(5):756-59.
11. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(7):618-25.
12. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60.
13. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-100.
14. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-71.
15. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
16. Tsao CW, Strom JB, Chang JD, Manning WJ. COVID-19-associated stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(7):e011222.
17. Fox SE, Lameira FS, Rinker EB, Vander Heide RS. Cardiac endotheliitis and multisystem inflammatory syndrome after COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1025-7.
18. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.
19. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, et al. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible Mechanisms. *J Card Fail.* 2020;26(6):470-5.
20. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-44.
21. Groß S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;144:47-53.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
23. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
24. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *N Eng J Med.* 2020;382(24):2372-4.
25. Liao SC, Shao SC, Cheng CW, Chen YC, Hung MJ. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 17,435 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):1-7.
26. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59(2):329-36.
27. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, et al. Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(3):e009458.
28. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439-44.
29. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8.
30. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(09):1025-31.
31. Chen T, Wu DI, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368.
32. Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F. End-stage heart failure with COVID-19: strong evidence of myocardial injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail.* 2020;8(6):515-7.
33. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020;141(23):1930-6.
34. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2334-48.
35. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648-55.
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
37. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8.
38. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463-71.

- 39.** Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10.
- 40.** Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, et al. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1274-80.
- 41.** Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020;48(5):773-7.
- 42.** Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2021;42(2):206-206.
- 43.** Cizgici AY, Agus HZ, Yildiz M. COVID-19 myopericarditis: it should be kept in mind in today's conditions. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1547-e5.
- 44.** Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-34.
- 45.** Staedtke V, Bai RY, Kim K, et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature.* 2018;564(7735):273-7.
- 46.** Singh S, Desai R, Gandhi Z, Fong HK, Doreswamy S, Desai V, et al. Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(11):2102-8.
- 47.** Welt FG, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2372-5.
- 48.** Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Connolly AMF. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet.* 2021;398(10300):599-607.
- 49.** Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, Lassen MCH, Skaarup KG, Jensen JUS, et al. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation.* 2020;142(21):2080-2.
- 50.** De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2083-8.
- 51.** Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. The Covid-19 pandemic and the incidence of acute myocardial infarction. *N Eng J Med.* 2020;383(7):691-3.
- 52.** Mafham MM, Spata E, Goldacre R, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet.* 2020;396(10248):381-9.
- 53.** Li SR, Tang ZJ, Li ZH, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1021-6.
- 54.** Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73.
- 55.** Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4): 844-7.
- 56.** Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411-7.
- 57.** National Institute of Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-long-term-effects-of-covid19-pdf-51035515742>. Erişim tarihi: 01 Mart 2022.
- 58.** Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-5.
- 59.** Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):89-95.
- 60.** Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, et al. Long COVID in the Faroe Islands: a longitudinal study among nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):4058-63.
- 61.** Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):533-46.
- 62.** Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021;42(19):1866-78.
- 63.** Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, Rosenthal GL, et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 infection: results from the big ten COVID-19 cardiac registry. *JAMA Cardiol.* 2021;6(9):1078-87.
- 64.** Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-73.

- 65.** Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(27): 977-82.
- 66.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Persons Aged  $\geq 16$  Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, September 2021. [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7038e2.htm?s\\_cid=mm7038e2\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7038e2.htm?s_cid=mm7038e2_w). Erişim tarihi: 01 Mart 2022.
- 67.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#recommendations>. Erişim tarihi: 01 Mart 2022.
- 68.** Jain SS, Steele JM, Fonseca B, Huang S, Shah S, Maskatia SA, et al. COVID-19 Vaccination–Associated Myocarditis in Adolescents. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021053427.
- 69.** Das BB, Moskowitz WB, Taylor MB, Palmer A. Myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination: what do we know so far?. *Children (Basel).* 2021;8(7):607.
- 70.** Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P, et al. Symptomatic acute myocarditis in 7 adolescents after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Pediatrics.* 2021;148(3):e2021052478.
- 71.** Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, McClenathan B, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1202-6.
- 72.** Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA.* 2021;326(12):1210-2.
- 73.** Thomas SJ, Moreira Jr ED, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Eng J Med.* 2021;385(19):1761-73.
- 74.** Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Eng J Med.* 2021;385:2132-9.
- 75.** Schauer J, Buddhé S, Colyer J, Sagiv E, Law Y, et al. Myopericarditis after the Pfizer messenger ribonucleic acid coronavirus disease vaccine in adolescents. *Pediatr.* 2021;238:317-20.
- 76.** Haaf P, Kuster GM, Mueller C, Berger CT, Monney P, Burger P, et al. The very low risk of myocarditis and pericarditis after mRNA COVID-19 vaccination should not discourage vaccination. *Swiss Med Wkly.* 2021;(41).